
ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 45, DE 9 DE AGOSTO DE 2012

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

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 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, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 27 de julho de 2012, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico para realização dos testes de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos com o objetivo de prever, determinar ou acompanhar sua data de reteste ou seu prazo de validade.

Seção I

Abrangência

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

Seção II

Definições

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 possível 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 insumo farmacêutico ativo.

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, após a data de reteste ou o 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 a um paciente, atua como ingrediente ativo podendo 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 insumo farmacêutico ativo 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 fixa 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 insumo farmacêutico ativo 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 resultante de uma mudança química ocorrida no intermediário ou insumo farmacêutico ativo devido à ação do tempo e/ou à 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 auto-adesiva, aplicada diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do IFA bem como durante o seu transporte ou armazenamento.

XIV-Teste de degradação forçada – Testes realizados para avaliar a estabilidade intrínseca do insumo farmacêutico ativo 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 insumo farmacêutico 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 É possível estabelecer data de reteste ou prazo de validade provisório de no máximo 24 (vinte e quatro) meses com resultados mínimos de seis meses de estudo acelerado ou doze meses de estudo 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.

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 produção de um insumo farmacêutico ativo.

Art. 9º Deve ser estabelecido prazo de validade para insumos farmacêuticos ativos instáveis e certos antibióticos.

OS MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS NO ESTUDO DE ESTABILIDADE DEVEM ESTAR VALIDADOS E SER INDICATIVOS DE ESTABILIDADE.

OS ESTUDOS DE ESTABILIDADE PARA INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS IMPORTADOS 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 EM ESCALA PILOTO.

PARÁGRAFO ÚNICO. A QUALIDADE DOS LOTES UTILIZADOS NO ESTUDO DE ESTABILIDADE DEVE SER EQUIVALENTE AO LOTE INDUSTRIAL.

OS ESTUDOS DE ESTABILIDADE ACELERADO E DE LONGA DURAÇÃO DEVEM SER CONDUZIDOS COM, NO MÍNIMO, 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 DE COMERCIALIZAÇÃO.

OS MATERIAIS DE ROTULAGEM E EMBALAGEM SECUNDÁRIA NÃO DEVEM INTERFERIR NA QUALIDADE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E DEVEM ASSEGURAR PROTEÇÃO ADEQUADA CONTRA INFLUÊNCIAS EXTERNAS E EVENTUAIS CONTAMINAÇÕES.

AS RECOMENDAÇÕES DE ARMAZENAMENTO DEVEM CONSTAR NOS RÓTULOS DEPOIS DE AVALIADA A ESTABILIDADE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO NAS CONDIÇÕES PRECONIZADAS NESTA RESOLUÇÃO.

§ 1º DEVEM SER INCLUÍDAS QUANDO NECESSÁRIO, INFORMAÇÕES ADICIONAIS COMO: PROTEGER DA LUZ, MANTER EM LUGAR SECO E OUTRAS.

§ 2º Devem ser evitados termos como “condição ambiente” ou “temperatura ambiente”.

§ 3º Devem ser fornecidos os intervalos de temperatura, particularmente para o insumo farmacêutico ativo que não pode ser congelado, quando aplicável.

DEVE CONSTAR NOS RÓTULOS A AÇÃO A SER ADOTADA EM CASO DE CONGELAMENTO PARA INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS QUE SERÃO ARMAZENADOS SOB REFRIGERAÇÃO (2 – 8°C).

Seção IV

Especificações

O PROTOCOLO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE DEVE CONTEMPLAR AVALIAÇÕES FÍSICAS, QUÍMICAS, FÍSICO-QUÍMICAS, BIOLÓGICAS E MICROBIOLÓGICAS, QUANDO FOR O CASO.

PARÁGRAFO ÚNICO. DEVE SER AVALIADA, TAMBÉM, A PRESENÇA OU FORMAÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DE SUBPRODUTOS E/OU PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO, UTILIZANDO-SE METODOLOGIA ADEQUADA E VALIDADA.

Seção V

Frequência dos testes

OS TESTES REFERENTES AO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO DEVEM SER REALIZADOS EM 0 (ZERO), 3 (TRÊS) E 6 (SEIS) MESES PARA DOSEAMENTO DO IFA, QUANTIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO E, QUANDO APLICÁVEL, A IDENTIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO.

PARÁGRAFO ÚNICO. OS DEMAIS TESTES PODEM SER REALIZADOS SOMENTE AO FINAL DOS 6 (SEIS) MESES, TOMANDO COMO REFERÊNCIA O MOMENTO 0 (ZERO).

OS TESTES REFERENTES AO ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO DEVEM SER REALIZADOS EM 0 (ZERO), 3 (TRÊS) E 6 (SEIS), 9 (NOVE), 12 (DOZE), 18 (DEZOITO) E 24 (VINTE E QUATRO) MESES PARA DOSEAMENTO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO, QUANTIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO E, QUANDO APLICÁVEL, A IDENTIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO.

§ 1º DEVE SER APRESENTADO ESTUDO REALIZADO AO FINAL DA DATA DE RETESTE OU PRAZO DE VALIDADE REQUERIDO TOMANDO COMO REFERÊNCIA O MOMENTO ZERO PARA OS DEMAIS TESTES.

§ 2º Para estudos de longa duração as amostras devem ser analisadas no mínimo nos períodos estipulados no caput deste artigo e anualmente após o segundo ano até a data de reteste ou prazo de validade pretendido devendo 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 CONDIÇÕES CLIMÁTICAS PARA A REALIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO SÃO:

I - Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de até 30 °C, os estudos devem ser realizados a 30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR

II - Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de 2 °C a 8 °C, os estudos devem ser realizados a 5 °C ± 3 °C.

III - Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de -15 °C a -25 °C, os estudos de longa duração devem ser realizados a -20 °C ± 5 °C.

IV - 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% UR PARA INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS COM CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO DE ATÉ 30 °C.

Parágrafo único. Os estudos de estabilidade acelerada devem ser realizados a 25 °C ± 2 °C / 60% UR ± 5% UR para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de 2°C a 8°C.

SE OCORREREM MUDANÇAS SIGNIFICATIVAS NOS RESULTADOS OBTIDOS NAS CONDIÇÕES DO ESTUDO ACELERADO, O PERÍODO DE RETESTE OU O PRAZO DE VALIDADE DEVERÃO SER BASEADOS NOS ESTUDOS DE LONGA DURAÇÃO.

NO CASO DE O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO COM CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO DE 2°C A 8°C APRESENTAR RESULTADOS FORA DE ESPECIFICAÇÃO NOS PRIMEIROS 3 (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 A AVALIAÇÃO A QUE SER REFERE O CAPUT DESTE ARTIGO PODE SER BASEADA, SE APROPRIADO, EM TESTES ADICIONAIS REALIZADOS EM UM ÚNICO LOTE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO POR UM PERÍODO MENOR QUE 3 (TRÊS) MESES, REALIZANDO TESTES MAIS FREQUENTEMENTE QUE O USUAL.

§ 2º É DESNECESSÁRIO CONTINUAR O ESTUDO ATÉ 6 (SEIS) MESES.

A DATA DE VALIDADE OU DATA DE RETESTE SERÁ BASEADA SOMENTE NOS TESTES DE LONGA DURAÇÃO PARA INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS COM CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO DE -15 °C A -25 °C.

PARÁGRAFO ÚNICO. TESTES DEVEM SER CONDUZIDOS NO MÍNIMO EM UM LOTE A UMA TEMPERATURA MAIS ELEVADA (EX. 5 °C ± 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.

§ 1º PEQUENAS VARIAÇÕES DEVIDO À ABERTURA DE PORTAS SÃO CONSIDERADAS INEVITÁVEIS.

§ 2º O EFEITO DE VARIAÇÕES DEVIDO À FALHA NO EQUIPAMENTO DEVE SER ACOMPANHADO PELA PESSOA RESPONSÁVEL, REGISTRADO E AVALIADO SEU IMPACTO NO ESTUDO DE ESTABILIDADE.

O PROCEDIMENTO A SER ADOTADO EM CASO DE CONGELAMENTO DEVE SER FORNECIDO PELO FABRICANTE, SE TAL CONGELAMENTO FOR CRÍTICO PARA O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO ARMAZENADO SOB REFRIGERAÇÃO (2 °C – 8 °C).

O ESTUDO DE ESTABILIDADE PODE SER REALIZADO CONSIDERANDO SOMENTE O PARÂMETRO TEMPERATURA PARA O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO ACONDICIONADO EM EMBALAGEM COMPROVADAMENTE IMPERMEÁVEL A UMIDADE.

Seção VII

Estudos de Acompanhamento

OS ESTUDOS DE ACOMPANHAMENTO DEVERÃO SER REALIZADOS NAS MESMAS CONDIÇÕES CLIMÁTICAS DO ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO PRECONIZADAS NESTA RESOLUÇÃO.

DEVE SER IMPLANTADO UM PROGRAMA DOCUMENTADO PARA MONITORAR AS CARACTERÍSTICAS DA ESTABILIDADE DOS INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS.

PARÁGRAFO ÚNICO. 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 SIGNIFICATIVA APÓS A CONCLUSÃO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO.

PARÁGRAFO ÚNICO. NO CASO DE OCORRER ALTERAÇÃO SIGNIFICATIVA NO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO DEVERÁ SER REALIZADO NOVO ESTUDO DE ESTABILIDADE CONFORME PRECONIZADO NESTA RESOLUÇÃO.

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.

PARÁGRAFO ÚNICO. QUANDO OS DADOS DE ESTUDOS PRÉVIOS MOSTRAM QUE O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO É ESTÁVEL POR PELO MENOS 2 (DOIS) ANOS, MENOS DE 3 (TRÊS) LOTES PODEM SER USADOS.

NO MÍNIMO UM LOTE POR ANO DE INSUMO FARMACÊUTICO PRODUZIDO DEVE SER ADICIONADO AO ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO DA ESTABILIDADE E TESTADO PARA CONFIRMAR A ESTABILIDADE, EXCETO SE NENHUM LOTE TIVER SIDO PRODUZIDO NAQUELE ANO.

O ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO DEVE INCLUIR 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.

PARÁGRAFO ÚNICO. DEVEM SER ESTABELECIDOS NO PROTOCOLO DO ESTUDO QUAIS TESTES SÃO PERTINENTES AO DISPOSTO NO CAPUT.

OS TESTES PODEM SER CONDUZIDOS APENAS EM UM LOTE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E DEVEM SER INCLUÍDOS OS EFEITOS DA TEMPERATURA, DA UMIDADE, DA OXIDAÇÃO, DA LUZ E A SUSCEPTIBILIDADE À HIDRÓLISE EM AMPLA FAIXA DE VALORES DE PH.

Parágrafo único: A ausência de realização de algum dos testes citados deve ser tecnicamente justificada.

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 DOS MÉTODOS ANALÍTICOS.

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.

§ 1º OS TESTES DE FOTOESTABILIDADE PODEM SER REALIZADOS COM UM LOTE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO.

§ 2º 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.

§ 1º OS ESTUDOS PODEM SER FINALIZADOS APÓS UM NÍVEL APROPRIADO DE EXPOSIÇÃO PARA MATERIAIS FOTOESTÁVEIS.

§ 2º OS NÍVEIS DE EXPOSIÇÃO USADOS PELA EMPRESA DEVEM SER JUSTIFICADOS.

PODEM SER OBSERVADOS, SOB CONDIÇÕES FORÇADAS, PRODUTOS DE DECOMPOSIÇÃO, QUE SÃO IMPROVÁVEIS DE SER FORMADOS SOB AS CONDIÇÕES USADAS NOS TESTES CONFIRMATÓRIOS.

PARÁGRAFO ÚNICO. NÃO HÁ NECESSIDADE DE AVALIAÇÃO DOS PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO NO CASO DE SE VERIFICAR QUE ELES NÃO SÃO FORMADOS NOS ESTUDOS CONFIRMATÓRIOS.

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 2 (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 SER MANTIDO 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 SER UTILIZADA UMA FONTE DE LUZ SIMILAR AO PADRÃO DE EMISSÃO D65/ID65, COMO UMA LÂMPADA FLUORESCENTE ARTIFICIAL COMBINANDO EMISSÃO VISÍVEL E UV.

§ 1º O PADRÃO INTERNACIONAL RECONHECIDO PARA LUZ DO DIA, CONFORME DEFINIDO NA ISO 10977(1993), É D65.

§ 2º O EQUIVALENTE AO PADRÃO DE LUZ INDIRETA DE INTERIORES É ID65.

§ 3º DEVE SER UTILIZADO FILTRO(S) PARA ELIMINAR RADIAÇÕES PARA FONTE DE LUZ EMITINDO RADIAÇÃO SIGNIFICATIVA ABAIXO DE 320NM.

A AMOSTRA PODE AINDA SER EXPOSTA À COMBINAÇÃO DA LÂMPADA BRANCA FLUORESCENTE FRIA, SIMILAR À ISO 10977(1993) E DA LÂMPADA FLUORESCENTE UV COM ESPECTRO DISTRIBUÍDO ENTRE 320NM E 400NM, E EMISSÃO MÁXIMA DE ENERGIA ENTRE 350NM E 370NM.

PARÁGRAFO ÚNICO. UMA PROPORÇÃO SIGNIFICATIVA DA LUZ ULTRAVIOLETA DEVE ESTAR ENTRE AS BANDAS DE 320 E 360 NM E ENTRE 360 E 400 NM.

PODEM SER UTILIZADAS NA REALIZAÇÃO DOS TESTES OUTRAS CONDIÇÕES, DESDE QUE JUSTIFICADAS.

Subseção II

Procedimento

AS AMOSTRAS DEVEM SER EXPOSTAS A NO MÍNIMO 1,2 MILHÕES DE LUX HORAS, INTEGRADOS A UMA ENERGIA DE ULTRA-VIOLETA PRÓXIMA DE NO MÍNIMO 200 WATT HORAS/M² PARA ESTUDOS DE CONFIRMAÇÃO.

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.

NO CASO DE AMOSTRAS PROTEGIDAS SEREM 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

DEVEM SER TOMADOS CUIDADOS 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 COMO SUBLIMAÇÃO, EVAPORAÇÃO OU FUSÃO.

§ 1º AS AÇÕES TRATADAS NO CAPUT SÃO TOMADAS A FIM DE ESTABELECEM O MÍNIMO DE INTERFERÊNCIA COM A IRRADIAÇÃO DAS AMOSTRAS SOB TESTE.

§ 2º DEVEM SEMPRE SER CONSIDERADAS POSSÍVEIS INTERAÇÕES ENTRE AS AMOSTRAS E MATERIAIS UTILIZADOS EM SUA PROTEÇÃO OU COMPONENTES DOS RECIPIENTES.

AMOSTRAS SÓLIDAS DEVEM SER ALOCADAS EM RECIPIENTES APROPRIADOS DE VIDRO OU PLÁSTICO E COBERTOS, SE NECESSÁRIO, COM MATERIAL TRANSPARENTE.

PARÁGRAFO ÚNICO. AS AMOSTRAS SÓLIDAS TRATADAS NO CAPUT 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 NO ESTUDO CONFIRMATÓRIO, AS AMOSTRAS DEVEM SER EXAMINADAS PARA QUALQUER ALTERAÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICAS, PARA TEOR E PARA PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO, POR MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE VALIDADOS.

AS CONSIDERAÇÕES DE AMOSTRAGEM DEVEM GARANTIR REPRESENTATIVIDADE E HOMOGENEIDADE DA AMOSTRA.

PARÁGRAFO ÚNICO. A ANÁLISE DA AMOSTRA EXPOSTA DEVE SER EXECUTADA CONCOMITANTEMENTE COM AS AMOSTRAS-CONTROLE 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.

PARÁGRAFO ÚNICO. OS MÉTODOS TRATADOS NO CAPUT DEVEM SER CAPAZES DE SEPARAR E DE DETECTAR OS PRODUTOS DE DECOMPOSIÇÃO QUE APARECEM DURANTE OS ESTUDOS CONFIRMATÓRIOS.

OS ESTUDOS CONFIRMATÓRIOS DEVEM IDENTIFICAR AS PRECAUÇÕES NECESSÁRIAS DURANTE A FABRICAÇÃO OU FORMULAÇÃO DO MEDICAMENTO E A NECESSIDADE DE UTILIZAÇÃO DE EMBALAGEM RESISTENTE A LUZ.

Seção X

Relatório

O RELATÓRIO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE, DEVE APRESENTAR NO MÍNIMO AS SEGUINTE INFORMAÇÕES OU A JUSTIFICATIVA TÉCNICA DE SUA AUSÊNCIA:

I-identificação do insumo farmacêutico ativo por DCB (Denominação Comum Brasileira), DCI (Denominação Comum Internacional) ou CAS (Chemical Abstract Service);

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-freqüência dos testes e especificações;

XI-resultados dos seguintes testes:

a) aspecto;

b) teor e método analítico correspondente;

c) quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente;

d) limites microbianos, quando for o caso

e) caracterização física

f) estabilidade física; e

f) demais testes realizados.

XII-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 E O 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 DA DATA DE RETESTE OU DO PRAZO DE VALIDADE ATRIBUÍDOS.

A NÃO UTILIZAÇÃO DE MÉTODO ESTATÍSTICO PARA AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DEVE SER JUSTIFICADA.

QUALQUER AVALIAÇÃO DEVE COBRIR NÃO SOMENTE OS TESTES EFETUADOS, MAS TAMBÉM OS NÍVEIS DOS PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO E OUTROS ATRIBUTOS APROPRIADOS.

CAPÍTULO III

DISPOSIÇÕES FINAIS

O DESCUMPRIMENTO DAS DISPOSIÇÕES CONTIDAS NA PRESENTE RESOLUÇÃO CONFIGURA INFRAÇÃO DE NATUREZA SANITÁRIA, NOS TERMOS DA LEI Nº 6437, DE 20 DE AGOSTO DE 1977, SUJEITANDO O INFRATOR ÀS PENALIDADES NELA PREVISTAS, SEM PREJUÍZO DAS RESPONSABILIDADES CIVIL, ADMINISTRATIVA E PENAL CABÍVEIS.

ESTA RESOLUÇÃO ENTRA EM VIGOR NA DATA DE SUA PUBLICAÇÃO.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO