

ANEXO I

PLANO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE REDUZIDO DE MEDICAMENTOS

1. INTRODUÇÃO

Agrupamento e Matrização são modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade baseados em princípios diferentes. Entretanto, considerações cuidadosas e justificativas científicas devem acompanhar a apresentação do estudo utilizando estes modelos.

2. DEFINIÇÕES

2.1. AGRUPAMENTO

Modelo do plano de estabilidade no qual somente amostras dos extremos de certos fatores, por exemplo: dosagem e tamanho da embalagem, são testadas na mesma frequência existente no estudo completo. O modelo assume que a estabilidade de qualquer nível intermediário é representada pelos extremos testados.

Agrupamento pode ser aplicado para recipientes com diferentes tamanhos ou mesmo recipiente, mas com enchimento diferente.

2.2. MATRIZAÇÃO

Modelo do plano de estabilidade no qual um sub-grupo da amostragem, selecionado de um número total de amostras possíveis para todos os fatores de combinação, é testado numa frequência especificada. A intervalos de tempo subsequentes, outro sub-grupo da amostragem de amostra para todos os fatores de combinações é testado. O modelo assume que a estabilidade de cada sub-grupo da amostragem de amostras testadas representa a estabilidade de todas as amostras a determinado intervalo de tempo. As diferenças nas amostras para o mesmo produto devem ser identificadas como, por exemplo: lotes com revestimentos diferentes, dosagens diferentes, tamanhos diferentes de um mesmo recipiente de embalagem e, em alguns casos, tamanhos diferentes de recipientes.

Este modelo pode ser aplicado a toda alteração e inclusão pós-registro.

3. PROCEDIMENTO

3.1. AGRUPAMENTO

3.1.1. Fatores do modelo

São variáveis tais como dosagem, tamanho do recipiente e/ou enchimento; a serem avaliadas no modelo do estudo por seu efeito na estabilidade do produto.

3.1.2. Dosagem

Pode ser aplicado para estudos com múltiplas dosagens de formulações idênticas ou próximas.
Exemplos:

- a) Cápsulas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com enchimento diferente;
- b) Comprimidos de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com pesos diferentes;

c) Soluções orais com diferentes dosagens, mas com formulações que diferem somente nos excipientes menores, por exemplo: corantes e aromatizantes.

d) Géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação.

Quando justificado, o agrupamento pode ser aplicado para estudos com múltipla concentração onde quantidades relativas de princípio ativo e excipientes mudam na formulação. Nesta justificativa pode ser incluída a demonstração de perfis de estabilidade comparáveis de lotes anteriores (como lotes de estudos clínicos ou de desenvolvimento)

Nos casos em que entre várias dosagens são utilizados excipientes diferentes o agrupamento geralmente não deve ser aplicado.

3.1.3. Tamanho do recipiente e/ou enchimento

Agrupamento pode ser aplicado a estudos nos quais tanto o tamanho do recipiente ou o enchimento variam, enquanto as outras características permanecem constantes. Deve-se selecionar cuidadosamente os extremos comparando-se as várias características do recipiente que podem afetar a estabilidade do produto. Essas características incluem a espessura da parede do recipiente, a geometria de fechamento, a área de superfície do volume, volume morto, taxa de permeabilidade do vapor d'água ou oxigênio por unidade de dosagem, peso ou volume, conforme apropriado. Quando justificado, o agrupamento pode ser aplicado para estudos com o mesmo tamanho de recipiente e com diferentes sistemas de fechamento, Na justificativa pode ser incluído nível de permeabilidade relativa dos sistemas de fechamento envolvido no estudo.

3.1.4. Considerações de modelo e potenciais de risco

Se depois de iniciado os estudos, um dos extremos deixar de ser comercializado, o estudo pode ser mantido para apoiar as dosagens intermediárias.

Se houver diferença na estabilidade dos extremos, os intermediários não devem ser considerados mais estáveis que o extremo menos estável.

Exemplo de um modelo de Agrupamento

TIPO DE EMBALAGEM	Dosagem/Lote do produto (L1, L2, L3)								
	50mg			75mg			100mg		
	L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3
Blister	X	X	X	--	--	--	X	X	X
HDPE/15	X	X	X	--	--	--	X	X	X
HDPE/100									
HDPE/500	X	X	X	--	--	--	X	X	X

X = Amostra testada

L = Lote do produto

HDPE = frasco de polietileno de alta densidade

3.2. MATRIZAÇÃO

3.2.1. FATORES DE MODELO

O modelo de matrização pode ser aplicado para dosagens com formulações idênticas ou próximas, tais como:

a) Cápsulas de diferentes dosagens utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com enchimento diferente;

b) Comprimidos de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com pesos diferentes;

c) Soluções orais com diferentes dosagens, mas com formulações que diferem somente nos excipientes menores, por exemplo: corantes e aromatizantes.

d) Géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação.

Outros exemplos podem ser propostos incluindo lotes para os quais se utiliza mesmo processo, equipamento, tamanho de recipiente, enchimento e sistema de fechamento.

Com justificativa, o modelo de matrização pode ser aplicado, por exemplo, para diferentes dosagens onde ocorre alteração em relativa quantidade de substância ativa e excipientes; ou onde diferentes excipientes são usados; ou para diferentes recipientes.

A justificativa deve ser baseada em dados de suporte. Por exemplo, para matrização envolvendo diferentes sistemas de fechamento de embalagem, o suporte dado poderia ser resultados comparativos de transmissão de vapor d'água entre as embalagens propostas ou por comprovação de similaridade na proteção contra luz. Alternativamente, dados podem ser supridos para confirmar que o produto não é afetado pelo oxigênio, umidade ou luz.

3.2.2. CONSIDERAÇÕES DO MODELO

Para este modelo, em condição acelerada ou de longa duração de armazenamento, devem ser tomados cuidados para garantir a realização dos testes no mínimo em três pontos de tempo, incluindo inicial e final, para cada combinação de fatores selecionados.

Exemplos de modelo de matrix de período de teste para um produto com duas concentrações (D1 e D2) estão mostrados nas tabelas abaixo. Os termos "redução pela metade" e "redução de um terço" referem-se à estratégia de redução inicial para o estudo completo. Por exemplo, uma "redução pela metade" elimina um em cada dois períodos de teste de todo modelo do estudo e uma redução de um terço inicialmente remove um a cada três. Estes exemplos incluem todos os testes nos períodos inicial, final e no décimo segundo mês. A melhor redução é, portanto, é menor que uma redução pela metade (24/48) ou um terço (16/48), isto é, temos na verdade uma redução 15 pontos ou 10 pontos de 48 iniciais, respectivamente:

Redução pela Metade (15/48)

Períodos (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
D O S A G E M	D1	Lote 1	T	T		T	T		T	T
		Lote 2	T	T		T	T	T		T
		Lote 3	T		T		T	T		T
	D2	Lote 1	T		T		T		T	T
		Lote 2	T	T		T	T	T		T
		Lote 3	T		T		T		T	T

onde T = amostra testada

Exemplo: Redução de 10/48, ou aproximadamente 1/3 das análises.

Tempo (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
D O S	Concentração 1	Lote 1	X	X	--	X	X	--	X	X
		Lote 2	X	X	X	--	X	X	--	X
		Lote 3	X	--	X	X	X	X	X	X
A G E M	Concentração 2	Lote 1	X	--	X	X	X	X	X	X
		Lote 2	X	X	--	X	X	--	X	X
		Lote 3	X	X	X	--	X	X	--	X

X = Amostra testada.

Exemplos adicionais de modelo de matrix para um produto com três concentrações e três tamanhos de recipientes são dados nas tabelas abaixo. A primeira tabela mostra um modelo de matrix somente dos períodos de teste, e a segunda tabela descreve um modelo de matrix de períodos de testes e de tipos de testes. Na primeira tabela, todas as combinações de lote, dosagem e tamanho do recipiente são testados, enquanto que na segunda tabela, certas combinações de lote, dosagem e tamanho de recipiente não são testados.

Exemplo de modelo de matrix para um produto com três diferentes concentrações e três diferentes tamanhos de recipientes:

Matrização dos Períodos de Teste

Concentrações	C1			C2			C3		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
Lote 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
Lote 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

Matrixing dos Períodos e Tipos de Testes

Concentrações	C1			C2			C3		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Lote 1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
Lote 2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
Lote 3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

Chave:

Períodos (meses)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

C1, C2, e C3 são diferentes concentrações.

A, B, e C são diferentes tamanhos de recipiente.

T = amostras testadas

4. AVALIAÇÃO DOS DADOS

Os dados de estudo de estabilidade num modelo reduzido devem ser tratados da mesma maneira que os dados de um modelo de estudo completo.

Justificativa: incluir todos os exemplos dados Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products - ICH), para facilitar o entendimento das empresas na aplicação dos conceitos.