

CONSULTA PÚBLICA Nº 59, DE 18 DE JUNHO DE 2010 DOU de 21/06/2010

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 15 de junho de 2010,

Adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, em Anexo.

Art. 2º A proposta de Resolução está disponível na íntegra no sítio da Anvisa, no endereço eletrônico <http://www.anvisa.gov.br/>. As contribuições devem ser encaminhadas por escrito para um dos seguintes endereços: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Coordenação de Insumos Farmacêuticos – COINS, SAI trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050; ou para o Fax (61) 3462-5730; ou para o e-mail: cp59@anvisa.gov.br.

§ 1º A documentação objeto desta Consulta Pública e o formulário para envio de contribuições permanecerão à disposição dos interessados no endereço eletrônico <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm>.

§ 2º As contribuições recebidas serão públicas e permanecerão à disposição de todos no sítio da Anvisa.

§ 3º As contribuições não enviada no formulário de que trata o parágrafo anterior ou recebidas fora do prazo não serão consideradas para efeitos de consolidação do texto final do regulamento.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá articular-se com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando à consolidação do texto final.

Parágrafo único. A consolidação do texto final do regulamento e o Relatório de Análise de Contribuições serão disponibilizados no sítio da Anvisa após a deliberação da Diretoria Colegiada.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO PROPOSTA DE RESOLUÇÃO EM CONSULTA PÚBLICA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA RDC XX DE XX DE XX

Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 2 de dezembro de 1999;

Considerando necessidade de estabelecer critérios técnicos aplicáveis às inspeções de estabelecimentos fabricantes de Insumos Farmacêuticos Ativos instalados fora do país;

Considerando a necessidade de instituir o Certificado de Cumprimento Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos, de que trata o artigo 7º, inciso X, da Lei nº. 9.792 de 26 de Janeiro de 1999;

Considerando as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre Certificação da Qualidade de Produto Farmacêutico Objeto do Comércio Internacional;

Adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente determino a sua publicação:

CAPÍTULO I DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Fica aprovada a Resolução para realização dos testes de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, obtidos a partir de síntese química, fermentação e isolados de fontes naturais, a fim de prever, determinar ou acompanhar sua data de reteste ou seu prazo de validade.

Art. 2º Os estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos devem cumprir as diretrizes estabelecidas na presente Resolução.

Art. 3º Para os efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - Data de reteste - Data estabelecida pelo fabricante do insumo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser retestado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas.

II - Embalagem - Invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, insumos farmacêuticos ativos.

III - Embalagem primária - Acondicionamento que está em contato direto com o insumo farmacêutico ativo e que pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou manter, cobrir ou empacotar insumos farmacêuticos ativos.

IV - Estudo de estabilidade acelerado - Estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de insumos farmacêuticos ativos 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.

V - Estudo de estabilidade de longa duração - Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um insumo farmacêutico ativo e, opcionalmente, depois da data de reteste ou do prazo de validade esperada(o). Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar a data de reteste ou o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

VI - Impureza - Qualquer componente não desejável, presente no intermediário ou no insumo farmacêutico ativo.

VII - Insumo Farmacêutico Ativo – IFA - Qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.

VIII - Intermediário - Substância que sofre mudança molecular ou purificação, obtida durante as etapas de processamento antes de transformar-se em um insumo farmacêutico ativo.

IX - Lote - Uma quantidade específica de produto obtido por um processo ou série de processos, de modo que seja homogêneo, dentro dos limites especificados. No caso de produção contínua, um lote pode corresponder a uma fração definida da produção. O tamanho do lote pode ser definido também por uma quantidade fixada ou por quantidade produzida em um intervalo de tempo fixo.

X - Lote em escala piloto - Um lote de insumo farmacêutico ativo produzido por um processo equivalente àquele aplicado ao lote de produção industrial.

XI - Prazo de validade - Tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas.

XII - Produto de degradação/decomposição - Uma molécula que resulta de uma mudança química no intermediário ou insumo farmacêutico ativo com a ação do tempo e/ou pela ação de agentes externos, tais como luz, temperatura, pH, água, ou pela reação com um excipiente e/ou com a embalagem primária.

XIII - Rótulo - Identificação impressa, litografada, pintada, gravada a fogo, a pressão ou autoadesiva, aplicada diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do produto e durante o seu transporte ou armazenamento.

XIV - Teste de degradação forçada – Testes realizados para avaliar a estabilidade intrínseca do insumo farmacêutico ativo. São realizados como parte da estratégia de desenvolvimento e executados sob condições mais severas do que as utilizadas no estudo de estabilidade acelerada.

XV - Testes confirmatórios de estabilidade – testes realizados para definir as condições utilizadas na manipulação, embalagem e rotulagem do insumo farmacêutico ativo.

XVI - Testes indicativos de estabilidade - Métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do princípio ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência.

CAPÍTULO II DO REGULAMENTO TÉCNICO

Seção I Considerações Gerais

Art. 4º A data de reteste ou prazo de validade do insumo farmacêutico ativo deve ser determinada(o) por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Art. 5º A data de reteste ou o prazo de validade deve constar no rótulo.

Art. 6º Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto industrial.

Art. 7º Com resultados mínimos de seis meses de estudo acelerado e doze meses de estudo de longa duração é possível estabelecer data de reteste ou prazo de validade provisório de no máximo vinte e quatro meses.

Parágrafo único. A data de reteste ou o prazo de validade deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração

Art. 8º A estabilidade de um insumo farmacêutico ativo deve ser determinada antes de sua comercialização e repetida após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem etc.

Parágrafo único. Configuram mudanças significativas aquelas relacionadas à alteração na data de reteste ou prazo de validade, nos cuidados de conservação, na rota de síntese, no local e no processo de fabricação de um insumo farmacêutico ativo.

Art. 9º Para insumos farmacêuticos ativos com moléculas instáveis, biológicos e certos antibióticos deve ser estabelecido prazo de validade.

Os métodos analíticos utilizados no estudo de estabilidade devem estar validados e ser indicadores de estabilidade.

Para produtos importados, os estudos de estabilidade podem ser realizados no exterior de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Seção II Seleção de Lotes

A data de reteste ou o prazo de validade do insumo farmacêutico podem ser baseados no estudo de estabilidade dos lotes de escala piloto. A qualidade dos lotes utilizados no estudo de estabilidade deve ser equivalente ao lote industrial.

Os estudos de estabilidade acelerado e longa duração devem ser conduzidos com três lotes de insumos farmacêuticos ativos.

Seção III Embalagem e Rotulagem

As amostras destinadas ao estudo de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos devem ser acondicionadas em recipientes com a mesma composição química e características físicas da embalagem primária de comercialização.

Os materiais de rotulagem e embalagem secundária não devem interferir na qualidade do insumo farmacêutico e devem assegurar proteção adequada contra influências externas e eventuais contaminações.

Depois de avaliada a estabilidade do insumo farmacêutico nas condições preconizadas nesta Resolução, as recomendações de armazenamento devem constar nos rótulos e certificados de análise.

Informações adicionais como: proteger da luz, manter em lugar seco e outras devem ser incluídas quando necessário.

Para insumos farmacêuticos ativos que serão armazenados sob refrigeração (2 – 8°C), deve constar nos rótulos e nos certificados de análise o procedimento a ser adotado em caso de congelamento.

Seção VI Especificações

O protocolo do estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas, biológicas e microbiológicas, quando for o caso. Deve-se avaliar, também, a presença ou formação qualitativa e quantitativa de subprodutos e/ou produtos de degradação, utilizando-se metodologia adequada e validada.

Tratando-se de intermediários armazenados, devem ser apresentados estudos que garantam a manutenção das especificações propostas para o material. Deve haver procedimento escrito especificando condições de armazenagem, embalagem e temperatura. Quando forem exigidas condições especiais de armazenamento, temperatura e umidade, tais condições devem ser verificadas, monitoradas e registradas.

Seção V Frequência dos testes

Os testes referentes ao estudo de estabilidade acelerado devem ser realizados em zero, três e seis meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação e, quando aplicável, a identificação de produto de degradação. Os demais testes podem ser realizados somente ao final dos seis meses, comparativo ao momento zero.

Os testes referentes ao estudo de longa duração devem ser realizados em zero, três, seis, nove, doze, dezoito e vinte e quatro meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação e, quando aplicável, a identificação de produto de degradação. Para os demais testes deve ser apresentado estudo realizado ao final da data de reteste ou prazo de validade requerido comparativo ao momento zero.

Parágrafo único. Para estudos de longa duração as amostras devem ser analisadas no mínimo nos períodos estipulados no Art. 19 e anualmente após o segundo ano até a data de reteste ou prazo de validade pretendido. Devem ser realizados todos os testes específicos para avaliação da estabilidade descritos no protocolo aprovado.

Deve ser definido o momento zero no protocolo do estudo de estabilidade.

Seção VI Condições de Armazenamento

As recomendações de armazenamento estabelecidas com base no estudo de estabilidade devem constar no rótulo do insumo farmacêutico ativo. Quando aplicável, devem ser fornecidos os intervalos de temperatura, particularmente para o insumo farmacêutico ativo que não pode ser congelado. Termos como “condição ambiente” ou “temperatura ambiente” devem ser evitados.

As condições climáticas para a realização dos estudos de estabilidade de longa duração são de 30° C ± 2 °C / 75% UR ± 5.

§ 1º Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de 2°C a 8°C, os estudos de longa duração devem ser realizados a 5° C ± 3 °C.

§ 2º Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de -15°C a -20°C, os estudos de longa duração devem ser realizados a -20° C ± 5 °.

§ 3º Insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento abaixo de -20° C deverão ser tratados caso a caso.

As condições climáticas para a realização dos estudos de estabilidade acelerada são de 40° C ± 2 °C / 75% UR ± 5.

§ 1º Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de 2°C a 8°C, os estudos de estabilidade acelerada devem ser realizados a 25° C ± 2 °C / 75% UR ± 5.

Se ocorrerem mudanças significativas nas condições do estudo acelerado, o período de reteste ou o prazo de validade deverão ser baseados nos estudos de longa duração.

Se o insumo farmacêutico ativo com condição de armazenamento de 2°C a 8°C apresentar resultados fora de especificação nos primeiros três meses do estudo acelerado, deve-se avaliar o efeito de variações, em curtos períodos, fora da condição de armazenamento recomendada, como por exemplo, durante a expedição ou a manipulação.

§ 1º Esta avaliação pode ser baseada, se apropriado, em testes adicionais realizados em um único lote do insumo farmacêutico ativo por um período menor que três meses, realizando testes mais frequentemente que o usual.

§ 2º É desnecessário continuar o estudo até seis meses. Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de -15°C a -20°C a data de validade será baseada somente nos testes de longa duração.

Parágrafo único. Na ausência de estudos acelerados, testes devem ser conduzidos em um único lote a uma temperatura mais elevada (ex. 5 °± 3 ° C ou 25° C ± 2 ° C), por um período apropriado de tempo, para se determinar o efeito de pequenos intervalos de permanência do material fora das condições de armazenamento descritas no rótulo, como ocorre, por exemplo, durante manipulações ou transporte.

A temperatura e umidade reais de armazenamento devem ser monitoradas durante o estudo de estabilidade. Pequenas variações devido à abertura de portas são consideradas inevitáveis. O efeito de variações devido à falha no equipamento deve ser acompanhado pela pessoa responsável, registrado e avaliado seu impacto no estudo de estabilidade.

Seção VII Estudos de Acompanhamento

Os estudos de acompanhamento deverão ser realizados nas condições climáticas preconizadas nesta Resolução.

Deve ser implantado um programa documentado para monitorar as características da estabilidade dos insumos farmacêuticos ativos. Os resultados devem ser utilizados para confirmar as condições de armazenamento, datas de reteste ou prazos de validade propostos.

O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o insumo farmacêutico ativo não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra

qualquer alteração no insumo farmacêutico ativo deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração conforme preconizado nesta Resolução.

Normalmente os primeiros três lotes comerciais de produção devem ser colocados no programa de monitoramento da estabilidade para confirmar a data de reteste ou o prazo de validade. Entretanto, quando os dados de estudos prévios mostram que o insumo farmacêutico ativo é estável por pelo menos dois anos, menos de três lotes podem ser usados.

Pelo menos um lote por ano de insumo farmacêutico produzido, a menos que nenhum lote tenha sido produzido naquele ano, deve ser adicionado ao estudo de acompanhamento da estabilidade e testado, no mínimo anualmente, para confirmar a estabilidade.

O Estudo de Acompanhamento deve ser realizado a cada doze meses incluindo todos os testes do protocolo de estudo de estabilidade.

Seção VIII Testes de Degradação Forçada

Os testes de degradação forçada nos insumos farmacêuticos ativos ajudam a identificar seus prováveis produtos de degradação e o procedimento analítico a ser adotado no estudo de estabilidade, sendo que a natureza dos testes depende do tipo de molécula a ser estudada. Devem ser estabelecidos no protocolo do estudo quais testes são pertinentes.

Os testes podem ser conduzidos em somente um lote do insumo farmacêutico ativo. Devem ser incluídos os efeitos da temperatura, da umidade, da oxidação e da luz no insumo farmacêutico ativo. Os testes devem também avaliar sua susceptibilidade à hidrólise em ampla faixa de valores de pH, principalmente se o insumo for utilizado em uma suspensão ou solução aquosa.

A análise dos produtos de degradação gerados nos testes de degradação pode ser utilizada para o estabelecimento da rota de degradação e o desenvolvimento de validação de procedimentos de análise.

Parágrafo único. Pode não ser necessário avaliar especificamente alguns produtos de degradação, desde que demonstrado que esses não sejam formados sob as condições de estabilidade acelerada e de longa duração.

Impurezas de síntese que não são produtos de degradação não necessitam ser descritas no estudo de estabilidade, mas deve ser assegurado que elas não causem interferência na identificação dos produtos de degradação.

Seção IX Estudos de Fotoestabilidade

Deve ser realizado o estudo de fotoestabilidade com o objetivo de demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significantes no insumo farmacêutico ativo.

Parágrafo único. A não apresentação de estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o insumo farmacêutico ativo não sofre degradação em presença de luz.

O teste de fotoestabilidade deve ser constituído de duas partes: degradação forçada e teste confirmatório.

Nos estudos de degradação forçada as amostras devem ser acondicionadas em recipientes quimicamente inertes e transparentes.

Nos estudos de degradação forçada, uma variedade de condições de exposição pode ser usada, dependendo da fotossensibilidade da substância e da intensidade da fonte usada.

Para fins de desenvolvimento e validação é apropriado limitar a exposição do insumo farmacêutico ativo e finalizar os estudos antes de decomposição excessiva. Para materiais fotoestáveis, os estudos podem ser finalizados após um nível apropriado de exposição.

Parágrafo único. Os níveis de exposição usados pela empresa devem ser justificados.

Sob condições forçadas, produtos de decomposição, que são improváveis de ser formados sob as condições usadas nos testes confirmatórios, podem ser observados. Esta informação pode ser útil no desenvolvimento e validação de métodos analíticos. Se na prática é confirmado que estes produtos de degradação não são formados nos estudos confirmatórios, estes produtos não necessitam ser avaliados.

Se o insumo farmacêutico ativo é testado durante a fase de desenvolvimento, as características de fotoestabilidade devem ser confirmadas em um lote representativo de produção.

Parágrafo único. Se os resultados do estudo confirmatório não forem conclusivos, os testes devem ser repetidos com até dois lotes adicionais representativos de produção.

Subseção I Fontes de Luz

A fonte de luz deve vir acompanhada da especificação espectral do fabricante e estar de acordo com o protocolo definido pela empresa.

Deve-se manter um controle apropriado da temperatura para minimizar sua influência nos resultados dos testes ou pode ser utilizada uma amostra-controle na ausência de luz, nas mesmas condições ambiente.

Pode-se utilizar uma fonte de luz similar ao padrão de emissão D65/ID65, como uma lâmpada fluorescente artificial combinando emissão visível e UV. D65 é o padrão internacional reconhecido para luz do dia, conforme definido na ISO 10977(1993). ID65 é o equivalente ao padrão de luz indireta de interiores.

Para fonte de luz emitindo radiação significativa abaixo de 320nm, deve ser utilizado filtro(s) para eliminar tais radiações.

A amostra pode ainda ser exposta à combinação da lâmpada branca fluorescente fria, similar à ISSO 10977(1993) e da Lâmpada fluorescente UV com espectro distribuído entre 320nm e 400nm, e emissão máxima de energia entre 350nm e 370nm; uma proporção significativa da luz ultravioleta deve estar entre as bandas de 320 e 360 nm e entre 360 e 400 nm.

Outras condições podem ser utilizadas na realização dos testes, desde que justificadas.

Subseção II Procedimento

Para estudos de confirmação, amostras devem ser expostas a não menos que 1,2 milhões de lux horas, integrados a uma energia de ultra-violeta próxima de não menos que 200 watt horas/m².

As amostras podem ser expostas lado a lado utilizando o sistema químico actinométrico validado, assegurando que a exposição foi garantida; ou a uma duração de tempo apropriada quando as condições são monitoradas por radiômetros ou luxímetros calibrados.

Se amostras protegidas forem utilizadas como controles para avaliação das alterações provocadas pela temperatura induzida no processo, estas devem ser colocadas junto com as amostras em teste.

Subseção III Apresentação das Amostras

Cuidados devem ser tomados para garantir que sejam preservadas as características físicas das amostras sob teste, tais como resfriamento e/ou posicionamento das amostras em recipientes lacrados, propiciando minimizar alterações de estado físico tais como sublimação, evaporação ou fusão. Estas ações são tomadas a fim de estabelecer o mínimo de interferência com a irradiação das amostras sob teste.

Possíveis interações entre as amostras e materiais utilizados em sua proteção ou componentes dos recipientes devem sempre ser consideradas e quando não relevantes ao processo, descartadas.

Amostras sólidas devem ser alocadas em recipientes apropriados de vidro ou plástico e cobertos, se necessário, com material transparente. Devem ser espalhadas de forma a não ultrapassar uma espessura de 3 mm. Amostras líquidas devem ser expostas em recipientes quimicamente inertes e transparentes.

Subseção IV Análise das Amostras

Ao final do período de exposição, as amostras devem ser examinadas para qualquer alteração das propriedades físicas, em geral: aparência, limpidez ou cor da solução; e para teor e produtos de degradação, por métodos indicadores de estabilidade validados.

As considerações de amostragem devem garantir representatividade e homogeneidade da amostra. A análise da amostra exposta deve ser executada concomitantemente com as amostras-controles se estas forem usadas no teste.

Os estudos de degradação forçada devem ser projetados para fornecer informação apropriada ao desenvolvimento e validação dos métodos do teste para os estudos confirmatórios. Estes métodos devem ser capazes de separar e de detectar os produtos de decomposição que aparecem durante os estudos confirmatórios. É importante reconhecer que os resultados destes estudos fazem parte dos estudos de degradação forçada, não sendo projetados para estabelecer limites qualitativos ou quantitativos.

Os estudos confirmatórios devem identificar as precauções necessárias durante a fabricação ou formulação do medicamento e se é necessário embalagem resistente a luz.

Seção X Relatório

O relatório de estudo de estabilidade, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

- I. nome do insumo farmacêutico ativo;
- II. número do (s) lote (s);
- III. tamanho do (s) lote (s);
- IV. especificação do material de acondicionamento;
- V. data de fabricação do (s) lote (s);
- VI. data de início do estudo (dia/mês/ano);
- VII. número de amostras testadas por lote;
- VIII. número de amostras analisadas por período;
- IX. condições de armazenamento;
- X. testes a serem realizados;
- XI. frequência dos testes e limites das especificações;
- XII. aspecto;
- XIII. teor e método analítico correspondente;
- XIV. quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente;
- XV. limites microbianos;
- XVI. resultado dos testes;
- XVII. conclusão.

Seção XI Avaliação dos resultados

O propósito do estudo de estabilidade é determinar um período de reteste ou prazo de validade aplicáveis a todos os lotes de insumo farmacêutico ativo que serão produzidos sob as mesmas circunstâncias.

A data de reteste ou prazo de validade são baseados na avaliação das informações resultantes do estudo de estabilidade, incluindo os resultados dos testes físicos, químicos, biológicos e microbiológicos de, no mínimo, três lotes.

O grau de variação de resultados entre os lotes afeta a confiança dos resultados e a garantia de que um lote futuro estará inteiramente dentro das especificações dentro do período de reteste ou prazo de validade atribuídos.

Quando os resultados mostram que houve pouca degradação do insumo farmacêutico ativo e pouca variação de resultados entre os lotes, normalmente é desnecessária análise estatística formal para determinação do período de reteste ou do prazo de validade, devendo ser justificada a ausência do uso do método estatístico.

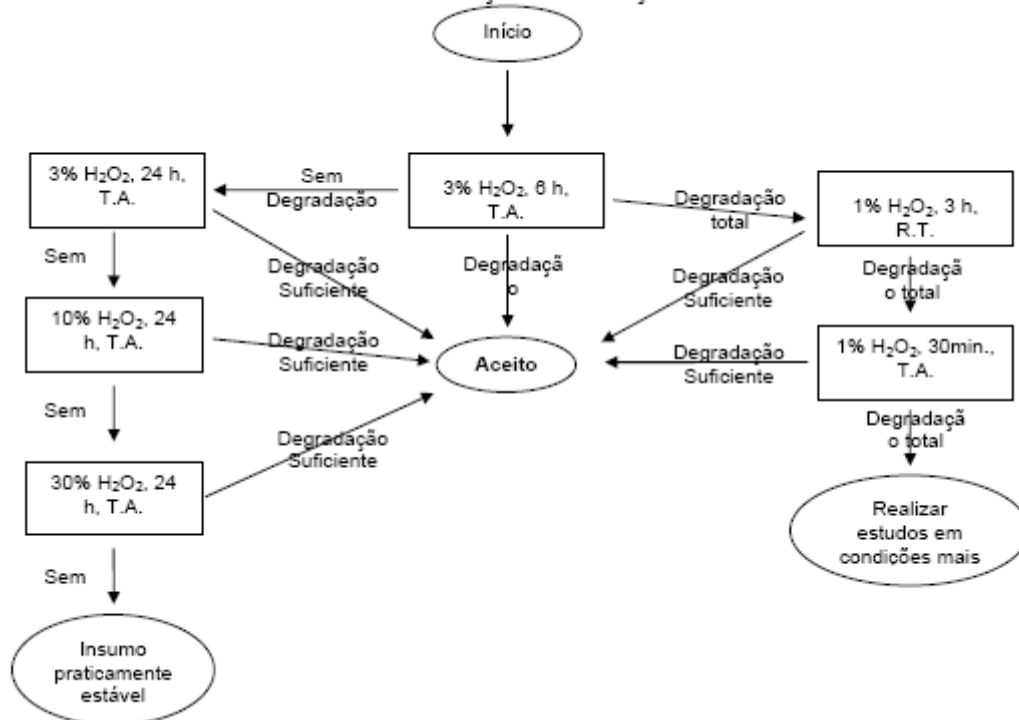
Extrapolação da data de reteste, obtida nos estudos das condições de longa duração, pode ser efetuada, se justificada.

Parágrafo único. A justificativa deve ser baseada nos conhecimentos dos mecanismos de degradação, nos resultados das condições do estudo de curta duração, no modelo matemático estatístico aplicado, no tamanho do lote, na existência de dados que suportam os dados de estabilidade dentre outros.

Qualquer avaliação deve cobrir não somente os testes efetuados, mas também os níveis dos produtos de degradação e outros atributos apropriados.

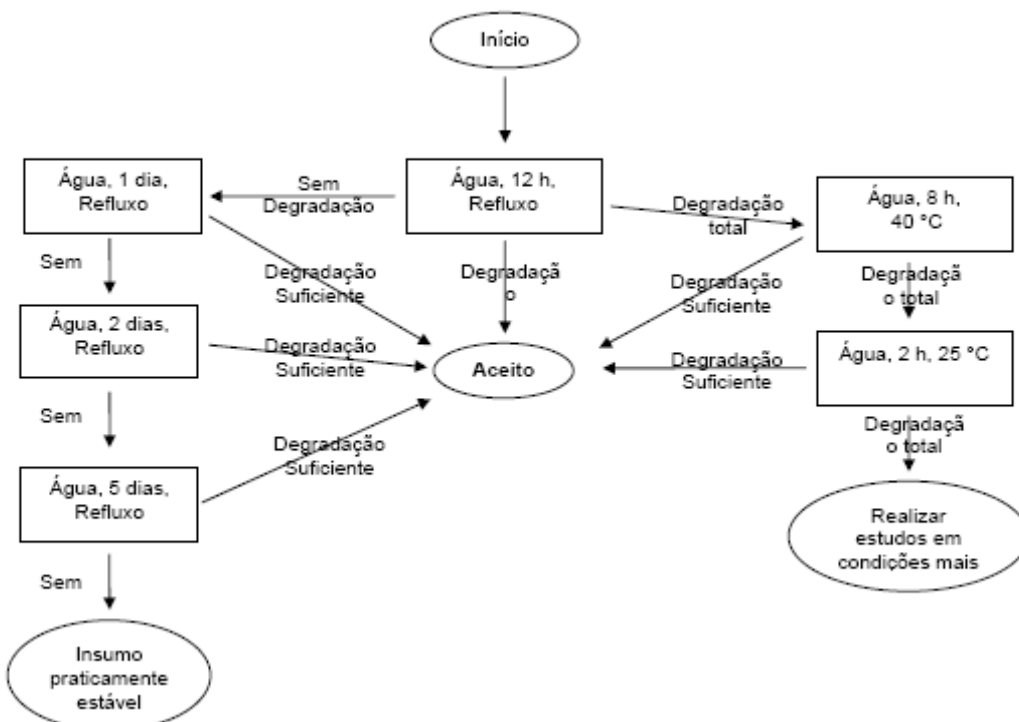
ANEXO I SUGESTÃO DE FLUXOGRAMAS PARA REALIZAÇÃO DE TESTES DE STRESS/DEGRADAÇÃO

1. ESTUDOS DE STRESSE PARA DEGRADAÇÃO EM CONDIÇÕES OXIDATIVAS



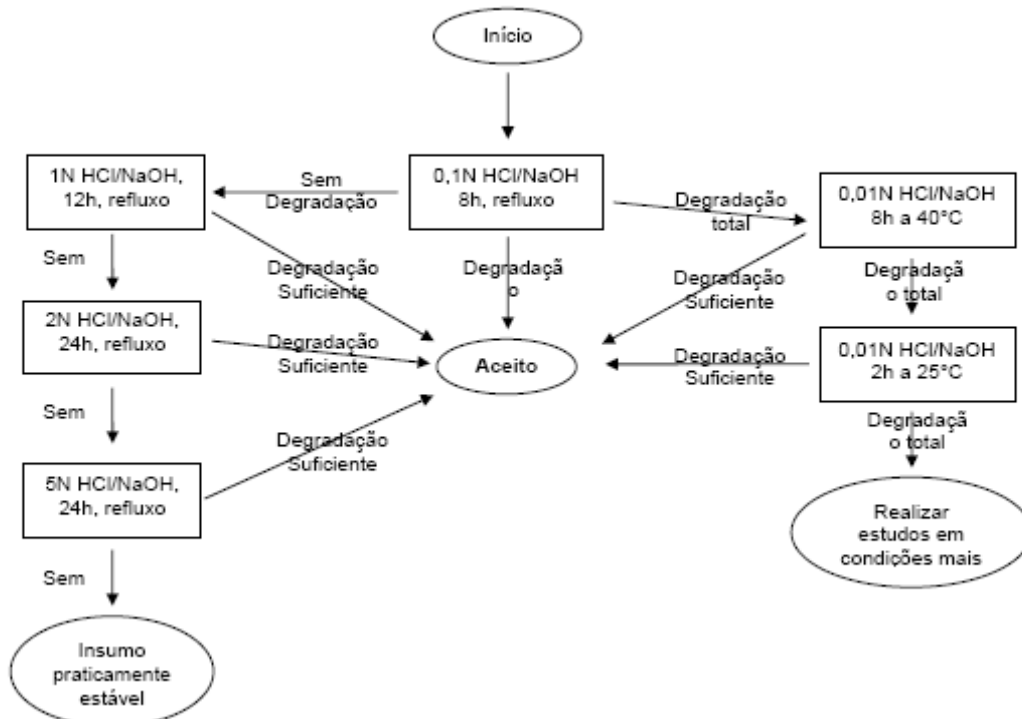
Fluxograma para realização de estudos de estresse para degradação em condições oxidativas.

2. ESTUDOS DE STRESSE PARA DEGRADAÇÃO EM CONDIÇÕES NEUTRAS



Fluxograma para realização de estudos de estresse para degradação em condições neutras

3. ESTUDOS DE ESTRESSE PARA DEGRADAÇÃO EM CONDIÇÕES ÁCIDAS E ALCALINAS



Fluxograma para realização de estudos de estresse para degradação em condições ácidas e alcalinas
Observação: O teste deve ser realizado tanto na condição ácida quanto básica.

4. ESTUDOS DE ESTRESSE PARA DEGRADAÇÃO FOTOLÍTICA

