

Diário Oficial da União – Suplemento
DOU 01 de agosto de 2005
[Página 01-02]

**AGÊNCIA NACIONAL DE
VIGILÂNCIA SANITÁRIA**
RESOLUÇÃO - RE N° 1, DE 29 DE JULHO DE 2005

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso de suas atribuições e tendo em vista o disposto no art. 111, inciso II, alínea “a” do Regimento Interno da ANVISA aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, resolve:

Art. 1º Autorizar ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, em anexo.

Art. 2º Fica revogada a Resolução - RE nº 398, de 12 de novembro de 2004, publicada no Diário Oficial da União de 16 de novembro de 2004.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO
ANEXO

**GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE
ESTABILIDADE**

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.

APLICABILIDADE

Guia para realização dos testes de estabilidade de produtos farmacêuticos a fim de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade.

1. DEFINIÇÕES
ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

Estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do

produto, que podem ocorrer durante o transporte.

ESTUDO DE ESTABILIDADE DE ACOMPANHAMENTO

Estudo realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

LOTE

Quantidade de um produto obtido em um único processo ou série de processos, cujas características essenciais são a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados.

LOTE EM ESCALA PILOTO

Um lote de produto farmacêutico produzido por um processo totalmente representativo simulando o lote de produção industrial e estabelecido por uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado.

PRAZO DE VALIDADE

Data limite para a utilização de um produto farmacêutico definida pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidos.

TESTE DE ESTABILIDADE

Conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas, estabelecido por uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado.

PRAZO DE VALIDADE

Data limite para a utilização de um produto farmacêutico definida pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidos.

TESTE DE ESTABILIDADE

Conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas.

2. DISPOSIÇÕES GERAIS

2.1 O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos em tabela abaixo. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração com, conforme parâmetros definidos em tabela abaixo.

Forma Farmacêutica	Condição de armazenamento *	Embalagem	Temperatura e umidade Acelerado **	Temperatura e umidade Longa Duração **
Sólido	15°C - 30°C	Semi-permeável	40°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR	30°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR
Sólido	15°C - 30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Semi-sólido ***	15°C - 30°C	Semi-permeável	40°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR	30°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR
Semi-sólido	15°C - 30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Líquidos ***	15°C - 30°C	Semi-permeável	40°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR	30°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR
Líquidos	15°C - 30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Gases	15°C - 30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Todas as formas farmacêuticas	2°C - 8°C	Impermeável	25°C ± 2°C	5°C ± 3°C
Todas as formas farmacêuticas	2°C - 8°C	Semi-permeável	25°C ± 2°C / 60 % UR ± 5% UR	5°C ± 3°C
Todas as formas farmacêuticas	-20 °C	Todas	- 20°C ± 5°C	- 20°C ± 5°C

* Qualquer recomendação de armazenamento em temperatura dentro destas faixas deve constar de bulas e rótulos. A temperatura recomendada não exige de que os testes de estabilidade sejam realizados com as temperaturas definidas nas duas últimas colunas da tabela.

** Os valores de temperatura e umidade são fixos e as variações são inerentes às oscilações esperadas pela câmara climática e por eventuais aberturas para retirada ou colocação de material.

*** Líquidos e semi-sólidos de base aquosa devem realizar o estudo com umidade a 25% UR ou 75% UR. Caso se opte por 75% UR, o valor da perda de peso deverá ser multiplicado por 3,0.

2.2. O prazo de validade deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração de 24 meses de duração, protocolado na forma de complementação de informações ao processo. A presença desta documentação no processo é necessária para a renovação do registro.

2.3. O estudo de estabilidade deve ser executado com o produto farmacêutico em sua embalagem primária.

2.4. Os produtos importados a granel devem descrever nos seus rótulos a data de fabricação, a validade e a condição de armazenamento até a execução da embalagem primária para serem liberados pela autoridade sanitária de portos e aeroportos. O estudo

será avaliado durante a inspeção na empresa fabricante.

2.5. Para produtos importados, os estudos de estabilidade podem ser realizados no exterior de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução. Nos caso de produtos importados a granel, o prazo de validade deve levar em consideração o tempo máximo de armazenamento até a execução da embalagem primária.

2.6. Para produtos importados, a granel ou em embalagem primária, os estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser realizados em solo brasileiro de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

2.7. Estudos adicionais, tais como fotoestabilidade que se façam pertinentes de acordo com as propriedades do produto em questão, poderão ser necessárias para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos. Nestes casos sugerimos seguir recomendação técnica disponível no portal da Anvisa. A não apresentação de estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o(s) ativos(s) não sofre(m) degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

2.8. É facultado utilizar modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade, baseados nos princípios estabelecidos na recomendação técnica disponível no portal da Anvisa.

2.9. Todo relatório de estudo de estabilidade, independente da forma farmacêutica, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária

Número do lote para cada lote envolvido no estudo

Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados

Aparência

Plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma.

Data de início do estudo

Teor do princípio ativo e método analítico correspondente

Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente

Limites microbianos

Para toda a forma farmacêutica sólida a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

Dissolução

Dureza

Para as formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas, a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

pH

Sedimentação pós agitação em suspensões

Clareza em soluções

Separação de fase em emulsões e cremes

Perda de peso em produtos de base aquosa

2.10. Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação menor ou igual a 5,0% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações.

Caso as variações de doseamento estejam entre 5,1% e 10,0% no estudo de estabilidade acelerado, o prazo de validade provisório será reduzido à metade, ou seja, será de 12 meses. O doseamento no momento zero não pode ultrapassar as

especificações do produto de acordo com farmacopéias reconhecidas pela Anvisa ou, na ausência de informação farmacopeica, com método validado de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

Caso a especificação farmacopeica e/ou proveniente de método validado permitir que o momento zero seja acima de 10% do declarado a variação da queda será analisada caso a caso.

2.11. Para fins de prazo de validade definitivo, somente será aprovado o relatório de estabilidade que apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e mantidas as demais características do produto.

2.12. Em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição deve-se apresentar informações iniciais e finais que comprovem o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas. Os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável.

2.13. Em caso de comprimidos efervescentes deve-se apresentar informações iniciais e finais que comprovem o período de utilização pelo qual o produto remanescente mantém a sua estabilidade depois da abertura da embalagem primária nas condições de armazenamento determinadas. Estes estudos devem ser realizados com os parâmetros e testes definidos por esta Resolução.

2.14. Excepcionalmente, para os produtos cujos cuidados de conservação sejam inferiores a 25°C e de uso exclusivo em hospitais e clínicas médicas, serão aceitos estudos de estabilidade nas condições especificadas para Zona II (25°C/60%UR), desde que seja devidamente comprovado que o produto não suporta as condições estabelecidas nesta Resolução. Entretanto o titular do registro do produto deve assegurar a conservação recomendada durante o transporte e a distribuição.

3. SELEÇÃO DE LOTES

3.1. Para fins de registro e alterações pós-registro, nos estudos de estabilidade acelerado e longa duração: um ou três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes.

3.2. Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto escala industrial.

3.3. Para os produtos cuja concentração do princípio ativo esteja na ordem de dosagem abaixo de 0.99 miligramas por unidade posológica, não serão permitidos lotes pilotos com quantitativos diferentes dos lotes industriais. Não aplicável a soluções.

3.4. Os estudos de acompanhamento deverão ser realizados nas condições climáticas preconizadas neste Guia. A amostragem deve seguir os parâmetros abaixo descritos:

a) Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano.

b) Um lote a cada 2 anos, produção abaixo ou igual de 15 lotes/ano.

c) Para produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentar o maior número de

lotes produzidos ao ano.

3.5. O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração conforme preconizado neste Guia.

4. FREQUÊNCIA DOS TESTES

4.1. Estudo acelerado: 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas apresentar estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero.

4.2. Estudo de longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas, apresentar estudo no prazo de validade requerido comparativo ao momento zero.

4.3. Estudo de acompanhamento: a cada 12 meses deverão ser realizados todos os testes de um relatório de estudo de estabilidade, relatório que deve ser disponibilizado no momento da inspeção.

5. DA ADEQUAÇÃO

5.1. É obrigatória a apresentação de estudos de estabilidade no momento da primeira renovação de registro após a publicação desta Resolução caso este estudo não conste do dossiê do registro, mesmo que conduzidos de acordo com os parâmetros vigentes quando do início dos estudos.

5.2. A Anvisa aceitará até 31 de julho de 2007, no momento do registro, pós-registro ou da renovação de registro, estudos de estabilidade de longa duração que já estejam em andamento com o parâmetro de umidade abaixo de 75%. Entretanto as câmaras climáticas devem ser re-qualificadas para umidade de 75% a partir da data de publicação desta Resolução. Fica a critério da empresa reiniciar ou não estes estudos.

5.3. Caso os estudos de estabilidade de longa duração tenham sido realizados somente com parâmetros de umidade distintos do definido nesta Resolução, as empresas deverão na primeira renovação de registro após 1 de agosto de 2007, apresentar estudos de estabilidade de acompanhamento em um lote, de acordo com esta Resolução. Para produtos que atendam a esta circunstância, o momento da renovação é entre 1 de agosto de 2007 e 31 de julho de 2008 e já tenham validade igual ou superior a 36 meses, é possível aprovar um período de validade de 36 meses com a apresentação de estudos de no mínimo de 24 meses.

5.4. Caso os estudos de estabilidade de longa duração tenham sido realizados com parâmetros de temperatura e umidade distintos do definido nesta Resolução, as empresas deverão na primeira renovação de registro após 1 de agosto de 2007, apresentar estudos de estabilidade de longa duração de 12 meses, ou estudo acelerado de 6 meses acompanhado do respectivo estudo de longa duração de acordo com esta Resolução. Caso as condições de estabilidade não forem comprovadas na submissão da renovação de registro, a empresa deverá solicitar suspensão de comercialização para manter o registro, caso contrário o registro não será renovado.

5.5. Casos os estudos de longa duração, realizados através das condições desta



Resolução, comprovem um prazo de validade menor que o estabelecido no registro do produto, a empresa deverá imediata e provisoriamente implementar e solicitar alteração pósregistro para alteração de prazo de validade com base nos dados obtidos.