

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTABILIDADE: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e
eficácia de fármacos e medicamentos**

ENEIDA GAGLIARDI LEITE

Porto Alegre, 2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTABILIDADE: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e
eficácia de fármacos e medicamentos**

Dissertação apresentada por **Eneida
Gagliardi Leite** para obtenção do GRAU
DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof^a. Dr^a. Elfrides Eva Scherman Schapoval

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Profissionalizante – Produção e Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos – da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 05.01.2006, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. José Aparício Brittes Funck

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Martin Steppe

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

L533e Leite, Eneida Gagliardi

Estabilidade : importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos / Eneida Gagliardi Leite - Porto Alegre : UFRGS, 2006. - XIX, 178 p.: il.: gráf., tab., fig.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Estabilidade. 2. Controle de qualidade. 3. Produtos farmacêuticos. I. Schapoval, Elfrides Eva Scherman. II. Título.

CDU: 615.2.07

Bibliotecárias responsáveis:

Heloísa do Canto Canabarro, CRB 10/1036

Cláudia da Silva Gonçalves, CRB 10/1012

“Deus quer, o homem sonha e a obra nasce”.

(Fernando Pessoa)

Dedico esse trabalho a meus familiares
que, mesmo longe, estão sempre
presentes em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e pelas alegrias que tem concedido por onde quer que eu passe.

À professora Dr^a Elfrides Eva Scherman Schapoval, pelos ensinamentos, orientação, dedicação, carinho e, principalmente, pelo incentivo durante a realização deste trabalho.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pela oportunidade, apoio científico e condições para a realização deste trabalho.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, cada qual com suas particularidades, sempre transmitindo ensinamentos e amizade.

Ao Instituto Nacional de Meteorologia, pela disponibilização dos dados para a realização deste trabalho.

A minha família, que apesar da distância, sempre me apóiam nos caminhos da vida.

A todos os amigos, por compreenderem e respeitarem os tantos “Não, hoje tenho que estudar!!!” e pela comemoração a cada etapa concluída durante o curso. Obrigada pela amizade e apoio!!

Às irmãs franciscanas do Pensionato Casa Menino Deus, pelas orações e apoio espiritual e pelos cuidados e carinho, gratuitamente dispensados.

Às amigas e colegas do Pensionato Casa Menino Deus, pelo companheirismo e amizade. Obrigada especial pela torcida para aprovação no curso e conclusão da dissertação.

À Mirtes Peinado, pelo apoio e pela compreensão das ausências em função deste curso.

Aos colegas de turma, Maria das Graças, Josélia, Fernanda, Silvana, Gabriela, Silvana, Leandro e Carlos, pelo convívio, amizade e intercâmbio de experiências profissionais. Sentirei saudades!!!

À Secretaria de Pós-Graduação, pela atenção e boa vontade, sempre!

A Fabiana, pelo incentivo e apoio. Obrigada pelas dicas e força!!!!

A Mariângela, Aldaíza e, em especial, Javier, pelo apoio e amizade durante o período em que trabalhamos nos hospitais requisitados pelo Ministério da Saúde, no Rio de Janeiro.

Ao Willian, que sempre me apoiou e incentivou desde quando nos conhecemos. Obrigada pelo carinho!!!

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS	xviii
RESUMO	Xix
ABSTRACT	xx
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVO GERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3 REVISÃO	11
3.1 ASPECTOS GERAIS	13
3.2. HISTÓRICO	14
3.3 ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS	17
3.4 CINÉTICA QUÍMICA	18
3.5 FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS	20
3.5.1 Fatores Extrínsecos	20
3.5.1.1 Temperatura	20
3.5.1.2 Umidade	22
3.5.1.3 Luz	24
3.5.1.4 Gases Atmosféricos	26
3.5.2 Fatores Intrínsecos	28
3.5.2.1 Hidrólise	28
3.5.2.2 Oxidação	29
3.5.2.3 Fotólise	30

3.5.3	Fatores Inerentes à Formulação	32
3.5.3.1	Polimorfismo	32
3.5.3.2	Incompatibilidade	33
3.5.3.3	pH	34
3.5.3.4	Tamanho de Partícula	35
3.5.3.5	Vaporização	35
3.5.4	Processo de Fabricação	36
3.5.5	Material de Embalagem	36
3.5.6	Transporte	38
3.6	MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE FARMACÊUTICA	38
3.6.1	Método de <i>Arrhenius</i>	39
3.6.2	Método Empírico	40
3.6.3	Método da Tabela de Estabilidade	40
3.6.4	Método do Coeficiente de Temperatura	41
3.6.5	Método de <i>Amirjahed</i>	41
3.6.6	Análise Térmica	41
3.7	ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS	43
3.8	ZONAS CLIMÁTICAS, CONDIÇÕES CLIMÁTICA E DE ARMAZENAMENTO DO BRASIL.....	44
3.8.1	Zonas Climáticas	44
3.8.2	Condições Climáticas do Brasil	47
3.8.3	Condições de Armazenamento definidas pela ANVISA	51
3.8.4	Condições Preconizadas para o Armazenamento de Produtos Farmacêuticos	52
3.9	DIRETRIZES PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA	54
3.9.1	Diretrizes para Realização de Estudos de Estabilidade de Fármacos e Medicamentos	54

3.9.1.1	Q1A (R2) <i>Stability Testing of New Drug Substances and Products</i> ..	54
3.9.1.2	Q1C <i>Stability Testing for New Dosage Forms</i>	65
3.9.1.3	Q1F <i>Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III e IV</i>	66
3.9.1.4	Diretrizes do MERCOSUL	68
3.9.1.5	Resolução-RE nº 560, de 02/04/2002	73
3.9.1.6	Resolução-RE nº 398, de 12/11/2004	75
3.9.1.7	Resolução-RE nº 1, de 29/07/2005	81
3.9.2	Diretrizes para Realização de Estudos de Fotoestabilidade	86
3.9.2.1	Q1B <i>Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products</i>	86
3.9.2.2	Estudo de Fotoestabilidade segundo Recomendações da ANVISA .	91
3.9.3	Modelo Reduzido de Plano de Estudos de Estabilidade	94
3.10	MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA	98
3.11	PARÂMETROS FARMACOPÉICOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA	102
3.12	PRODUTOS FARMACÊUTICOS SOB VIGILÂNCIA SANITÁRIA	105
4	MÉTODO	107
4.1	VALIDAÇÃO DA CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO DEFINIDA NA RE 01/05 PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO ..	109
4.1.1	Temperatura	110
4.1.1.1	Temperatura Média Mensal	110
4.1.1.2	Temperatura Máxima Média Mensal	111
4.1.2	Umidade Relativa	111
4.1.2.1	Umidade Relativa Média Mensal	111
4.2	AVALIAÇÃO DA GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE PUBLICADA NA RE 01/05	112
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	115

5.1	VALIDAÇÃO DA CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO DEFINIDA NA RE 01/05 PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO ..	117
5.1.1	Temperatura	117
5.1.1.1	Temperatura Média Mensal	117
5.1.1.2	Temperatura Máxima Média Mensal	122
5.1.2	Umidade Relativa	127
5.1.2.1	Umidade Relativa Média Mensal	127
5.2	AVALIAÇÃO DA GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE PUBLICADA NA RE 01/2005	134
5.2.1	Abrangência	134
5.2.2	Condições de Armazenamento	137
5.2.3	Seleção dos Lotes	139
5.2.4	Número de Lotes Testados	140
5.2.5	Frequência dos Testes	141
5.2.6	Número de Amostras Testadas	142
5.2.7	Prazo de Validade Provisório e Tempo Mínimo para Submissão dos Testes	143
5.2.8	Métodos Indicativos de Estabilidade	143
5.2.9	Parâmetros Farmacopéicos Indicativos de Estabilidade	144
5.2.10	Produtos Importados	146
5.2.11	Estabilidade Durante o Uso	147
5.2.12	Materiais de Embalagem	148
5.2.13	Estudos de Fotoestabilidade	149
5.2.14	Estudos de Acompanhamento	149
5.2.15	Critérios para Aprovação do Relatório	149
5.2.16	Cuidados de Conservação	150
5.2.17	Relatório de Estudos de Estabilidade	152
6	CONCLUSÕES	157

7	PERSPECTIVAS	161
8	REFERÊNCIAS	165
9	ANEXOS	171
	Anexo 1 – Formulário de Petição 2	173
	Anexo 2 – Ficha de Estudos de Estabilidade	175
	Anexo 3 – Lista de Assuntos de Petição Relacionados a Medicamentos e a Estabilidade Farmacêutica	176

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	O efeito da temperatura sobre a fração do número total de moléculas com energia igual ou superior à energia de ativação	20
Figura 2 –	Efeito da quantidade de água na velocidade de descoloração do glicoronato de potássio	23
Figura 3 –	Dependência do comprimento de onda na fotodegradação de comprimidos de nifedipina, a 15 °C	25
Figura 4 –	Efeito da intensidade luminosa na fotodegradação da nifedipina a temperatura ambiente	25
Figura 5 –	Efeito da concentração de oxigênio da constante de velocidade de oxidação do ácido ascórbico, a 25 °C	26
Figura 6 –	Ativação do oxigênio tripleto a oxigênio singleto pela luz	27
Figura 7 –	Espécies de oxigênio capazes de catalisar reações de degradação	27
Figura 8 –	Hidrólise de éster em ácido carboxílico e álcool	28
Figura 9 –	Hidrólise de amidas em ácido e amina	28
Figura 10 –	Oxidação da metildopa e da epinefrina	29
Figura 11 –	Fármacos susceptíveis à oxidação	30
Figura 12 –	Fotodegradação do cicloproxano	31
Figura 13 –	Fotodegradação do ácido triiodofenoxibutírico	31
Figura 14 –	Rearranjo do benzopirrazol em benzoimidazol	32
Figura 15 –	Fármacos susceptíveis à reação de substituição e de adição pelo bissulfito	33
Figura 16 –	Fármacos susceptíveis à acetilação pela aspirina	34
Figura 17 –	Determinação do valor de pH para uma estabilidade máxima de fármacos	35
Figura 18 –	Efeito do tempo de trituração na degradação da ampicilina triidratada, armazenada a 40 °C	36
Figura 19 –	Massas de ar da América do Sul com centros de ação e seus deslocamentos	49
Figura 20 –	Clima brasileiro conforme Arthur Strahler	50

Figura 21 –	Tipos de Clima do Brasil segundo Köppen	51
Figura 22 –	Médias das temperaturas médias mensais das capitais da Região Norte, no período de 1999 a 2003	117
Figura 23 –	Médias das temperaturas médias mensais das capitais da Região Nordeste, no período de 1999 a 2003	118
Figura 24 –	Médias das temperaturas médias mensais das capitais da Região Centro Oeste, no período de 1999 a 2003	118
Figura 25 –	Média das temperaturas médias mensais das capitais da Região Sudeste, no período de 1999 a 2003	119
Figura 26 –	Médias das temperaturas médias mensais das capitais da Região Sul, no período de 1999 a 2003	119
Figura 27 –	Proporção de capitais brasileiras com TMQ entre 20 °C e 25 °C e entre 25,1 °C e 30 °C	121
Figura 28 –	Representação gráfica dos valores de TMQ por capital brasileira	121
Figura 29 –	Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Norte, no período de 1999 a 2003	122
Figura 30 –	Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Nordeste, no período de 1999 a 2003	123
Figura 31 –	Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Centro Oeste, no período de 1999 a 2003 ..	124
Figura 32 –	Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Sudeste, no período de 1999 a 2003	125
Figura 33 –	Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Sul, no período de 1999 a 2003	126
Figura 34 –	Médias das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Norte, no período de 1999 a 2003	127
Figura 35 –	Média das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Nordeste, no período de 1999 a 2003	128
Figura 36 –	Média das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Centro Oeste, no período de 1999 a 2003	129
Figura 37 –	Média das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Sudeste, no período de 1999 a 2003	130

Figura 38 – Média das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Sul, no período de 1999 a 2003	131
Figura 39 – Proporção de capitais brasileiras com URMQ menor ou igual a 75 % e maior que 75 %	133
Figura 40 – Representação gráfica da distribuição porcentual da média da umidade relativa entre as capitais brasileiras, no período de 1999 a 2003	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tipos de Estabilidade	17
Tabela 2	Efeito da mudança de temperatura na constante de velocidade de degradação relativa para fármacos com diferentes valores de E_a	22
Tabela 3	Tipos e principais objetivos e finalidades dos estudos de estabilidade	43
Tabela 4	Zonas Climáticas segundo a OMS para realização de estudos de estabilidade	45
Tabela 5	Condições de armazenamento para os produtos farmacêuticos por zona climática	46
Tabela 6	Massas de ar que atuam no Brasil	48
Tabela 7	Condições de armazenamento para condução de estudos de estabilidade de longa duração definidas pela ANVISA	51
Tabela 8	Faixas de temperatura para o armazenamento de produtos farmacêuticos	52
Tabela 9	Cuidados de conservação para medicamentos preconizados pela ANVISA	53
Tabela 10	Critérios para realização do estudo de estabilidade crítico	55
Tabela 11	Condições de Armazenamento para as zonas climáticas I e II .	57
Tabela 12	Condições de Armazenamento para fármacos sob refrigeração	58
Tabela 13	Condições de Armazenamento para fármacos armazenados em freezer	58
Tabela 14	Condições de armazenamento para medicamentos em embalagens semipermeáveis	63
Tabela 15	Razões de perda de água calculada	64
Tabela 16	Condições de armazenamento para a zona climática III e IV	66
Tabela 17	Condições de armazenamento para medicamentos em base aquosa acondicionados em embalagens semi-permeáveis	67
Tabela 18	Critérios para condução do estudo de estabilidade acelerado, por zona climática	69
Tabela 19	Parâmetros para a realização de estudos de estabilidade	81

Tabela 20 – Exemplo do modelo de agrupamento	96
Tabela 21 – Exemplo de redução pela metade	98
Tabela 22 – Exemplo de redução de um terço	98
Tabela 23 – Parâmetros farmacopéicos indicativos de estabilidade	104
Tabela 24 – Temperatura média de 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003 e do quinqüênio 1999 a 2003 de todas as capitais brasileiras e temperatura média entre as capitais brasileiras no mesmo período (em °C)	120
Tabela 25 – Umidade Relativa média de 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003 e do quinqüênio 1999 a 2003 de todas as capitais brasileiras e umidade relativa média entre as capitais brasileiras no mesmo período (em %)	132
Tabela 26 – Cuidados de conservação para produtos farmacêuticos	151

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CLAE - Cromatografia líquida de alta eficiência

Ea - Energia de ativação

EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

EUA - Estados Unidos da América

DSC - Varredura calorimétrica diferencial

DTA - Análise térmica diferencial

FDA - Food and Drug Administration

FF - Forma farmacêutica

FP2 - Formulário de petição 2

ICH - Conferência Internacional de Harmonização

INMET - Instituto Nacional de Meteorologia

MERCOSUL - Mercado Comum do Sul

OMS - Organização Mundial de Saúde

PVC - Policloreto de vinila

RE 01/05 - Resolução-RE n.º01, de 29 de julho de 2005

RE 398/04 - Resolução-RE n.º 398, de 12 de novembro de 2004

RE 560/02 - Resolução – RE n.º 560, de 02 de abril de 2002

RE 899/03 - Resolução - RE n.º 899, de 29 de maio de 2003

TG - Termogravimetria

TMA - Temperatura média anual

TMCB - Temperatura média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado

TMQ - Temperatura média do quinquênio avaliado

TMM - Temperatura média mensal

TMMM - Temperatura máxima média mensal

UR - Umidade relativa

URMM - Umidade relativa média mensal

URMA - Umidade relativa média anual

URMQ - Umidade relativa média do quinquênio avaliado

URMCB - Umidade relativa média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado

UV - Ultravioleta

RESUMO

A estabilidade é um importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia exigidas para o registro sanitário de produtos farmacêuticos. A determinação deste parâmetro fundamenta-se não apenas no cumprimento de exigências legais, mas, também, na preocupação com a saúde pública, uma vez que a instabilidade pode estar relacionada à perda do efeito terapêutico ou à exposição do consumidor aos efeitos tóxicos de produtos de degradação. Vários países publicaram diretrizes para a avaliação da estabilidade farmacêutica. No Brasil, os estudos de estabilidade devem ser conduzidos segundo a Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicada na Resolução-RE n.º 01, de 29 de julho de 2005. No presente trabalho, esta Guia foi avaliada nos aspectos considerados essenciais para obtenção de dados válidos sobre estabilidade. As condições de temperatura e umidade relativa predominantes no Brasil foram determinadas a fim de validar a condição de armazenamento definida na Guia, $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ de UR, para a condução do estudo de estabilidade de longa duração. Os resultados obtidos demonstram que a temperatura de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ é adequada para a determinação da estabilidade de produtos farmacêuticos, entretanto, a umidade relativa, fixada em 75% , não cobre todas as capitais brasileiras. Foi observado, com base na revisão bibliográfica, que existem algumas diferenças entre a Guia e as diretrizes estudadas e que a Guia apresenta alguns aspectos insuficientes que podem influenciar a determinação da estabilidade e do prazo de validade dos medicamentos objetos de registro na ANVISA. Estes aspectos foram discutidos criticamente e sugestões foram propostas a fim de subsidiar futuras alterações da Guia para Realização de Estudos de Estabilidade.

Palavras-chave: fármacos, medicamentos, estudos de estabilidade.

Abstract

The stability is an important parameter to evaluate the demanded quality, security and effectiveness for the sanitary register of pharmaceutical products. The evaluation of this parameter is based not only on the fulfilment of legal requirements but also in the concern with the public health, once the instability can be related to the loss of the therapeutical effect or to the exposition of the consumer to the toxic effects of degradation products. Several countries had published guidelines for the evaluation of the pharmaceutical stability. In Brazil, the stability studies must be lead according to Guide for Accomplishment of Stability Studies, published in Resolução-RE n.º 01, of July 29th 2005. In the present work, this Guide had been evaluated in the aspects considered essential for attainment of the stability valid data. The temperature and predominant relative humidity conditions in Brazil had been determined in order to validate the storage condition defined in the Guide ($30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ de UR) for the conduction of the long term stability study. The obtained results demonstrate that $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ is the adjusted temperature for the determination of the stability of pharmaceutical products, however, 75% of UR, have not covered all the Brazilian capitals. It was observed, on the basis of the bibliographical revision, that there are some differences between the Guide and the guidelines studied, and the Guide presents some insufficient aspects that can influence the determination of the stability and the expiration date of drugs products objects of register in the ANVISA. These aspects had been argued critically and suggestions had been proposed in order to subsidize future alterations of the Guide for Accomplishment of Stability Studies.

Keywords: drugs, drugs products, stability studies.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade (WHO, 1996).

As razões para a determinação da estabilidade de produtos farmacêuticos fundamentam-se, entre outras, na preocupação com a saúde pública. KOMMANABOYINA e RHODES (1999), relatam a importância da avaliação da estabilidade farmacêutica, pois a perda da estabilidade de um medicamento pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou com a formação de produtos de degradação tóxicos.

A estabilidade farmacêutica é avaliada por estudos que têm por finalidade fornecer evidências de como a qualidade de um produto farmacêutico varia com o tempo sob a influência de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e ar atmosférico. LACHMAN e colaboradores (2001) citam que fatores como pH, polimorfismo, susceptibilidade do fármaco à oxidação ou hidrólise, potencial de interação entre fármaco e excipientes e/ou materiais de embalagem, processo de fabricação e outros também podem afetar a estabilidade farmacêutica e que todos esses fatores devem ser considerados no planejamento do estudo de estabilidade.

Os estudos de estabilidade são classificados em acelerado e de longa duração. O estudo acelerado é projetado para aumentar a velocidade de degradação química e/ou alterações físicas no produto farmacêutico pela utilização de condições drásticas de armazenamento, com o propósito de monitorar as reações de degradação e estimar o prazo de validade nas condições normais de armazenamento (BRASIL, 2005; MERCOSUL, 1996). O estudo de longa duração é realizado em condições normais de armazenamento com o objetivo de confirmar os dados obtidos no estudo acelerado (NUDELMAN, 1975; WHO, 1996).

A partir destes estudos é possível determinar o prazo de validade, o material de embalagem e as condições de armazenamento e transporte de fármacos e medicamentos (ICH, 2003). Os estudos de estabilidade devem garantir que a identidade, efetividade, potência, pureza e inocuidade dos produtos farmacêuticos

serão preservadas, dentro dos limites especificados, durante todo o seu período de validade, incluindo o período de utilização pelo paciente.

A comprovação da estabilidade e a determinação do prazo de validade de produtos farmacêuticos objetos de registro sanitário, devido a sua importância, é uma exigência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim como de outras autoridades sanitárias do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL), da *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA), da *Food and Drug Administration* (FDA) e da OMS.

Os procedimentos, critérios e condições de armazenamento para realização de estudos de estabilidade estão estabelecidos na legislação sanitária brasileira e em diretrizes internacionais. Observa-se, no entanto, que existem divergências entre elas. No atual cenário mundial, onde a economia tende à globalização, estas divergências constituem um problema para as indústrias farmacêuticas que solicitam registro de um mesmo medicamento em vários países. E, em contrapartida, os órgãos reguladores devem elaborar suas diretrizes visando garantir a qualidade, segurança e eficácia dos produtos que serão expostos aos consumidores considerando a realidade de seu próprio país.

A divergência mais relevante entre as principais diretrizes sobre estudos de estabilidade refere-se às condições de armazenamento preconizadas para realização de estudos de estabilidade de longa duração para comercialização de produtos farmacêuticos em países de clima quente e úmido, dentre eles o Brasil. Outras diferenças, não menos importantes, estão relacionadas à aplicabilidade do estudo, ao número de lotes que devem ser testados, aos critérios de avaliação e de tratamento dos dados, à forma de apresentação dos resultados às autoridades sanitárias, dentre outras.

A comercialização de produtos farmacêuticos no Brasil depende da aprovação prévia da ANVISA por meio da avaliação técnica dos estudos de estabilidade farmacêutica apresentados e realizados conforme procedimentos técnicos definidos na Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicada na Resolução-RE n.º 01, de 29 de julho de 2005 (RE 01/05), dentre outros documentos.

Embora os procedimentos técnicos e as condições de armazenamento para a realização dos estudos de estabilidade estejam definidos pela ANVISA, muitos estudos apresentados para avaliação são inadequados, seja pela insistência do setor regulado em realizar estudos de estabilidade segundo orientações do ICH, seja pela deficiência da própria legislação, considerando que nos últimos três anos e meio foram publicadas três Guias para a realização de estudos de estabilidade.

As principais deficiências dos estudos apresentados neste período incluem: testes de estabilidade realizados em condições de umidade relativa distintas do estabelecido na Guia e, conseqüentemente, incapazes comprovar os prazos de validade e cuidados de conservação propostos para o medicamento, ausência de dados sobre a estabilidade do fármaco e de dados para comprovar a estabilidade do medicamento durante o transporte nacional e internacional, número insuficiente de lotes analisados, utilização de metodologia analítica inadequada e/ou não validada, ausência de laudos das análises efetuadas com amostras estudadas acompanhadas do respectivo cromatograma ou espectro de ultravioleta (UV), por exemplo, e relatórios de estudo de estabilidade com falhas e/ou incompletos.

Estas deficiências comprometem a garantia da tríade qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos objetos de registro na ANVISA e levam à formulação de exigências, o que representa um retardo para a aprovação do registro sanitário. Este retardo pode refletir-se em prejuízos terapêuticos à população, administrativos e institucionais à Agência e econômicos ao setor regulado.

Baseado no exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a nova Guia para Realização de Estudos de Estabilidade publicada na RE 01/05 no que tange às determinações legais exigidas pela ANVISA para o registro de produtos farmacêuticos no Brasil.

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicada na RE 01/05, frente as principais normas e diretrizes de estudo de estabilidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Indicar os principais fatores extrínsecos e intrínsecos, e outros, capazes de influenciar a estabilidade farmacêutica que devem ser considerados num estudo de estabilidade;
- Indicar métodos empregados para a avaliação preliminar da estabilidade farmacêutica;
- Indicar critérios para realização de estudos para comprovar a incompatibilidade química e física entre a embalagem primária e o produto farmacêutico;
- Indicar critérios para realização de estudos de estabilidade para medicamentos durante o uso;
- Indicar critérios para avaliar a estabilidade de produtos farmacêuticos importados;
- Revisar e otimizar a Tabela de Cuidados de Conservação disponibilizada pela ANVISA para o preenchimento do Formulário de Petição 2 (FP 2);
- Propor um modelo de relatório para apresentação dos resultados e das avaliações dos estudos de estabilidade.

3.1 ASPECTOS GERAIS

A ANVISA tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (BRASIL, 1999).

Dentre o universo de produtos submetidos à vigilância sanitária, os medicamentos definidos como *“produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”* (BRASIL, 1977), têm ocupado um lugar de destaque, tamanha sua importância na proteção e manutenção da saúde pública e, em contrapartida, devido aos riscos associados à sua utilização.

A Lei n. 6.360/76 exige para industrialização e comercialização de produtos farmacêuticos, nacionais e importados, o registro prévio no Ministério da Saúde. Em seu artigo 16, inciso II, dispõe *“que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias”* (BRASIL, 1976).

A regulamentação sanitária estabelece que ao fabricante cabe a responsabilidade pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados e a garantia de que são adequados aos fins aos quais se destinam, cumprem com os requisitos estabelecidos em seu registro e não colocam os pacientes em risco por apresentar segurança, qualidade ou eficácia inadequadas (BRASIL, 2003).

O Código de Defesa do Consumidor institui obrigações e princípios que devem ser observados pelo governo e pelos fornecedores na defesa e no respeito à saúde e segurança do consumidor. Órgãos administrativos, como o PROCON e a Vigilância Sanitária, devem proteger efetivamente o consumidor pela garantia de produtos com padrões adequados de qualidade e segurança e incentivar fornecedores na criação de meios eficientes de controle de qualidade e segurança de produtos (RIOS, 1996).

Diante desta realidade cabe à ANVISA, no desempenho de suas funções, garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos farmacêuticos antes de liberar sua produção, importação e/ou comercialização por intermédio do registro sanitário.

Essa tríade é assegurada pela avaliação técnico-científica de estudos pré-clínicos, clínicos e não clínicos realizados por indústrias farmacêuticas requerentes de registro sanitário durante o desenvolvimento de medicamentos. Os estudos pré-clínicos envolvem testes *in vitro* e em animais. Os estudos clínicos envolvem testes em seres humanos, como biodisponibilidade e bioequivalência. Os estudos não clínicos são realizados principalmente para validação farmacêutica e garantia da qualidade como, por exemplo, a validação da metodologia de controle de qualidade e definição de suas especificações, incluindo a identificação de produtos de degradação. Nesta etapa do desenvolvimento são realizados, também, estudos de estabilidade e determinação do prazo de validade de fármacos e medicamentos (CHOW e LIU, 1995).

A estabilidade, mais especificamente, é um parâmetro essencial para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de produtos farmacêuticos ao longo do seu prazo de validade. Neste aspecto a qualidade está diretamente relacionada às características físicas e químicas do medicamento, enquanto a eficácia e segurança estão relacionadas principalmente com a dosagem terapêutica e a formação de produtos de degradação. KOMMANABOYINA e RHODES (1999) relatam que, em termos de eficácia, o efeito mais óbvio da instabilidade farmacêutica é a diminuição da potência do medicamento, entretanto, se os produtos de degradação formados são tóxicos, seu acúmulo é tão importante quanto, ou mais que, a diminuição da potência.

3.2 HISTÓRICO

A preocupação com a estabilidade de medicamentos é secular. Em 1352, o Rei da França João, o Bom, estabeleceu oficialmente naquele país a obrigatoriedade de inspeção às boticas. Durante esta, deveriam as autoridades nomeadas para o feito examinar a qualidade das drogas, destruindo, se necessário, as que se revelassem velhas ou mal conservadas. Em 1892, os Estados Unidos da América (EUA) constituíram o primeiro conjunto de normas para o controle de fármacos. É curioso

notar, entretanto, que somente em 1936 a Farmacopéia Portuguesa estabeleceu que diversas formas farmacêuticas fossem preparadas na ocasião do emprego e determinou prazo de eficácia para soros e vacinas (PRISTA *et al*, 1990).

O estudo de estabilidade em tempo real era o método clássico utilizado para determinar o prazo de validade de uma preparação farmacêutica, no qual o produto ficava estocado sob condições similares às aquelas que ocorreriam durante a comercialização e, assim, asseguravam seu prazo de validade. Em 1950, Higuchi e Garret estabeleceram as bases matemáticas para a quantificação do prazo de validade de medicamentos. Mais tarde, foram empregados estudos de estabilidade acelerada, utilizando altas temperaturas, para prever o tempo de vida em prateleira da substância num curto espaço de tempo; e, a partir do momento em que o empirismo foi, na sua maioria, substituído por métodos mais científicos, baseados em princípios físicos e químicos mais adequados para caracterizar o envelhecimento de medicamentos, tornou-se evidente a necessidade do estudo da estabilidade de fármacos e medicamentos (AMIRJAHED, 1977; LACHMAN *et al*, 2001).

Fundamentadas neste fato, autoridades regulatórias de vários países elaboram normas e guias para realização de estudos de estabilidade, a fim de comprovar a estabilidade e o prazo de validade de fármacos e medicamentos submetidos a registro sanitário pelas indústrias farmacêuticas.

A primeira proposta de guia para testes de estabilidade data de 1970. Esta foi revisada e publicada pelo FDA em 1982 e 1983, respectivamente. Em 1984, esta guia foi colocada à disposição para comentários e sugestões por diversos segmentos da indústria farmacêutica. A forma final da Guia para testes de estabilidade, promulgada pelo FDA foi regulamentada em 1985 e não era um documento com força de lei, mas continha procedimentos e recomendações com vistas ao prazo de validade e estabilidade de produtos farmacêuticos (EV, 1997).

Não só os EUA, mas outros países como Japão, Alemanha, França e Inglaterra elaboraram guias para a realização de estudos de estabilidade para fins de autorização para comercialização de produtos farmacêuticos. Entretanto, estas guias apresentaram diferenças em seus conceitos, recomendações, condições de estudo e enfoque, o que é aceitável, uma vez que cada país visa atender suas

necessidades particulares. A indústria farmacêutica considerou esta situação inconveniente, uma vez que seria necessário a realização de estudos de estabilidade distintos para registrar o mesmo medicamento em diversos países (EV, 1997; WHO, 1996).

As autoridades regulatórias da Europa, do Japão e dos EUA e representantes das indústrias farmacêuticas criaram, em 1991, um Comitê Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso em Seres Humanos (ICH). O objetivo desta harmonização é o uso mais econômico de recursos humanos, animais e materiais, e a eliminação de atrasos desnecessários no desenvolvimento e na disponibilidade global de novos medicamentos, mantendo sua qualidade, segurança e eficácia (ICH, 2003).

No que diz respeito à qualidade, o ICH elaborou diretrizes para realização de estudos de estabilidade e fotoestabilidade para novos fármacos e medicamentos que foram adotadas pelas três regiões envolvidas, União Européia, Japão e EUA (ICH, 2003).

No âmbito do MERCOSUL, os esforços para harmonizar os procedimentos para registro de medicamentos entre os países membros, Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai, resultou na elaboração, em 1996, do regulamento técnico *Estabilidad de Productos Farmacéuticos*. Este regulamento, *MERCOSUR/GMC/RES n° 53/96*, tem por objetivo estabelecer diretrizes para determinação do prazo de validade de produtos farmacêuticos destinados à comercialização no MERCOSUL (MERCOSUL, 1996).

No Brasil, as primeiras diretrizes para realização de estudos de estabilidade para registro de medicamentos foram estabelecidas somente em 2002. Nesta ocasião, e com o objetivo de internacionalizar as diretrizes do MERCOSUL, a ANVISA publicou a Resolução – RE n.º 560, de 02 de abril de 2002 (RE 560/02) que introduziu a primeira Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Em 2004, uma nova Guia foi publicada na Resolução-RE n.º 398, de 12 de novembro de 2004 (RE 398/04), a fim de harmonizar as diretrizes nacionais com aquelas estabelecidas pelo ICH. Uma terceira Guia foi publicada recentemente na RE 01/05. Esta Guia, ainda em vigor, foi elaborada com o propósito, dentre outros, de adequar as

condições de armazenamento para condução dos estudos de estabilidade de longa duração às condições climáticas do país.

3.3 ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

ANSEL e colaboradores (1999) definem estabilidade de fármacos e medicamentos como a extensão em que estes retêm, dentro dos limites especificados e dentro do seu prazo de validade, as mesmas propriedades e características que possuíam na ocasião em que foram fabricados.

Entende-se por prazo de validade o período de tempo compreendido entre a fabricação do produto farmacêutico até aquele que sua potência não seja inferior a 90%, desde que os produtos de degradação estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos e que a qualidade do produto esteja dentro do especificado (ANSEL *et al*, 1999; NUDELMAN, 1975; PRISTA *et al*, 1990).

Existem cinco importantes tipos de estabilidade que devem ser determinadas, tal como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Tipos de Estabilidade

Tipos de Estabilidade	Condição a manter dentro dos limites especificados durante o prazo de validade do produto farmacêutico
Química	A integridade química e a potência (doseamento e impurezas/produtos de degradação), indicadas na embalagem.
Física	As propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução, dispersibilidade, entre outras.
Microbiológica	A esterilidade ou resistência ao crescimento microbológico e a eficácia dos agentes antimicrobianos, quando presentes.
Terapêutica	O efeito terapêutico deve permanecer inalterado.
Toxicológica	Não deve ocorrer aumento da toxicidade.

Fonte: ANSEL *et al* (1999).

3.4 CINÉTICA QUÍMICA

A determinação da estabilidade e do prazo de validade de fármacos e medicamentos baseia-se na cinética de reação, isto é, no estudo da velocidade de degradação e do modo como essa velocidade é influenciada pela concentração dos reagentes, excipientes e outras substâncias químicas que possam estar presentes e por fatores como pressão, luz, umidade e temperatura (NUDELMAN, 1975; PRISTA *et al*, 1990).

De acordo com ANSEL e colaboradores (1999) as reações de degradação em produtos farmacêuticos ocorrem com velocidade definida e são de natureza química, portanto ao considerar a estabilidade química de um produto farmacêutico, é preciso conhecer a ordem e a velocidade de reação. A expressão da velocidade da reação é uma descrição da concentração do fármaco com relação ao tempo. Em geral, as reações de degradação de produtos farmacêuticos são de ordem zero e de primeira ordem e, mais raramente, de segunda ordem.

As reações de ordem zero ocorrem quando a degradação do fármaco independe da concentração de reagentes e é constante em relação ao tempo. Neste caso, diz-se que a velocidade é de ordem zero. A equação 1 representa a expressão matemática para as reações de ordem zero, onde, K é a constante de velocidade de ordem zero, C é a concentração do fármaco e t é o tempo.

$$-dC/dt = K \quad \text{Equação (1)}$$

Integrando a equação 1, obtém-se a equação 2, onde C_0 é a concentração inicial do fármaco.

$$C = C_0 - K \cdot t \quad \text{Equação (2)}$$

As reações de primeira ordem ocorrem quando a degradação do fármaco é diretamente proporcional à concentração remanescente em relação ao tempo. A expressão matemática para reações de primeira ordem é representada pela equação 3, onde C é a concentração do fármaco intacto remanescente, t é o tempo, $(-dC/dt)$ é a velocidade em que um fármaco se degrada e K é a constante de velocidade específica da reação.

$$-dC/dt = K \cdot C \quad \text{Equação (3)}$$

Integrando-se a equação 3, temos a equação 4, onde C_0 é a concentração inicial do fármaco.

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad \text{ou} \quad \ln C = -k \cdot t + \ln C_0 \quad \text{Equação (4)}$$

A equação 4 pode ser representada na forma logarítmica de base 10, pela equação 5.

$$\log C = -K \cdot t / 2,303 + \log C_0 \quad \text{Equação (5)}$$

As reações de segunda ordem ocorrem quando a velocidade de reação é proporcional a dois reagentes. A equação 6 representa a expressão matemática para as reações de segunda ordem.

$$-dC_0/dt = K \cdot C_A \cdot C_B / C_C \quad \text{Equação (6)}$$

Algumas reações de degradação obedecem uma cinética de pseudo primeira ordem ou de ordem zero aparente. Uma reação de pseudo primeira ordem ocorre quando dois ou mais reagentes estão envolvidos na reação, entretanto, a concentração de um dos reagentes é muito mais elevada. Uma reação pode ser considerada como de ordem zero aparente quando, se de primeira ordem, transcorrer em solução saturada, como pode ser observado em suspensões. Neste caso, à medida que o fármaco se decompõe na solução, mais fármaco é liberado das partículas suspensas, de modo que a concentração permanece constante.

Reações de degradação de produtos farmacêuticos que seguem uma cinética superior a de segunda ordem são raras e complexas.

Quando a degradação ocorre com passos intermediários, com reações paralelas ou reversíveis, tem-se uma cinética complexa. Neste caso, a degradação de uma substância pode ter vários passos intermediários ou seguir mais de um caminho, como a degradação da vitamina A, que sofre hidrólise e isomerização (NULDEMAN, 1975).

3.5 FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

A estabilidade de um fármaco e da forma farmacêutica na qual está veiculado é afetada por vários fatores. Alguns fatores que exercem grande influência na estabilidade dos produtos farmacêuticos serão apresentados a seguir.

3.5.1 Fatores Extrínsecos

3.5.1.1 Temperatura

A temperatura é o mais importante dentre os fatores ambientais envolvidos na degradação de produtos farmacêuticos, uma vez que, na maioria dos casos, a velocidade de degradação química aumenta com o aumento da temperatura e não existe um acondicionamento capaz de protegê-los dos efeitos do calor (KOMMANABOYINA e RHODES, 1999). A influência da temperatura pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento: em temperatura ambiente, sob refrigeração ou congelamento.

RUSSEL (1994) cita que o aumento da velocidade da reação em função do aumento da temperatura pode ser explicado pelo fato de que em qualquer temperatura existe uma distribuição, a *distribuição de Maxwell-Boltzmann*, de energias cinéticas moleculares e, a temperaturas mais elevadas, essa distribuição se desloca no sentido de se ter um maior número de moléculas rápidas e menos moléculas lentas. A Figura 1 mostra a distribuição de energias cinéticas moleculares de uma substância, em duas temperaturas diferentes.

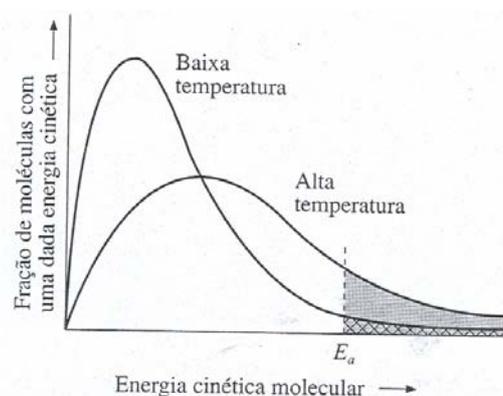


Figura 1 – O efeito da temperatura sobre a fração do número total de moléculas com energia igual ou superior à energia de ativação (RUSSEL, 1994).

A energia de ativação (E_a) que corresponde a energia mínima para que uma reação ocorra está assinalada no diagrama. Observa-se que a fração de moléculas com energia igual ou superior a E_a (área sombreada sob cada curva) aumenta com a temperatura.

A relação quantitativa entre a temperatura, a E_a e a constante de velocidade é traduzida pela equação de *Arrhenius*, representada pela equação 7, onde K é a velocidade específica da reação, T é a temperatura absoluta, R é a constante dos gases perfeitos e A é o fator pré-exponencial.

$$K = A \cdot e^{-E_a/R \cdot T} \quad \text{Equação (7)}$$

Esta equação é usualmente empregada na forma logarítmica, como representada pela equação 8.

$$\log K = -\left(\frac{E_a}{2,303 \cdot R \cdot T}\right) + \log A \quad \text{Equação (8)}$$

A inclinação da reta de $\log K$ em função de $1/T$ traduz a E_a . A reta obtida a partir desta equação permite a predição da estabilidade dos produtos farmacêuticos pela extrapolação dos dados do valor obtido a temperaturas elevadas.

A equação de *Arrhenius* é válida para faixas de temperatura em que tanto A quanto E_a podem ser consideradas constantes. Mudanças nos mecanismos de degradação em função da temperatura de interesse podem resultar em uma representação não linear da equação de *Arrhenius*.

Segundo YOSHIOKA e STELLA (2000), o termo E_a é uma medida de quanto sensível é a velocidade de degradação de um fármaco em função de mudanças de temperatura. Geralmente, os valores de E_a observados na degradação de fármacos encontram-se entre 10 a 30 KJ/mol.

A Tabela 2 mostra o efeito da mudança de temperatura em 10 °C na constante de velocidade.

Se a E_a do processo de degradação é de apenas 10 Kcal/mol, esta mudança de temperatura resulta em uma alteração de apenas 1,76 vezes na reatividade

substância. Entretanto, se a E_a é 30 Kcal/mol, um aumento de temperatura de 10 °C resulta em um aumento em torno de 5,5 vezes na velocidade de degradação.

Tabela 2 – Efeito da mudança de temperatura de 10 °C (20 °C a 30 °C) na constante de velocidade de degradação relativa para fármacos com diferentes valores de E_a

E_a (Kcal/mol)	K_{T2}/K_{T1} ($T1 = 20$ °C, $T2 = 30$ °C)
10	1,76
15	2,34
20	3,11
25	4,12
30	5,48

Fonte: YOSHIOKA e STELLA (2000).

3.5.1.2 Umidade

A umidade é outro fator ambiental que exerce grande influência na estabilidade de produtos farmacêuticos. Não só os fármacos higroscópicos são sensivelmente degradados pela umidade relativa (UR) do ar, mas também fármacos não higroscópicos sofrem fenômenos de alteração, principalmente quando a umidade é associada aos efeitos de temperatura.

A umidade pode promover reações de hidrólise e afetar a cinética de degradação de fármacos como ácido ascórbico, aspirina, vitamina A e cloridrato de ranitidina. A umidade também exerce influência na estabilidade de medicamentos sólidos ou semi-sólidos. A influência deste fator, no entanto, pode ser reduzida pela utilização de embalagens impermeáveis ou pela adição de sachês com dessecante ao recipiente de acondicionamento.

Segundo YOSHIOKA e STELLA (2000), as reações de degradação química promovidas pela umidade são catalisadas pelas moléculas de água por duas vias. Primeiramente, a água pode participar do processo de degradação química por si só, como um reagente, induzindo a hidrólise, hidratação, isomerização ou outras reações químicas bimoleculares. Nestes casos, a velocidade de degradação é diretamente proporcional à concentração da água, do íon hidrônio ou hidróxido. A

água também pode ser adsorvida na superfície do produto e formar uma camada de hidratação na qual a substância é dissolvida e degradada. A adsorção da água na superfície do produto farmacêutico pode alterar o seu estado físico e, conseqüentemente, afetar sua reatividade, exercendo, desta forma, influência indireta na degradação do produto.

Os mecanismos das reações de degradação química promovidos pela umidade são complicados e normalmente são determinados pelo estado físico das moléculas de água. Para fármacos na forma de hidratos, a água de cristalização é aprisionada em cristais e, geralmente, não pode participar de reações químicas, como demonstrado na Figura 2. Observa-se que a adição de água em quantidade que forma água de cristalização não causa descoloração dos derivados do glicuronato de potássio, entretanto, a adição de excesso de água acelera a descoloração desta substância numa velocidade proporcional à quantidade de água não envolvida na formação de hidrato (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

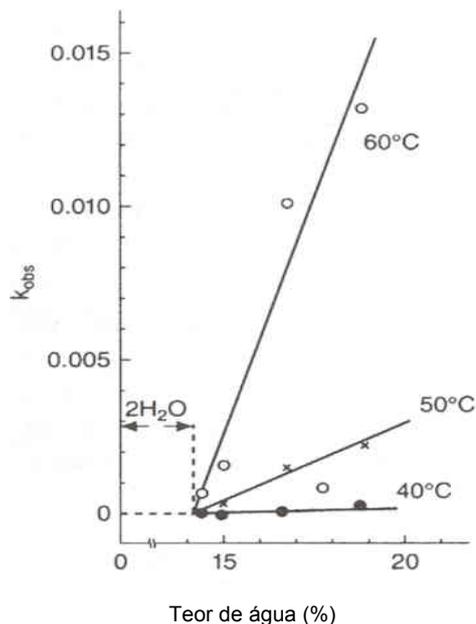


Figura 2 – Efeito da quantidade de água na velocidade de descoloração do glicuronato de potássio (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

3.5.1.3 Luz

A luz é outro fator ambiental que em determinados comprimentos de onda pode fornecer a E_a necessária para desencadear reações de degradação tais como oxidação e redução, rearranjo de anéis, polimerização, rupturas de ligações, isomerizações e racemizações e promover a instabilidade farmacêutica. A utilização de embalagens âmbar, resistentes à luz, pode minimizar os efeitos da luz sobre produtos farmacêuticos.

Diversas reações ativadas pela luz têm velocidade constante e de ordem zero e no processo fotoquímico é essencial que a energia emitida pela luz seja absorvida pela molécula em estudo, pois somente podem ser fotoquimicamente eficientes radiações que um determinado sistema possa absorver - Lei de Grottuss-Draper (EV, 1997; LACHMAN *et al*, 2001; NULDEMAN, 1975).

De acordo com a equação 9, quanto menor o comprimento de onda (λ) da radiação, mais energia é absorvida por mole de reagente. Conseqüentemente, as radiações absorvidas na gama do UV e violeta contribuem mais facilmente para o início de reações químicas do que aquelas absorvidas a partir de outras com comprimento de onda maiores (LACHMAN *et al*, 2001).

$$E = \frac{2,859 \cdot 10^5}{\lambda} \text{ Kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \quad \text{Equação (9)}$$

A cinética das reações fotoquímicas é mais complicada do que a cinética das reações térmicas, devido ao maior número de variáveis envolvidas. YOSHIOKA e STELLA (2000) relatam que não é fácil estudar quantitativamente o efeito da luz sobre produtos farmacêuticos, pois os diferentes espectros de distribuição da fonte de luz, a intensidade e o comprimento de onda dos fótons incidentes, as propriedades espectrais das substâncias e o tamanho e a forma do recipiente de acondicionamento podem afetar a velocidade de reação.

A descoloração da sulpirina, por exemplo, é significativa na presença de lâmpada de mercúrio, que é uma boa fonte de UV; entretanto, pequena descoloração ocorre na presença de lâmpada fluorescente, que irradia essencialmente luz visível (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

De acordo com o estudo realizado por MASAHARA e colaboradores (1981), a fotodegradação máxima de comprimidos de nifedipino ocorre a 420 nm, como apresentado na Figura 3.

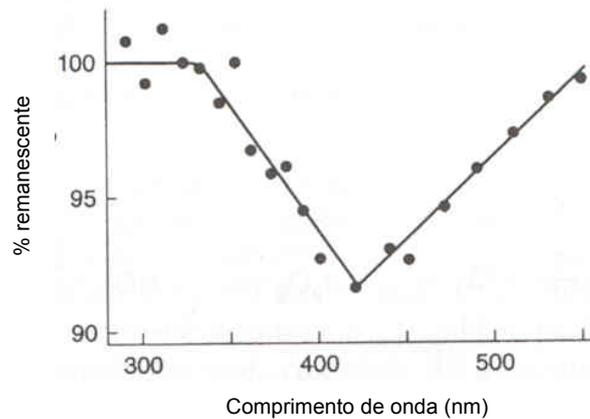


Figura 3 - Dependência do comprimento de onda na fotodegradação de comprimidos de nifedipino a 15 °C. Intensidade luminosa: $1,23 \times 10^8$ erg/cm² (MASAHARA *et al*, 1981).

O estudo realizado por SUGIMOTO e colaboradores (1988) indica que a quantidade de nifedipino fotodegradada é proporcional ao número de fótons incidentes, conforme apresentado na Figura 4.

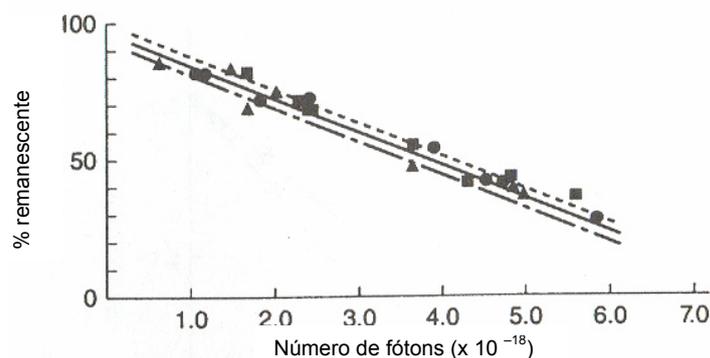


Figura 4 – Efeito da intensidade luminosa na fotodegradação do nifedipino a temperatura ambiente. Fontes de luz: • lâmpada de mercúrio; ■ luz solar; ▲ lâmpada fluorescente (SUGIMOTO *et al*, 1988).

3.5.1.4 Gases Atmosféricos

Dentre os gases atmosféricos, o oxigênio é o que maior participação tem nos processos de degradação química de fármacos. A degradação química promovida pela oxidação pode ser reduzida pela remoção do ar contido no interior do recipiente de acondicionamento, seja por seu preenchimento total com o produto ou pela substituição do oxigênio por nitrogênio (FIGUEIREDO e LAPORTA, 2003).

A cinética de oxidação depende da disponibilidade de oxigênio presente na atmosfera ou em soluções. MARTELL e KHAN (1967), demonstraram que a velocidade de oxidação do ácido ascórbico depende da concentração de oxigênio, como apresentado na Figura 5.

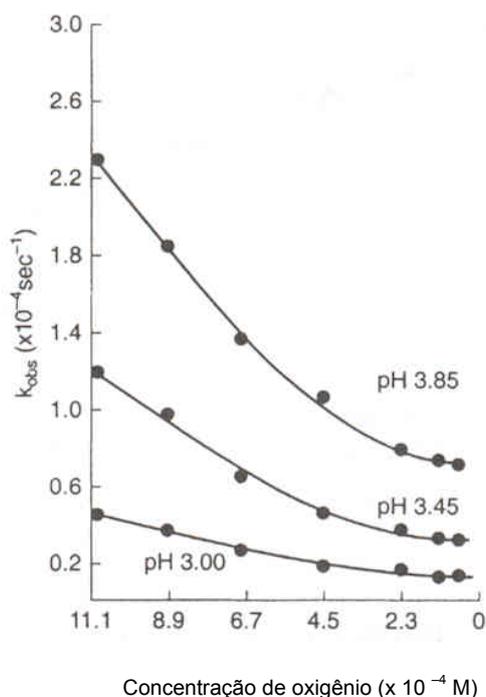


Figura 5 – Efeito da concentração de oxigênio da constante de velocidade de oxidação do ácido ascórbico, a 25 °C (MARTELL e KHAN, 1967).

Segundo YOSHIOKA e STELLA (2000), o oxigênio não promove apenas reações de oxidação. Algumas reações de fotodegradação que envolvem mecanismos fotooxidativos também dependem da concentração de oxigênio.

O Oxigênio apresenta-se comumente como molécula diatômica O₂. Esta molécula encontra-se em vários estados de excitação. Quando no estado fundamental, o oxigênio denominado tripleto, apresenta-se como um diradical. Este pode ser excitado pela luz a oxigênio singleto, como ilustrado na Figura 6. O Oxigênio singleto é um agente oxidante mais potente e capaz de atacar ligações olefínicas (RUSSEL, 1994; YOSHIOKA e STELLA, 2000).

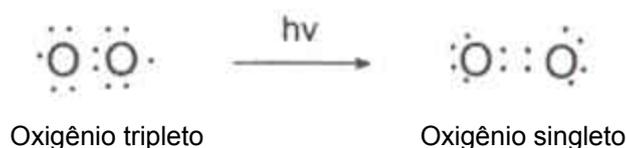


Figura 6 – Ativação do oxigênio tripleto a oxigênio singleto pela luz.

O oxigênio também pode formar outras espécies oxidantes, capazes de catalisar reações de oxidação, como apresentadas na Figura 7. O termo oxidação, em geral, não se refere apenas à exposição de drogas sensíveis a oxidação ao oxigênio, mas também as condições que favorecem a oxidação, como a fotólise, a presença de várias espécies de oxigênio, outros radicais, íons metálicos e pró-oxidantes e altas pressão de oxigênio.

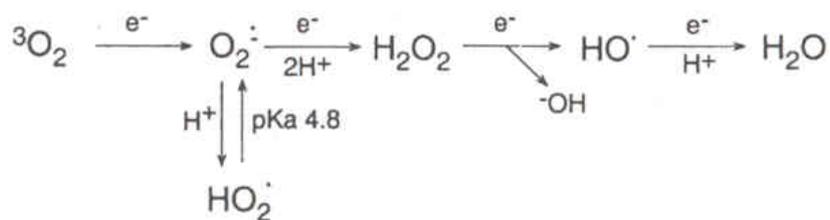


Figura 7 – Espécies de oxigênio capazes de catalisar reações de degradação. Da esquerda para a direita: oxigênio tripleto, superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e água (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

3.5.2 Fatores Intrínsecos

3.5.2.1 Hidrólise

A hidrólise é uma das reações de degradação mais comumente observada em produtos farmacêuticos, pois muitos fármacos possuem em sua estrutura grupamentos funcionais como ésteres, amidas, amidas substituídas, lactonas e lactamas que são suscetíveis à hidrólise.

De um modo geral, os compostos contendo ésteres são hidrolisados primariamente pelo ataque nucleofílico do íon hidroxila ou da água ao grupamento éster, em ácido carboxílico e álcool, como demonstrado na Figura 8.

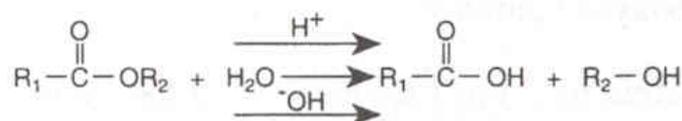


Figura 8 – Hidrólise de éster em ácido carboxílico e álcool (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

A velocidade de degradação desta reação depende dos substituintes R1 e R2, sendo que os grupos retiradores de elétrons favorecem a hidrólise e os grupos doadores de elétrons inibem a hidrólise.

Fármacos como benzocaína, procaína, ácido acetilsalicílico, atropina, escopolamina, metilfenidato são susceptíveis à hidrólise pela presença do grupamento éster em sua estrutura.

O grupamento amida é menos eletrofílico, comparativamente aos ésteres, e portanto, menos susceptível à hidrólise. Fármacos como paracetamol, cloranfenicol e indometacina que apresentam o grupo funcional amida em suas estruturas são decompostos por hidrólise em aminas e ácidos. A Figura 9 apresenta o esquema geral de hidrólise de amidas.



Figura 9 – Hidrólise de amidas em ácido e amina (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

3.5.2.2 Oxidação

A oxidação é uma via de degradação química bem estabelecida, uma vez que o oxigênio que participa da maioria das reações de oxidação é abundante no ambiente onde os produtos farmacêuticos são processados e armazenados a longo prazo.

Os mecanismos de oxidação dependem da estrutura química da substância e da presença de espécies reativas de oxigênio ou outros oxidantes. A maioria das reações de oxidação em preparações farmacêuticas relaciona-se à “auto-oxidação”, que ocorre espontaneamente pela influência inicial do oxigênio atmosférico, evoluindo lentamente no início e mais rapidamente no decorrer do processo, como uma reação em cadeia, iniciando-se com a união de uma molécula de oxigênio com uma molécula do fármaco, que se propaga por meio de um radical livre desta última, que acarretará outras moléculas do fármaco.

A metildopa e a epinefrina são facilmente oxidadas a quinonas, como demonstrado na Figura 10.

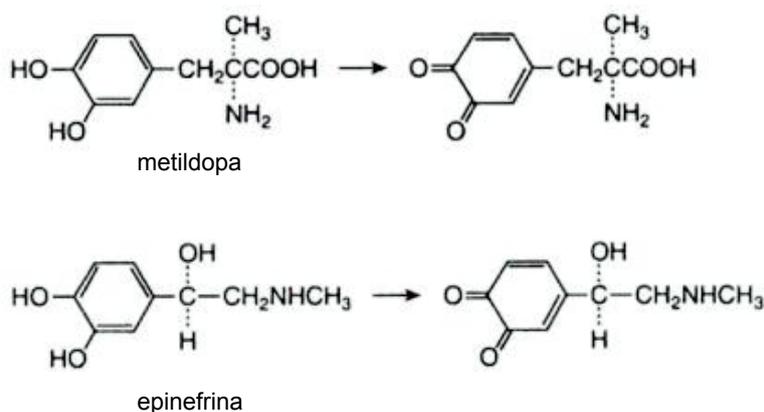


Figura 10 – Oxidação da metildopa e da epinefrina (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

Moléculas polinsaturadas como a vitamina A e outros polienos como o ergocalciferol e colecalciferol também são susceptíveis à oxidação. Outras substâncias como fenilbutazona, sulpirina, morfina, tetrazepam, hidrocortizona e prednisolona são oxidadas em vários produtos como apresentado na Figura 11.

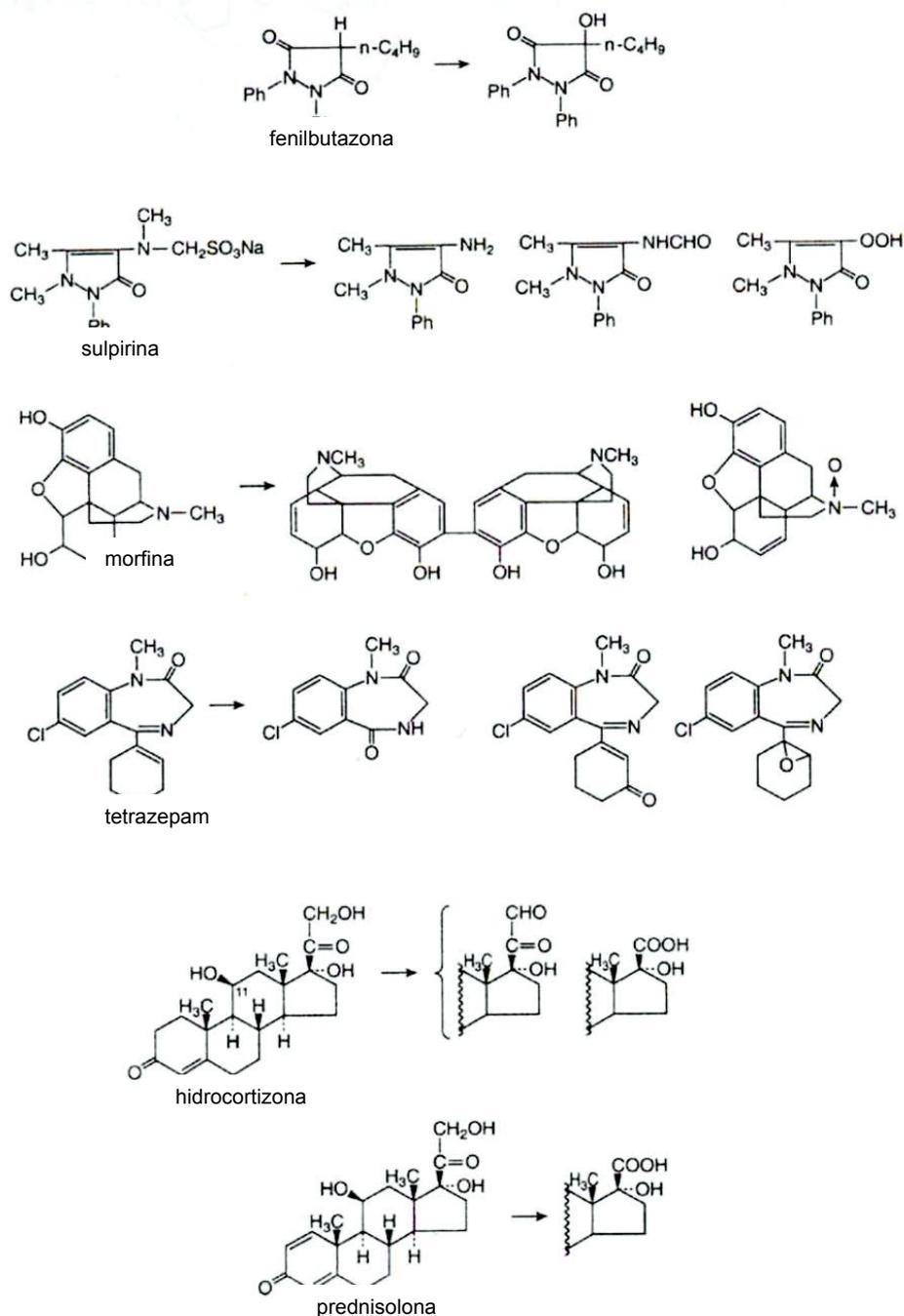


Figura 11 – Fármacos susceptíveis à oxidação (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

3.5.2.3 Fotólise

Esta reação resulta da absorção de radiação pela substância ativa. As moléculas que absorvem a radiação podem ser os reagentes principais da reação fotoquímica ou os reagentes fotossensibilizadores. Neste caso, as moléculas transferem a energia absorvida da radiação para outras moléculas que participarão da reação. Praticamente, todas as substâncias terapeuticamente ativas são capazes

de absorver radiações eletromagnéticas, situadas na região do espectro correspondente ao UV e visível. Os compostos com grupamentos cromóforos são mais sensíveis às radiações (LACHMAN *et al*, 2001).

Segundo NULDEMAN (1975), a proteção da luz visível é mais difícil que a da luz UV, portanto, as substâncias cujos máximos de absorção se encontram mais próximas da luz visível serão mais fotolábeis em um produto farmacêutico, como por exemplo, fármacos ou medicamentos que possuem moléculas que contêm oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre. Os compostos com grupos cromóforos, tais como nitro, nitroso, cetonas, sulfonas, duplas ou triplas ligações conjugadas também são sensíveis à radiação, tanto mais quanto maior o número desses cromóforos na molécula e especialmente se estão conjugados.

A abertura de pequenos anéis, como apresentado na Figura 12, é uma reação comum em fotoquímica. Por exemplo, o anel ciclopropano, que se encontra no prazepam, torna esta substância muito sensível à luz.



Figura 12 - Fotodegradação do cicloproxano (NULDEMAN, 1975).

Os compostos polialogenados, especialmente os poliiodados, perdem halogênio por fotólise, como o ácido triiodofenoxibutírico, usado para colecistografia, apresentado na Figura 13.

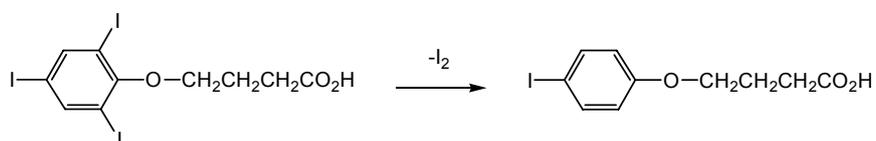


Figura 13 - Fotodegradação do ácido triiodofenoxibutírico (NULDEMAN, 1975).

Os rearranjos também são fenômenos muito comuns nas reações fotoquímicas, especialmente em compostos com enxofre ou heterocíclicos, como por exemplo, o benzopirazol que se rearranja a benzoimidazol, como apresentado na Figura 14.

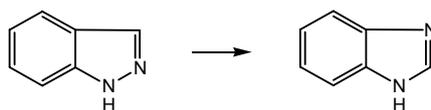


Figura 14 – Rearranjo do benzopirrazol em benzoimidazol (NULDEMAN, 1975).

Uma reação fotoquímica pode ser acompanhada por uma reação térmica ou pode produzir um catalisador que dá origem a uma reação térmica a qual ocorre numa velocidade mensurável. Por vezes é necessário um período de indução durante o qual se acumula uma quantidade suficiente de catalisador que permita a continuação da reação a uma velocidade mensurável. Uma reação térmica, uma vez iniciada, pode continuar após o fim da exposição à radiação dando origem a novos produtos (LACHMAN *et al*, 2001). Desta forma, o conhecimento prévio da estabilidade térmica do produto e o controle da temperatura são essenciais para a condução do estudo de fotoestabilidade.

3.5.3 Fatores Inerentes à Formulação

3.5.3.1 Polimorfismo

Polimorfismo é a existência de formas cristalinas distintas de uma mesma substância química, que diferem nas suas energias de cristalização. Os polimorfos exibem diferenças em algumas propriedades como por exemplo, a solubilidade, a compressibilidade e o ponto de fusão. A ocorrência de polimorfos pode ser reduzida evitando-se os seus agentes causadores, como por exemplo, o aquecimento seguido de resfriamento brusco (FIGUEIREDO e LAPORTA, 2003).

Muitas substâncias farmacêuticas exibem polimorfismo. Fármacos no estado cristalino, por se encontrarem em um nível mais baixo de energia livre, são menos reativos que os fármacos amorfos que possuem nível de energia livre mais elevado. Cada estado cristalino, no entanto, possui diferentes níveis de energia livre e de reatividade química o que influencia diversamente a estabilidade química de fármacos polimorfos.

Cristais ramificados de ácido 5-nitroacetilsalicílico são mais susceptíveis a hidrólise do que cristais na forma de coluna. A hidrólise dos cristais de

carbamazepina na forma de agulha ocorre mais rapidamente que nas formas prismáticas e de grão. A reatividade da carbamazepina frente à luz também depende da forma cristalina de seus polimorfos (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

3.5.3.2 Incompatibilidade

Os fármacos raramente são administrados isoladamente. Normalmente são veiculados nos excipientes que constituem a forma farmacêutica. Esta pode conter mais de um fármaco em associação. Desta forma, os fármacos podem reagir entre si ou com um ou mais excipientes do medicamento, comprometendo a estabilidade do produto.

A epinefrina e a dexametasona, por exemplo, são susceptíveis a reações de substituição e adição quando na presença de bissulfito, um antioxidante comumente utilizado em formulações farmacêuticas, como apresentado na Figura 15.

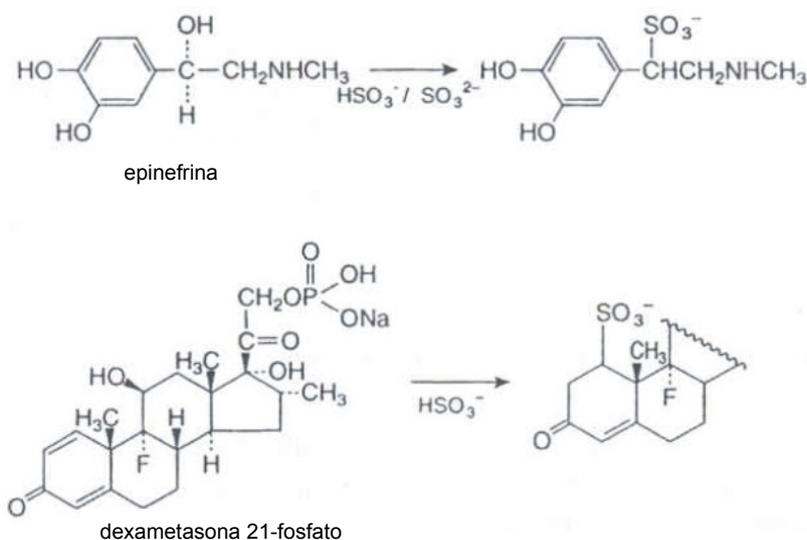


Figura 15 – Fármacos susceptíveis à reação de substituição e de adição pelo bissulfito (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

Fármacos com grupos hidroxila e amina, como a codeína e a sulfadiazina, por exemplo, são incompatíveis com o ácido acetilsalicílico (ASS), pois este ácido pode promover a acetilação dessas substâncias quando em associação, como apresentado na Figura 16.

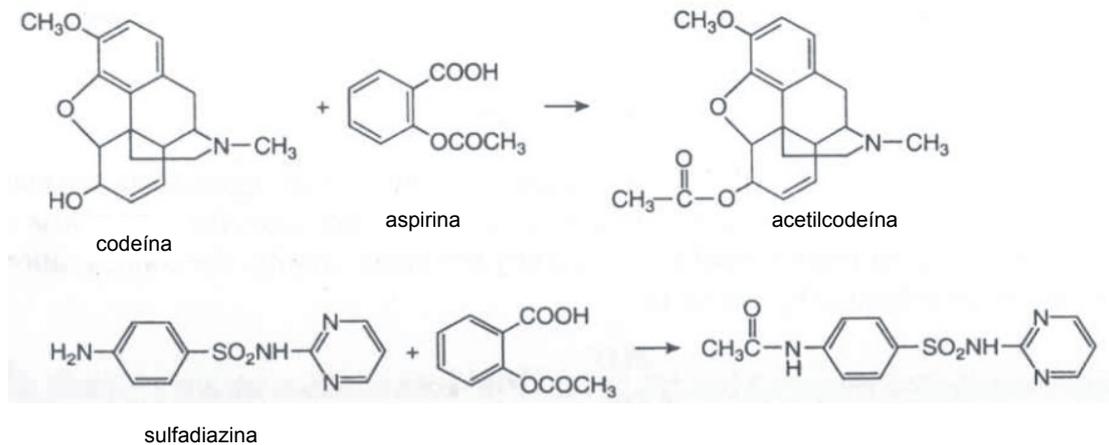


Figura 16 – Fármacos susceptíveis à acetilação pela aspirina (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

3.5.3.3 pH

O pH é um fator capaz de acelerar ou diminuir a velocidade de reações, pois as principais reações envolvidas na degradação de fármacos são a hidrólise e a oxidação e ambas podem ser catalisadas por ácidos e/ou bases. Segundo YOSHIOKA e STELLA (2000), a buspirona em comprimidos, por exemplo, não se degrada quando submetida a uma umidade relativa de 95%, por 75 dias, nem quando submetida à hidrólise ácida; no entanto, em meio básico vários produtos de degradação são formados.

Para determinar a influência do pH sobre reação de degradação, a degradação da substância é determinada representando-se o logaritmo da velocidade de reação em função do pH, como apresentado na Figura 17. O ponto de inflexão desta curva, representa o valor de pH para o qual a substancia é mais estável. O conhecimento deste ponto, ou da faixa de pH, é muito importante para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável, desde que o pH se encontre dentro dos limites fisiológicos aceitáveis (LACHMAN *et al*, 2001). Uma vez determinada a faixa de pH de estabilidade, pode-se preparar tampões, mantendo-se este valor de pH durante todo o prazo de validade do produto.

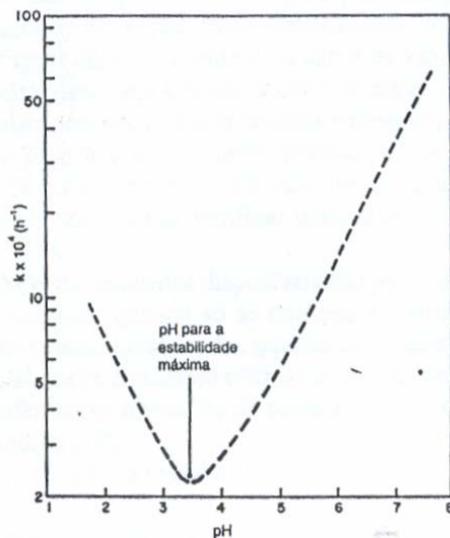


Figura 17 – Determinação do valor de pH para uma estabilidade máxima de fármacos (LACHMAN *et al*, 2001).

3.5.3.4 Tamanho de Partícula

O tamanho e a morfologia das partículas dos componentes da formulação podem interferir na estabilidade química de produtos farmacêuticos, pois quanto menor a área superficial da partícula, maior a reatividade do produto. Este fator também exerce influência na estabilidade físico-química de diversos medicamentos, especialmente de emulsões e suspensões, promovendo alteração da aparência do produto, na uniformidade de dose e na biodisponibilidade (FIGUEIREDO e LAPORTA, 2003).

3.5.3.5 Vaporização

A vaporização é caracterizada pela perda do solvente ou líquido da formulação. Segundo FIGUEIREDO e LAPORTA (2003), este fenômeno aumenta com o aumento da temperatura, podendo levar a um aumento da concentração do fármaco e a uma sobre-dosagem no momento da administração. Além disto, com a perda do solvente, pode ocorrer precipitação caso a solubilidade do fármaco no veículo seja excedida.

3.5.4 Processo de Fabricação

Durante o processo de fabricação o produto farmacêutico entra em contato diversos equipamentos, matérias-primas e com fatores ambientais que podem afetar a sua estabilidade. Para garantir a estabilidade do produto final, é essencial que todos esses fatores sejam avaliados durante o desenvolvimento do produto e monitorados durante sua produção.

A velocidade de degradação da ampicilina triidratada, por exemplo, aumenta com o aumento do tempo de trituração em consequência da liberação da água de cristalização do estado cristalino por trituração, como pode ser observado na Figura 18 (SUGIMOTO *et al*, 1984). Desta forma, o tempo de processamento desta substância deve ser determinado na fase de desenvolvimento do produto e monitorado durante a produção.

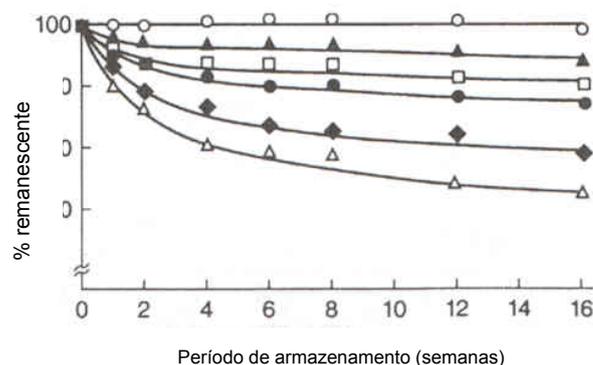


Figura 18 – Efeito do tempo de trituração na degradação da ampicilina triidratada, armazenada a 40 °C. Tempo de trituração: ○, 0; ▲, 15 min; □, 30 min; ●, 60 min; ◆, 120 min; △, 180 min. (SUGIMOTO *et al*, 1984).

3.5.5 Material de Embalagem

As embalagens utilizadas para o acondicionamento de produtos farmacêuticos possuem importante papel na manutenção da estabilidade farmacêutica uma vez que os componentes da embalagem podem interagir com o produto farmacêutico promovendo sua instabilidade. Durante o desenvolvimento de um produto é essencial a escolha de um recipiente de acondicionamento compatível com a substância ativa e/ou excipientes e adequado à forma farmacêutica. Sempre que

necessário, o material de embalagem deve proteger o produto farmacêutico de fatores ambientais como umidade, ar e luz, a fim de manter sua estabilidade. Por estes motivos, os estudos de estabilidade de fármacos e medicamentos devem ser conduzidos com o produto acondicionado na embalagem proposta para comercialização.

A interação de produto farmacêutico com a embalagem primária pode resultar na perda da substância ativa que pode ser adsorvida à embalagem ou absorvida pelos componentes da embalagem. Este fenômeno também pode ocorrer pela incorporação dos componentes da embalagem ao produto farmacêutico. O teor de diazepam acondicionado em frascos ampola de vidro, por exemplo, é reduzido durante o período de armazenamento em consequência da adsorção desta substância ativa à embalagem (YOSHIOKA e STELLA, 2000).

O policloreto de vinila (PVC), um polímero freqüentemente utilizado na confecção de materiais de embalagem, é conhecido por interagir com várias substâncias ativas. POLAC e colaboradores (1981) relatam a absorção do tiopental sódico pelo PVC das bolsas plásticas para infusão. Segundo BUNDGAARD (1982), a dependência do pH na adsorção/absorção de substâncias ácidas como a varfarina e tiopental e de substâncias básicas como clorpromazina e diltiazem indica que apenas a forma não ionizada dessas substâncias é adsorvida ou absorvida pelo PVC das bolsas para infusão.

Segundo LAARHOVEN (1992), a permeabilidade das tampas de borracha utilizadas em frascos ampola é um importante parâmetro para assegurar o fechamento (vedação) do frasco, entretanto como o coeficiente de difusão da água depende da UR a predição quantitativa da permeabilidade da água através das tampas de borracha torna-se difícil.

A degradação química e física de medicamentos, acondicionados em embalagens permeáveis, promovida pela umidade pode ser estimada pela permeabilidade da embalagem à umidade. Segundo YOSHIOKA e STELLA (2000), a descoloração de drágeas de ácido ascórbico e a hidrólise de comprimidos de aspirina, acondicionados em blíster de PVC/alumínio e frasco de vidro, foram estimadas utilizando o coeficiente de permeabilidade da água para a embalagem.

3.5.6. Transporte

O transporte de produtos farmacêuticos, requisito fundamental para a garantia da estabilidade de medicamentos, é regulado, entre outros, pela Resolução-RDC n.º 35, de 25 de fevereiro de 2003, que estabelece o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos e pela Portaria n.º 802, de 08 de outubro de 1998, que institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a Cadeia de Produtos Farmacêuticos.

Como regra geral, as condições de transporte devem ser as mesmas requeridas para o acondicionamento do produto farmacêutico definido com base nos resultados dos estudos de estabilidade (WHO, 2005). Entretanto, segundo a WHO/UNICEF (1991), flutuações de temperatura e umidade durante o transporte podem ocorrer em virtude das diferenças entre as medidas destes fatores durante o dia e a noite, ou entre o interior e exterior dos *containers* utilizados para o transporte, por exemplo.

Desta forma, durante o transporte nacional ou internacional, é necessário registrar, monitorar e controlar as condições de armazenamento do produto, pois as longas distâncias a serem percorridas podem significar um tempo maior de exposição dos produtos a condições ambientais nem sempre adequadas à manutenção da estabilidade de produtos farmacêuticos.

O ICH preconiza que os dados dos estudos de estabilidade acelerado e intermediário devem ser utilizados para avaliar o efeito de pequenas flutuações da temperatura e umidade, passíveis de ocorrerem durante o transporte, na potência e qualidade de produtos farmacêuticos (ICH, 2003).

3.6 MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE FARMACÊUTICA

Vários métodos para a determinação da estabilidade química de produtos farmacêuticos e para proposição de prazo de validade estão reportados na literatura e alguns são apresentados a seguir.

3.6.1 Método de *Arrhenius*

Denominado também de Garrett, este método apresenta uma relação quantitativa entre velocidade de reação e temperatura, dada pela equação de *Arrhenius* (Equação 7).

O método consiste em expor o fármaco ou medicamento a, no mínimo, três diferentes condições de temperaturas superiores à normal, e acompanhar, em tempos determinados, o decréscimo da concentração da substância ativa.

Com esses dados, elaboram-se representações gráficas ($C \times t$; $\log C \times T$; $1/C \times t$), correspondendo às três ordens de reação: zero, primeira e segunda. Aquela representação gráfica que proporcionar a curva mais próxima de uma reta determinará a ordem da reação e a sua inclinação fornecerá a constante de velocidade (K) da reação de degradação do fármaco, em cada temperatura utilizada.

Obtidas as constantes de velocidade da reação de degradação, elaboram-se um gráfico $\log K$ em função de $1/T$, sendo que os valores de temperatura devem estar em Kelvin ($K = ^\circ C + 273,15$). A partir do gráfico $\log K$ em função de $1/T$, E_a e A são determinados, o $\log K$ é determinado por extrapolação para a temperatura de armazenamento na qual o produto será exposto e K pode ser calculado para a temperatura desejada. Uma vez obtida a constante de velocidade da reação à temperatura de armazenamento proposta pode-se calcular $t_{90\%}$ utilizando as equações de velocidade de reação, de acordo com a ordem de reação determinada.

Este método, embora cientificamente válido, apresenta algumas limitações. Segundo NULDEMAN (1975), é desejável que as reações atinjam uma porcentagem de pelo menos 50 % da degradação para se avaliar a ordem de reação, caso contrário, os valores obtidos para velocidade de reação serão pouco precisos e, geralmente, maiores que o valor real.

LACHMAN e colaboradores (2001), apontam o fator temperatura como outra limitação do método. Temperaturas elevadas podem conduzir à evaporação dos solventes e, assim, a quantidade de água no meio da reação varia; para sistemas dispersos, a viscosidade diminui à medida que a temperatura aumenta com a

alteração de suas características fazendo com que a previsão da estabilidade, por este método, seja afetada por erros significativos.

3.6.2 Método Empírico

Este método estabelece que a cada aumento de 10 °C de temperatura duplica-se o valor da velocidade de reação. Isto significa que se um medicamento armazenado a 45 °C tem um prazo de validade médio de 20 dias (em 20 dias a concentração do fármaco atinge 90 % do declarado), a 55 °C, seu $t_{90\%}$ será de 10 dias, aproximadamente.

RUSSEL (1994) cita que a regra de que a velocidade de uma reação duplica para cada aumento de 10 °C da temperatura é tão simplista que só pode ser utilizada experimentalmente em um número limitado de casos. Segundo LACHMAN e colaboradores (2001), algumas reações de degradação não são afetadas significativamente numa gama de temperaturas da ordem dos 10 °C, enquanto que outras apresentam alterações significativas.

Este método pode ser útil apenas na fase de desenvolvimento de um medicamento devido a sua imprecisão para prever o prazo de validade de medicamentos objetos de registro.

3.6.3 Método da Tabela de Estabilidade

Este método foi proposto por Lordi e Scott, sendo útil para prever aproximadamente prazos de validade. Está baseado em uma representação monográfica da equação de Arrhenius, que relaciona a estabilidade à temperatura ambiente (T_0) com dados de degradação a duas temperaturas mais elevadas (T_1 e T_2). A relação entre estas temperaturas é dada pela equação 10.

$$\alpha = \frac{T_2}{T_0} \cdot \frac{(T_1 - T_0)}{T_2 - T_1} \quad \text{Equação (10)}$$

Quando $\alpha = 1,0$, a disposição da tabela de estabilidade é muito mais simples sendo preferível trabalhar com temperaturas que permitam manter esta relação.

Como o prazo de validade definido por este método é aproximado, sua utilização fica restrita ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos. É desejável utilizar 30 °C como temperatura ambiente para que os dados obtidos pela utilização deste método possam subsidiar estudos subseqüentes para produtos a serem comercializados no Brasil.

3.6.4 Método do Coeficiente de Temperatura

Segundo ANSEL e colaboradores (1999), o coeficiente de temperatura Q_{10} , representado pela equação 11, é definido como o quociente entre a velocidade de reação em uma certa temperatura e a velocidade de reação a uma temperatura 10 °C inferior.

$$Q_{10} = \frac{K(T+10)}{K \cdot T} \quad \text{Equação (11)}$$

Por cálculos sucessivos, se obtém a velocidade de reação à temperatura desejada e, em conseqüência, o $t_{90\%}$, a 30 °C.

Este método fundamenta-se na suposição de que o coeficiente de temperatura é constante em um limite amplo, entretanto, sabe-se que não é assim (NULDEMAN, 1975).

3.6.5 Método de *Amirjahed*

O método de *Amirjahed* calcula o tempo de vida útil, $t_{90\%}$, correspondente a cada temperatura experimental, utilizando a velocidade média de degradação e, a partir desses dados, é elaborado um gráfico pelo qual se obtém o tempo de vida útil a 30 °C, por extrapolação (AMIRJAHED, 1977).

3.6.6 Análise Térmica

A análise térmica tem sido muito utilizada no controle da qualidade e no desenvolvimento produtos farmacêuticos. Esse método permite que as propriedades físicas ou químicas de uma substância, uma mistura e/ou um reativo sejam medidas como funções de temperatura ou tempo, enquanto a amostra está sujeita a um programa de temperatura controlada, dinâmico ou constante. Os métodos térmicos

incluem a termogravimetria (TG), a análise térmica diferencial (DTA) e a varredura calorimétrica diferencial (DSC).

Em TG a análise da massa da amostra em uma atmosfera controlada é medida como uma função de temperatura ou de tempo. A TG pode ser usada para monitorar qualquer reação que envolve uma fase de gás como a oxidação ou desidratação. Os estudos podem ser realizados a temperaturas de até 1550 °C. Este método é útil para o estudo das reações de decomposição, pois o termograma traça o peso versus a temperatura ou o tempo, gerando assim informação sobre a estabilidade térmica da amostra, velocidades de reação e decomposição.

Simões e colaboradores (2004), verificaram a estabilidade térmica e determinaram os parâmetros cinéticos (energia de ativação, fator pré-exponencial e ordem de reação) e o mecanismo de decomposição térmica de medicamentos genéricos antiinflamatórios, em atmosfera de nitrogênio (50 ml/min) e ar (30 ml/min), utilizando a TG.

MATTOS e colaboradores (2001), em um estudo para avaliar a estabilidade da Zidoviduna (AZT), demonstraram que a TG tem aplicação direta na determinação da cinética de reação e dos parâmetros termodinâmicos que podem ocorrer com uma formulação (E_a e o fator de frequência). Segundo os autores, esses dados podem ser determinados mais rapidamente por TG comparativamente ao método de *Arrhenius*.

Os parâmetros cinéticos podem ser calculados a partir do perfil termogravimétrico, utilizando tratamentos matemáticos de regressão linear e não-linear, com base em equações desenvolvidas para este fim como a equação 12, proposta por Ozawa.

$$\text{Log}\beta = \log\left(\frac{AE_a}{R}\right) - 2,315 - 0,4567\left(\frac{E_a}{RT}\right) - \text{logg}(\alpha) \quad \text{Equação (12)}$$

Nesta equação, β é a velocidade de aquecimento (K/min); A é o fator pré-exponencial (min^{-1}); R é a constante universal dos gases perfeitos ($8,3144 \cdot 10^{-3}$ KJ/mol·K); $g(\alpha) = (E_a / \beta R)$; $x = E_a / RT$; α é a fração do fármaco que reagiu, sendo

$$\alpha = \frac{(W_0 - W_t)}{(W_0 - W_f)}. \text{ A inclinação da reta corresponde à } -0,4567 \cdot (E/R).$$

3.7 ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

Embora os métodos clássicos ou gráficos simplificados para prever a diminuição do teor de uma substância ativa possível de ocorrer durante o prazo de validade de produtos farmacêuticos sejam úteis para o desenvolvimento do produto, existem diretrizes bem estabelecidas para condução de estudos de estabilidade para fins de registro sanitário.

Os tipos e principais objetivos e finalidades dos estudos de estabilidade estabelecidos em diferentes diretrizes para realização desses estudos estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Tipos e principais objetivos e finalidades dos estudos de estabilidade.

Tipo do Estudo / Diretriz	Principais Objetivos	Principais Finalidades	Condição de Armazenamento
Estresse ou crítico / ICH	Identificar produtos de degradação e validar metodologia analítica	Desenvolvimento do Produto	Forçada
Acelerado / ANVISA, MERCOSUL e ICH	Determinar prazo de validade provisório e condições de armazenamento	Desenvolvimento do Produto / Documentação de Registro	Forçada
Intermediário / ICH	Subsidiar dados do estudo acelerado	Subsidiar Documentação de Registro	Ambiente
Longa Duração / ANVISA, MERCOSUL e ICH	Comprovar o prazo de validade e as condições de armazenamento estabelecidas pelo estudo de estabilidade acelerada.	Documentação de Registro	Ambiente
Acompanhamento / ANVISA e MERCOSUL	Verificar se não foi introduzida nenhuma mudança na formulação ou no processo de fabricação que possa afetar adversamente a estabilidade do produto	Garantia da Qualidade / Controle de Qualidade	Ambiente

O termo condição de armazenamento forçada corresponde a condições elevadas de temperatura, umidade, luz e/ou outros fatores capazes de afetar a estabilidade de produtos farmacêuticos pelo aumento a velocidade de degradação química ou física. Estas condições estão bem estabelecidas e harmonizadas nas diretrizes para realização de estudos de estabilidade. Estes, conduzidos sob condições forçadas, são realizados com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições normais de armazenamento.

Embora o prazo de validade provisório possa ser determinado pelos estudos de estabilidade acelerada, o teste de estabilidade de longa duração, em tempo real, se faz necessário para validar a estabilidade pretendida.

As condições normais de armazenamento correspondem às condições ambientais nas quais o produto será exposto, como temperatura e umidade relativa, durante a comercialização do produto por todo seu prazo de validade. Os estudos de estabilidade de longa duração e de acompanhamento permitem validar e monitorar, respectivamente, a estabilidade farmacêutica em relação às características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas do produto durante e após vencido o prazo de validade esperado.

As condições normais de armazenamento para condução de estudos de estabilidade de longa duração e de acompanhamento estão estabelecidas nas diretrizes sobre estudos de estabilidade, por zona climática. Estas, no entanto, não são harmonizadas, uma vez que devem ser semelhantes às condições climáticas das regiões ou países onde o produto será comercializado e existem controvérsias quanto à definição das condições de armazenamento para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos destinados à comercialização internacional.

3.8 ZONAS CLIMÁTICAS, CONDIÇÕES CLIMÁTICA E DE ARMAZENAMENTO DO BRASIL

3.8.1 Zonas Climáticas

Em 1996, o Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas da OMS, com o propósito de subsidiar a avaliação da estabilidade e a determinação do prazo de validade de produtos farmacêuticos destinados à

comercialização mundial, dividiu convenientemente o mundo em 4 zonas climáticas, com base na temperatura e umidade relativa de alguns países, (KOMMANABOYINA e RHODES, 1999). As zonas climáticas definidas pela OMS e suas respectivas condições de armazenamento para estudos de estabilidade de longa duração estão apresentadas na Tabela 4.

De acordo com a classificação da OMS, o Brasil pertence à zona climática IV que compreende os países quentes e úmidos. MATHEUS (1999), cita que as condições climáticas da zona IV são as mais estressantes e, por esta razão, a estabilidade farmacêutica de produtos comercializados mundialmente deve ser avaliada sob esta condição.

Em 2000, o ICH propôs alterar a condição de armazenamento da zona climática IV de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $70\% \pm 5\%$ de UR para $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $60\% \pm 5\%$ de UR. E, em outubro de 2001, após consenso entre especialistas da OMS e ICH, o Comitê de Especialistas da OMS estabeleceu $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $65\% \pm 5\%$ de UR como condição de armazenamento para realização de estudos de estabilidade de longa duração para os países da zona climática IV (WHO, 2004). Esta nova condição de armazenamento foi adotada pelo ICH em 2003, e posteriormente pelo Brasil, em 2004.

Na Tabela 4 estão descritas as zonas climáticas e suas respectivas condições de armazenamento para realização de estudos de estabilidade de longa duração definidas pela OMS em dois momentos distintos.

Tabela 4 - Zonas Climáticas segundo a OMS para realização de estudos de estabilidade

Zona Climática	Definição	Condições de Armazenamento (1996)	Condições de Armazenamento (2001)
I	Temperada	21 °C / 45 % UR	21 °C / 45 % UR
II	Mediterrânea	25 °C / 60 % UR	25 °C / 60 % UR
III	Quente e seco	30 °C / 35 % UR	30 °C / 35 % UR
IV	Quente e úmido	30 °C / 70 % UR	30 °C / 65 % UR

Segundo a OMS, a condição de armazenamento definida para a zona climática IV foram calculadas com base no valor médio da temperatura e umidade de 23 cidades. Destas cidades, 3 são brasileiras: Belém, Recife e Rio de Janeiro (WHO, 2004).

Os critérios para incluir os países para o cálculo das condições de armazenamento da zona climática IV foram: valores de temperatura anual média, medida ao ar livre, maior que 22 °C, valores de temperatura anual média calculada maior que 24 °C e valores de pressão parcial de vapor d'água anual média maior que 15 mbar (TURNER e ZAHN, 2003). Os valores de temperatura anual média calculada foram derivados das medidas de temperatura ao ar livre, sendo que todos os valores menores que 19 °C foram considerados como 19 °C (SINGH, 1999). Os valores de temperatura cinética média (TCM) também foram considerados para a definição das condições de armazenamento de todas as zonas climáticas, conforme Tabela 5 (SINGH, 1999).

Tabela 5 - Condições de armazenamento para os produtos farmacêuticos por zona climática (Temperatura, °C / Umidade Relativa. %).

Zona Climática	Dado Mensurado Ar livre	Dado Mensurado Sala de Armazenamento	Dado Calculado	Dado Derivado Condições de Armazenamento	TCM
I	10,9 °C / 75 %	18,7 °C / 45 %	20,0 °C / 42 %	21 °C / 45 %	20 °C
II	17,0 °C / 70 %	18,7 °C / 52 %	21,6 °C / 52 %	25 °C / 60 %	22 °C
III	24,4 °C / 39 %	26,0 °C / 54 %	26,4 °C / 35 %	30 °C / 35 %	27,9 °C
IV	26,5 °C / 77 %	28,4 °C / 70 %	26,7 °C / 76 %	30 °C / 65 %	27,4 °C

A TCM é calculada conforme equação 12, na qual ΔH é a energia de ativação, R é a constante universal dos gases perfeitos ($8,3144 \cdot 10^{-3}$ KJ/mol·K), T1 é a temperatura medida durante o primeiro período de tempo, por exemplo, durante a primeira semana, T2 é a temperatura medida durante o segundo período de tempo, por exemplo, durante a segunda semana e Tn é a temperatura medida durante um período de tempo determinado. A TCM representa a temperatura em que o processo

de degradação será equivalente àquela resultante da flutuação da temperatura durante o período de estocagem (USP 28, 2005).

$$TCM = \frac{\frac{-\Delta H}{R}}{-\ln \left(\frac{e^{\frac{-\Delta H}{RT_1}} + e^{\frac{-\Delta H}{RT_2}} + \dots + e^{\frac{-\Delta H}{RT_n}}}{n} \right)} \quad \text{Equação (13)}$$

A E_a é um fator determinante no cálculo da TCM. A OMS e o ICH, a partir de dados publicados, adotaram o valor de E_a médio de 18,9 kcal/mol para o cálculo da TCM. O valor médio da E_a foi calculado a partir de 38 substâncias, incluindo ativos e excipientes, com E_a variando entre 9 e 47 Kcal/mol (WHO, 2004).

Conseqüentemente, a TCM para muitas substâncias é super ou subestimada, quando a média de 18,9 Kcal/mol é utilizada, o que conduz por sua vez a um prazo de validade super ou subestimado. Pode-se supor que a maioria das reações de degradação tem E_a muito baixo e conseqüentemente prazos de validade extensos, mas isto necessita ser demonstrado. O que é relevante é que o uso de um valor médio baseado numa amostra limitada de substâncias pode ser impróprio para ajudar a identificar as substâncias e/ou formulações que possuem problemas particulares de estabilidade.

3.8.2 Condições Climáticas do Brasil

O Brasil é um país de clima predominantemente quente e úmido. Apresenta, no entanto, uma diversidade climatológica conferida principalmente pela sua extensão continental, uma vez que o clima de um país é determinado pela continentalidade, vegetação, proximidade do mar, latitude, altitudes e linhas mestras do relevo, assim como pela configuração do território e sua posição astronômica e geográfica.

Segundo ADAS (1987), cerca de 92 % do território brasileiro localiza-se na zona tropical, entre os trópicos de Câncer e Capricórnio. Essa localização permite que a maior parte do território seja bem iluminada e aquecida pelos raios solares no decorrer do ano, possibilitando que o clima seja de modo geral quente.

O mesmo autor cita que quase a totalidade do território brasileiro localiza-se no hemisfério sul, que é o hemisfério das águas, isto é, existe um predomínio das massas líquidas sobre as massas continentais. Tal fato confere ao território brasileiro um acentuado grau de umidade - as massas de ar que atuam no Brasil, provenientes do oceano, são úmidas (ADAS, 1987).

As massas de ar que se originam no oceano conseguem penetrar a fundo o território, levando as suas características de temperatura e umidade para o interior do país, pois o relevo brasileiro possui altitudes baixas o que facilita a circulação atmosférica. Não existem, portanto, grandes barreiras naturais, altas montanhas, que impeçam a circulação das massas de ar (ADAS, 1987).

Massa de ar é uma porção da atmosfera que se desloca de um ponto para outro da superfície da Terra, carregando consigo as características particulares de temperatura e umidade das áreas onde ela é formada. Ela é responsável pelo tempo e, portanto, pelo clima de uma certa área. No entanto, as massas de ar recebem da superfície terrestre, para onde se deslocam, certas qualidades que acabam por transformá-las, uma vez que a climatologia é dinâmica, isto é, a atmosfera está em constante movimento. Conseqüentemente, a ação dessas massas de ar no território brasileiro apresenta certas características decorrentes da altitude de relevo e de suas linhas mestras, outras da configuração do território e da posição astronômica e geográfica do Brasil.

As massas de ar que atuam no Brasil, as áreas onde são formadas e suas características estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Massas de ar que atuam no Brasil (ADAS, 1987).

Denominação		Centro de Origem	Características
mEc	Equatorial continental	Noroeste a Amazônia	Quente e úmida
mEa	Equatorial atlântica	Anticiclone dos Açores	Quente e úmida
mTa	Tropical atlântica	Anticiclone de Santa Helena	Quente e úmida
mTc	Tropical continental	Chaco (prolongamento do Pantanal em território boliviano e paraguaio)	Quente e seca
mPa	Polar atlântica	Patagônia (sul da Argentina)	No início é fria e úmida, depois torna-se seca

A Figura 19 corresponde ao mapa da localização das massas de ar que atuam no Brasil e a orientação de seus deslocamentos.



Figura 19 – Massas de ar da América do Sul com centros de ação e seus deslocamentos (ADAS, 1987).

Com base nas áreas da superfície terrestre, controladas ou dominadas pelas massas de ar, Arthur Strahler propôs uma classificação climática que foi adotada pela Escola de Climatologia Dinâmica a qual estuda a dinâmica geral da atmosfera através das massas de ar. A classificação do clima do Brasil segundo o controle de massas de ar conforme Arthur Strahler é representada pela Figura 20.



Climas Controlados por Massas de Ar Equatoriais e Tropicais

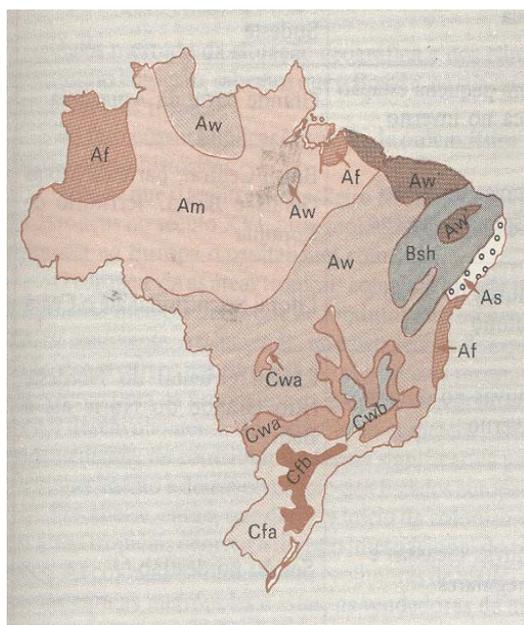
- Equatorial Úmido (Convergência dos Alísios)
- Tropical (Inverno seco e verão úmido)
- Tropical Semi-Árido (Tendendo a seco pela irregularidade da ação das massas de ar)
- Litorâneo Úmido (Influenciado pela Massa Tropical Marítima)

Climas Controlados por Massas de Ar Tropicais e Polares

- Subtropical Úmido (Costas orientais e subtropicais, com predomínio da Massa Tropical Marítima)

Figura 20 – Clima brasileiro conforme Arthur Strahler (SIMIELLI e BIASI, 1999)

Uma outra classificação, ainda utilizada, de Wilhelm Köppen, foi adotada pela escola tradicional ou separatista, que estuda separadamente os elementos do clima (temperatura, umidade, pressão e vento) para depois recompô-lo no seu todo. A classificação climática de Köppen baseia-se fundamentalmente na temperatura, na precipitação e na distribuição dos valores de temperatura e precipitação durante as estações do ano. Esta classificação foi adaptada ao Brasil pelo Conselho Nacional de Geografia. Os tipos de clima do Brasil, representados por letras, segundo a classificação de Köppen estão apresentados na Figura 21.



Legenda					
1ª letra		2ª letra		3ª letra	
A	clima quente e úmido	f	sempre úmido	h	quente
B	clima árido ou semi-árido	m	Monçônico, com uma pequena estação seca	a	verões quentes
C	clima subtropical ou temperado	s	chuvas de inverno	b	verões brandos
		w	chuvas de verão		
		w'	chuvas de verão e outono		

Figura 21 – Tipos de Clima do Brasil segundo Köppen (ADAS, 1987).

3.8.3 Condições de Armazenamento definidas pela ANVISA

As condições de armazenamento atualmente definidas pela ANVISA para realização de estudos de estabilidade de longa duração para produtos objetos de comercialização no Brasil estão estabelecidas na RE 01/05. A Tabela 7 apresenta as condições de armazenamento definidas pela ANVISA em momentos distintos.

Tabela 7 – Condições de armazenamento para condução de estudos de estabilidade de longa duração definidas pela ANVISA

Resolução/ano	Condição de Armazenamento
RE 560/02 (revogada)	30 °C ± 2 °C / 70 % ± 5 % de UR
RE 398/04 (revogada)	30 °C ± 2 °C / 65 % ± 5 % de UR
RE 01/05 (em vigor)	30 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % de UR

3.8.4 Condições Preconizadas para o Armazenamento de Produtos Farmacêuticos

O armazenamento de produtos farmacêuticos sob condições de temperatura e umidade relativa ambientes é economicamente mais viável. Entretanto, alguns produtos são estáveis apenas quando armazenados sob condições especiais de temperatura e/ou protegidos da umidade relativa e/ou da luz.

As faixas de temperatura para o armazenamento de produtos farmacêuticos, assim como a necessidade de incluir as informações “Proteger da Luz” ou “Proteger da Umidade” são definidas a partir dos dados dos estudos de estabilidade. A legislação sanitária brasileira exige que estas informações estejam presentes na embalagem, no rótulo e, quando aplicável, na bula dos produtos farmacêuticos comercializados no país.

A Tabela 8 descreve as faixas de temperatura para armazenamento dos produtos farmacêuticos de acordo com as Farmacopéias Brasileira e Americana, ICH, RE 01/05 e MERCOSUL.

Tabela 8 - Faixas de temperatura (em °C) para o armazenamento de produtos farmacêuticos

	F.Bras. IV	USP 28	ICH	RE 01/05	MERCOSUL
Temperatura Ambiente	15 a 30	15 a 30	15 a 30	15 a 30	15 a 30
Refrigeração	2 a 8	2 a 8	2 a 8	2 a 8	2 a 8
Frio	< 8	< 8	Não Consta	Não Consta	< 8
Congelado	0 a – 20	- 25 a - 10	- 5 a – 20	- 20	-5 a – 20
Manter Abaixo de	Não Consta	- 18	Não Consta	Não Consta	- 18
Fresco	8 a 15	8 a 15	Não Consta	Não Consta	Não Consta
Calor Excessivo	> 40	> 40	Não Consta	Não Consta	Não Consta
Local Quente	30 a 40	30 a 40	Não Consta	Não Consta	Não Consta

A Tabela 9 descreve as condições de armazenamento preconizadas pela ANVISA para o preenchimento do campo J-36 – Cuidados de Conservação - do Formulário de Petição 2 (FP2). O modelo do FP2 é apresentado no Anexo 1.

Tabela 9 – Cuidados de conservação para medicamentos preconizados pela ANVISA

Código	Condição de Armazenamento
16	Após descongelamento, conservar conforme instruções indicadas na rotulagem
14	Após abertura do frasco, utilizar conforme condições indicadas na rotulagem
21	Após abrir conservar em geladeira por até 03 dias
09	Conservar a 15 graus abaixo de zero
04	Conservar em local fresco (ambiente com temperatura entre 8 e 15 °C)
05	Conservar em local frio (ambiente com temperatura não superior a 8 °C)
15	Conservar em lugar seco
03	Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 °C)
06	Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C)
17	Cuidados especiais de conservação indicados nos textos de rotulagem
01	Evitar calor excessivo (temperatura superior a 40 °C)
02	Evitar local quente (ambiente com temperatura entre 30 e 40 °C)
10	Proteger da luz
12	Proteger da luz e umidade
11	Proteger da umidade
13	Proteger dos raios-x
07	Conservar em congelador (temperatura entre 0 e -2 0 °C)
20	Proteger do calor excessivo, umidade e luz solar direta
18	Testando
19	Teste

Fonte: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/med/tab7.pdf>

Cabe ressaltar que a faixa de temperatura 0 a – 20 °C que corresponde ao cuidado de conservação “Manter Congelado” sugerido pela F. Brás. IV poderia ser substituído por “Conservar em Congelador”, como apresentada na Tabela 9, considerando que nem todos os produtos farmacêuticos congelam nesta temperatura, apesar da presença de gelo fundante a 0 °C.

3.9 DIRETRIZES PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA

3.9.1 Diretrizes para Realização de Estudos de Estabilidade de Fármacos e Medicamentos

3.9.1.1 Q1A (R2) *Stability Testing of New Drug Substances and Products*

Este documento foi elaborado com o objetivo de propor diretrizes para realização de estudos de estabilidade para novos fármacos e medicamentos necessários para o registro sanitário junto às autoridades sanitárias do Japão, dos Estados Unidos e dos países da Comunidade Européia, todos pertencentes a zonas climáticas I e II (ICH, 2003a).

O ICH apresenta recomendações específicas para realização de estudos de estabilidade de fármacos e de medicamentos. Estas recomendações estão resumidamente descritas nos itens a seguir.

FÁRMACOS

Diretrizes Gerais

1. As informações sobre a estabilidade do fármaco são necessárias para o planejamento do estudo de estabilidade do produto acabado e para a avaliação sistemática da estabilidade do medicamento.

Estudo Crítico

1. Estudo preliminar realizado com apenas um lote do fármaco com a finalidade de identificar prováveis produtos de degradação. A estabilidade do fármaco deve ser avaliada frente a diferentes condições de temperaturas e umidade, oxidação, hidrólise e fotólise. Os testes de fotoestabilidade devem ser aplicados neste estudo.

Os resultados destes estudos devem ser apresentados às autoridades sanitárias no relatório do registro do produto.

2. As condições de armazenamento para o estudo crítico são definidas em função das características da substância ativa entretanto, o estudo deve ser realizado sob condições mais severas de temperaturas do que aquelas utilizadas no estudo de estabilidade acelerado, como por exemplo 50 °C, 60 °C e outras. O valor adequado para UR é de 75 % ou mais. A susceptibilidade do fármaco a hidrólise deve ser avaliada numa larga faixa de pH quando em solução ou suspensão.

3. As finalidades do estudo crítico são:

- elucidar as características intrínsecas das moléculas (substâncias);
- investigar a influência de fatores como umidade, temperatura, umidade + temperatura, concentração da substância, pH e luz;
- estabelecer vias de degradação e identificar produtos de degradação;
- validar os métodos analíticos.

4. A análise específica dos produtos de degradação não é necessária desde que comprovado que estes produtos não são formados nas condições acelerada ou de longa duração.

5. Os resultados do estudo crítico devem constar no relatório de estudos de estabilidade submetidos às autoridades regulatórias.

6.. Alguns critérios para realização deste estudo são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Critérios para realização do estudo de estabilidade crítico

Temperatura	Umidade Relativa	Tempo mínimo de submissão
- 20 °C e – 10 °C	-	Não determinado
5 °C	-	
30 °C	70 %	
40 °C	25 % e 75 %	
40, 50, 60, e 70 °C	-	

Seleção dos Lotes

1. Os estudos de estabilidade de fármacos devem ser realizados com os 3 primeiros lotes primários fabricados pela mesma rota sintética.
2. Podem ser utilizados lotes piloto desde que o processo de fabricação piloto simule o industrial e garanta a equivalência da qualidade e das especificações entre os lotes piloto e industriais.

Embalagem

1. O estudo deve ser conduzido com o fármaco acondicionado na embalagem de comercialização ou similar.

Especificações

1. As especificações, a relação dos testes, (inclusive determinação e quantificação de produtos de degradação), os métodos analíticos e os critérios de aceitação e de liberação do fármaco e dos produtos de degradação devem ser definidos segundo diretrizes específicas do ICH.
2. Para avaliação da estabilidade devem ser incluídos testes capazes de detectar alterações químicas, físicas, biológicas e microbiológicas passíveis de afetar a qualidade, segurança e eficácia do fármaco durante o período de armazenamento.
3. A metodologia analítica utilizada deve ser indicativa de estabilidade e deve estar devidamente validada. O número de amostras a ser testado depende dos resultados dos estudos de validação. O seguinte critério é proposto para a replicação dos testes:
 - Quando desvio padrão relativo (DPR) ≤ 1 %, uma única amostra deve ser testada;
 - Quando DPR > 1 %, três amostras devem ser testadas,
 - O doseamento no tempo zero deve ser realizado em triplicata.

Frequência dos Testes

1. *Estudo de longa duração* - os testes devem ser realizados a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo ano e uma vez ao ano durante o período de re-teste proposto, como por exemplo: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 meses.

2. *Estudo acelerado* - os testes devem ser realizados nos tempo zero, três e seis meses. Se houver expectativas de que mudanças significativas ocorrerão com o fármaco, amostras adicionais deverão ser testadas no tempo final ou em maior frequência.

Condições de Armazenamento

1. Para submissão às autoridades sanitárias, os estudos de estabilidade de longa duração devem ser conduzidos por pelo menos 12 meses. Os estudos devem ser continuados por todo o período de re-teste proposto.

2. As condições de armazenamento para as zonas climáticas I e II estão apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11 – Condições de Armazenamento para as Zonas Climáticas I e II

Estudo	Condição de Armazenamento	Tempo mínimo para submissão do estudo
Longa Duração *	25 ± 2 °C e 60 % ± 5 % de UR ou 30 ± 2 °C e 65 % ± 5 % de UR	12 meses
Intermediário **	30 ± 2 °C e 65 % ± 5 % de UR	12 meses
Acelerado	40 ± 2 °C e 75 % ± 5 % de UR	06 meses

* Cabe ao fabricante optar se o estudo será conduzido a 25 °C ± 2 °C e 65 % ± 5 % de UR ou a 30 °C ± 2 °C e 65 % ± 5 % de UR.

** Nenhuma condição de armazenamento intermediária é recomendada para estudos conduzidos a 30 °C ± 2 °C e 65 % ± 5 % de UR. No entanto, o estudo intermediário deve ser realizado sempre que uma alteração significativa for

observada durante a condução do estudo acelerado. Uma alteração significativa do fármaco corresponde a qualquer resultado fora de suas especificações.

3. As condições de armazenamento para fármacos destinados ao armazenamento sob refrigeração estão apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12 – Condições de Armazenamento para fármacos sob refrigeração

Estudo	Condição de Armazenamento	Tempo mínimo para submissão do estudo
Longa Duração	5 °C ± 3 °C	12 meses
Acelerado	25 °C ± 2 °C e 60 % ± 5 % de UR	06 meses

- Se mudanças significativas ocorrerem entre o terceiro e sexto mês do estudo de estabilidade acelerado, o período de re-teste proposto deve ser baseado no estudo de estabilidade de longa duração.
- Se mudanças significativas ocorrerem nos primeiros 3 meses do estudo, deve-se avaliar se esta é a condição mais apropriada para armazenar o produto e novos testes com uma frequência maior deverão ser realizados por 3 meses com um único lote.

3. As condições de armazenamento para fármacos destinados ao armazenamento em freezer estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13 – Condições de Armazenamento para fármacos armazenados em freezer

Estudo	Condição de Armazenamento	Tempo mínimo para submissão do estudo
Longa Duração	- 20 °C ± 5 °C	12 meses

- O período de re-teste deve ser baseado nos dados do estudo de estabilidade de longa duração. Na ausência de estudos de estabilidade acelerado, testes com um único lote submetido à temperatura elevada, por exemplo, 5 °C ± 3 °C, poderão ser realizados.

Compromisso de Continuidade dos Estudos de Estabilidade

1. Quando os estudos de estabilidade submetidos às autoridades sanitárias não cobrirem o período de re-teste proposto e concedido na aprovação do dossiê, a empresa deverá comprometer-se a continuar o estudo durante, pelo menos, o período de re-teste aprovado.

2. A submissão de estudos de estabilidade de longa duração realizados com três lotes industriais e conduzidos por todo período de re-teste isenta o compromisso de continuidade dos estudos. Caso contrário, um dos seguintes compromissos deve ser assumido:

- Estudos conduzidos com três lotes industriais ⇒ os estudos de longa duração devem ser continuados até a cobrir o período de re-teste proposto;
- Estudos conduzidos com menos de três lotes industriais ⇒ até três lotes industriais devem ser incluídos no estudo de longa duração e acelerado e os estudos devem ser continuados até a cobrir o período de re-teste proposto;
- Estudos conduzidos com nenhum lote industrial ⇒ estudos de estabilidade acelerada e de longa duração deverão ser realizados com os três primeiros lotes industriais por todo o período de re-teste proposto.

Avaliação

1. O objetivo do estudo de estabilidade é estabelecer um período de re-teste aplicável a todos os futuros lotes do fármaco que serão produzidos sob circunstâncias similares.

2. A estabilidade do fármaco deve ser avaliada com base nos resultados dos testes físicos, químicos, biológicos e microbiológicos.

3. A garantia de que os lotes futuros permanecerão dentro das especificações por todo o prazo de validade depende do grau de variabilidade entre lotes estudados. Se os resultados comprovam que o produto é pouco degradado e a variabilidade entre lotes é pequena, a análise estatística não é exigida, apenas uma justificativa para o período de re-teste ser aprovado.

4. Para propriedades do produto passíveis de alteração durante o tempo, é necessário determinar o tempo, com um limite de confiança de 95 %, em que a curva média cruza o critério de aceitação. Se a variabilidade entre lotes for pequena, é recomendado combinar os resultados numa estimativa total, aplicando-se testes estatísticos apropriados, como por exemplo: valores de p , com nível de significância da rejeição $> 0,25$, inclinações das linhas de regressão e dos interceptos do tempo zero para os lotes industriais.

5. Se for impróprio combinar dados de diferentes lotes, o período de re-teste deve ser baseado no tempo mínimo em que se pode esperar que o lote permaneça dentro das especificações.

6. Extrapolação do período de re-teste a partir dos dados dos estudos de estabilidade de longa duração pode ser submetida para avaliação com justificativas baseadas no conhecimento do mecanismo de degradação do produto, nos resultados dos estudos acelerado, na existência de dados de suporte de estabilidade, entre outros.

Condições de Armazenamento para Comercialização e Data de Re-teste

1. As condições de armazenamento devem obedecer os requerimentos nacionais e/ou internacionais.

2. A definição das condições de armazenamento e da data para o re-teste deve estar baseada nos resultados dos estudos de estabilidade.

3. As condições de armazenamento e a data de re-teste devem ser informadas no rótulo do produto.

MEDICAMENTOS

Diretrizes Gerais

1. O planejamento do estudo de estabilidade deve ser baseado nas propriedades dos fármacos e nos dados obtidos dos estudos com as formulações clínicas.

2. Devem ser realizados estudos de fotoestabilidade com apenas um lote do produto.

Seleção dos Lotes

1. O estudo deve ser realizado com os três primeiros lotes primários constituídos pela mesma forma farmacêutica e, sempre que possível, produzidos com diferentes lotes do fármaco.
2. O processo de fabricação deve simular o processo industrial e deve garantir que os lotes industriais serão produzidos com a mesma qualidade e especificações propostas para a comercialização.
3. Pelo menos 2 dos 3 lotes devem ser fabricados em escala piloto e a utilização de lotes menores deve ser justificada. Para formas farmacêuticas sólidas, a escala piloto deve ser, geralmente, um décimo da escala industrial.
5. Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com todas as concentrações e formas de apresentação do produto a menos que o modelo de plano reduzido de estudos de estabilidade - *bracketing* ou *matrixing* - possa ser aplicado.
6. Outros dados de suporte podem ser fornecidos.

Embalagem

1. O estudo de estabilidade deve ser conduzido com o medicamento acondicionado na embalagem proposta para comercialização e, se possível, com rótulo e embalagem secundária.
2. Dados de suporte como resultados de estudos com medicamentos acondicionados em outras embalagens ou fora da embalagem (estudo crítico) podem ser necessários.

Especificações

1. Os critérios para definição das especificações de medicamentos correspondem àqueles estabelecidos para fármacos, com a ressalva de que o critério de aceitação deve estar baseado em todas as informações disponíveis sobre a estabilidade do produto. As diferenças entre os critérios de aceitação para a liberação e para o prazo de validade devem ser justificadas. Para quantidade de conservantes antimicrobianos, no entanto, a diferença entre os critérios de liberação e de

aceitação para o prazo de validade deve ser baseada numa correlação válida entre eficácia e teor de conservantes, realizada com um lote do produto.

Frequência dos Testes

1. A frequência para realização dos testes durante a condução dos estudos acelerado e de longa duração corresponde à mesma frequência estabelecida para fármacos.

2. *Estudo Intermediário* - os testes deverão ser realizados, no mínimo, em quatro tempos, incluindo o inicial e o final, como, por exemplo: 0, 6, 9 e 12 meses.

Condições de Armazenamento

1. As condições de armazenamento e a extensão do estudo devem cobrir as condições de distribuição e de uso pelo paciente.

2. Estudos de estabilidade de produtos após reconstituição ou diluição devem ser conduzidos para prover informações sobre o armazenamento e período de uso. Estas informações devem constar na rotulagem do produto.

3. Para submissão às autoridades sanitárias, os estudos de estabilidade de longa duração devem ser conduzidos, por pelo menos, 12 meses e devem ser continuados por todo o prazo de validade proposto.

4. As condições de armazenamento para condução dos estudos para as zonas climáticas I e II correspondem às mesmas condições de armazenamento definidas para fármacos, apresentadas na Tabela 11.

5. Cabe ao fabricante optar se o estudo será conduzido a $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $65\% \pm 5\%$ de UR ou a $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $65\% \pm 5\%$ de UR e nenhuma condição de armazenamento intermediária é recomendada para estudos conduzidos nesta condição. O estudo intermediário deve ser realizado sempre que uma alteração significativa for observada durante a condução do estudo acelerado. Uma alteração significativa corresponde a qualquer um dos seguintes itens:

- Uma variação de 5 % no valor inicial do doseamento ou o não cumprimento do critério de aceitação da potência quando são utilizados métodos biológicos e imunobiológicos;
- Constatação de um produto de degradação fora do seu limite de aceitação;
- O não cumprimento dos critérios de aceitação para aspecto, propriedades físicas e testes de funcionalidade, como cor, separação de fases, dureza, e outros;
- O não cumprimento do critério de aceitação para o pH; e
- O não cumprimento do critério de aceitação para a dissolução em 12 unidades.

6. Produtos acondicionados em embalagens impermeáveis não necessitam ser expostos a UR durante a condução do estudo.

7. As condições de armazenamento para medicamentos formulados em base aquosa acondicionados em embalagens semipermeáveis estão apresentadas na Tabela 14.

Tabela 14 – Condições de armazenamento para medicamentos em embalagens semipermeáveis

Estudo	Condição de Armazenamento	Tempo mínimo para submissão do estudo
Longa Duração *	25 °C ± 2 °C e 40 % ±5 % de UR ou 30 °C ± 2 °C e 35 % ±5 % de UR	12 meses
Intermediário **	30 °C ± 2 °C e 35 % ±5 % de UR	12 meses
Acelerado	40 °C ± 2 °C e não mais que 25 % ± 5 % de UR	06 meses

* Cabe ao fabricante optar se o estudo será conduzido a 25 °C ± 2 °C e 40 % ± 5 % de UR ou a 30 °C ± 2 °C e 35 % ± 5 % de UR.

** Nenhuma condição de armazenamento intermediária é recomendada para estudos conduzidos a 30 ± 2 °C e 65 ± 5 % de UR.

- Se nenhuma mudança significativa ocorrer em relação à proporção de água perdida, apenas, durante a condução do estudo acelerado não é necessário realizar estudo intermediário, entretanto nenhuma alteração significativa deve ocorrer a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $40\% \pm 5\%$ de UR.
- Uma alteração significativa é definida como uma proporção de água perdida de 5 % após três meses de condução do estudo acelerado. Para embalagens de dose-única ou pequenas, de 1 ml ou menos, uma proporção maior que 5 % após três meses poderá ser aceita, desde que devidamente justificada.
- Testes alternativos podem ser realizados sob as condições de armazenamento das zonas climáticas I e II para calcular a proporção de água perdida por meio da determinação do coeficiente de permeabilidade.
- A proporção de água perdida também pode ser calculada utilizando-se a razão entre as proporções de água perdida a uma dada temperatura, como apresentado na Tabela 15.

Tabela 15 – Razões de perda de água calculada

UR Alternativa	UR Referência	Razão entre as proporções de água perdida a uma dada temperatura
60% UR	25 % UR	1,9
60% UR	40 % UR	1,5
65 % UR	35 % UR	1,9
75 % UR	25 % UR	3,0

6. Para calcular a proporção de água perdida a uma dada umidade relativa de referência recomenda-se multiplicar a proporção de água perdida medida a uma umidade relativa alternativa na mesma temperatura pela razão entre as proporções de água perdida a uma dada temperatura, como apresentado na Tabela 15. A razão entre proporção de água perdida a uma dada temperatura é calculada pela fórmula geral: $(100 - \% \text{ UR referência}) / (100 - \% \text{ UR alternativa})$.

7. As condições de armazenamento para medicamentos destinados ao armazenamento sob refrigeração correspondem às mesmas condições estabelecidas para fármacos, apresentadas na Tabela 12.

8. Os critérios para avaliação das mudanças significativas, passíveis de ocorrerem com medicamentos, são os mesmos estabelecidos para fármacos, no entanto, válidos para determinação do prazo de validade e não do período de re-teste.

9. As condições de armazenamento para medicamentos destinados ao armazenamento em freezer correspondem às mesmas condições estabelecidas para fármacos, apresentadas na Tabela 13.

10. O prazo de validade deve ser baseado nos dados do estudo de estabilidade de longa duração. Na ausência de estudos de estabilidade acelerado, testes com um único lote submetido à temperatura elevada, por exemplo, $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ poderão ser realizados.

Compromisso de Continuidade dos Estudos de Estabilidade

1. Os critérios definidos para o compromisso de estabilidade estabelecidos para a confirmação do prazo de validade de medicamentos são os mesmo definidos para confirmação do período de re-teste de fármacos.

Avaliação

1. Os critérios definidos para avaliação do estudo realizado com medicamentos são os mesmos definidos para avaliação dos relatórios de estabilidade de fármacos.

Condições de Armazenamento para Comercialização e Prazo de Validade

1. As diretrizes para definição das condições de armazenamento e do prazo de validade de medicamentos correspondem àquelas definidas para fármacos.

3.9.1.2 Q1C Stability Testing for New Dosage Forms

Este documento é um anexo da Q1A(R2) e contém as recomendações para submissão de relatórios de estudos de estabilidade de novas formas farmacêuticas as autoridades sanitárias da Comunidade Européia, Estados Unidos e Japão.

Esta diretriz estabelece que os estudos de estabilidade para novas formas farmacêuticas devem seguir as orientações da diretriz Q1A(R2). Entretanto, dados de estudos de estabilidade acelerado de 06 meses acompanhados dos resultados de estudos de longa duração de 06 meses em andamento podem ser aceitáveis para submissão, em determinados casos, desde que devidamente justificados (ICH, 2003b).

Nova forma farmacêutica é definida pelo ICH como um medicamento com formulação distinta daquele já registrado, porém com a mesma substância ativa. Formas farmacêuticas desenvolvidas com o objetivo de oferecer novas vias de administração para um medicamento ou a liberação prolongada de fármacos, são exemplos de novas formas farmacêuticas (ICH, 2003b).

3.9.1.3 Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III e IV

Esta diretriz é uma extensão da Q1A(R2) e contém as recomendações para a realização de estudos de estabilidade de novos fármacos e medicamentos destinados à exportação para os países das zonas climáticas III e VI (ICH, 2003c). Estas recomendações estão descritas, resumidamente, nos itens a seguir.

Diretrizes Gerais

1. As condições de armazenamento e o tempo mínimo de condução dos estudos acelerado e de longa duração de fármacos e medicamentos para submissão às autoridades sanitárias são apresentadas na Tabela 16.
2. Nenhuma condição de armazenamento intermediária para estudos de estabilidade é recomendada para as zonas climáticas III e IV.

Tabela 16 – Condições de armazenamento para a zona climática III e IV

Estudo	Condição de Armazenamento	Tempo mínimo de condução do estudo para submissão
Longa Duração	30 °C ± 2 °C e 65 % ± 5 % de UR	12 meses
Acelerado	40 °C ± 2 °C e 75 % ± 5 % de UR	06 meses

Diretrizes para Produtos em Base Aquosa Acondicionados em Embalagens Semipermeáveis

1. As condições de armazenamento e o tempo mínimo de condução dos estudos acelerado e de longa duração de medicamentos em base aquosa acondicionados em embalagens semipermeáveis são apresentadas na Tabela 17.

Tabela 17 – Condições de Armazenamento para medicamentos em base aquosa acondicionados em embalagens semi-permeáveis

Estudo	Condição de Armazenamento	Tempo mínimo para submissão do estudo
Longa Duração	30 °C ± 2 °C e 35 % ± 5 % de UR	12 meses
Acelerado	40 °C ± 2 °C e não mais que 25 % ± 5 % de UR	06 meses

2. As diretrizes para o cálculo da proporção de água perdida a uma dada umidade relativa de referência são as mesmas estabelecidas na Q1A(R2).

Diretrizes para Condução de Testes a Temperatura e/ou UR Elevadas

1. Dados adicionais podem ser necessários para garantir a estabilidade de produtos armazenados ou transportados em condições especiais e não estabelecidas nesta diretriz. Estes dados podem ser obtidos a partir de estudos conduzidos com apenas um lote do produto por até 03 meses a 50 °C e umidade ambiente para condições extremamente quente e seca ou a 25 °C e 80 % de UR para condições de UR extremamente elevadas.

2. A realização de estudos de estabilidade em condições extremas de umidade, como 25 °C e 80 % de UR, é recomendada para formas farmacêuticas acondicionadas em embalagens permeáveis ao vapor d'água, como comprimidos acondicionados em blísteres de PVC/alumínio, destinados à comercialização nos países extremamente úmidos da zona IV. Para formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em embalagens impermeáveis como blísteres de alumínio/alumínio este estudo não é necessário.

Considerações Adicionais

1. Se não for possível demonstrar que o produto farmacêutico mantém-se dentro dos critérios de aceitação quando armazenados a $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $65\% \pm 5\%$ de UR durante o prazo de validade proposto, as seguintes opções devem ser consideradas:

- redução do prazo de validade,
- utilização de uma embalagem mais protetora,
- recomendações adicionais na rotulagem.

2. As diretrizes da Q1A(R2) para realização do estudo crítico, seleção de lotes, frequência dos testes, condições de armazenamento para fármacos ou medicamentos armazenados no refrigerador ou freezer e outros procedimentos são válidas mundialmente.

3.9.1.4 Diretrizes do MERCOSUL

O Mercosul aprovou, em 1996, o Regulamento Técnico “Estabilidade de produtos farmacêuticos (MERCOSUR/GMC/RES N° 53/96)” com o objetivo de estabelecer as diretrizes para a determinação do prazo de validade de todos os produtos farmacêuticos comercializados no Mercosul (MERCOSUL, 1996). Estas diretrizes estão resumidamente descritas a seguir.

Diretrizes Gerais

1. Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com 3 lotes do produto, amostrados de forma a garantir a representatividade do processo de fabricação, em escala piloto ou industrial. Sempre que possível, os lotes devem ser fabricados com princípios ativos de diferentes lotes.

2. As seguintes informações devem constar no protocolo do estudo: número, tamanho e data de fabricação dos lotes, condições de armazenamento, resultados dos ensaios, tipo de material de acondicionamento, número de amostras testadas por lote, número de amostras analisadas por período, condições de armazenamento e resultados dos ensaios.

3. O planejamento do estudo deve considerar o mercado para o qual o produto está destinado e as zonas climáticas na qual será utilizado.

5. Os estudos de estabilidade devem ser baseados na avaliação da temperatura, UR, intensidade de luz e pressão parcial de vapor em função do tempo.

Estudos Acelerados

1. As condições de armazenamento devem ser determinadas em função da zona climática na qual o produto será comercializado e da forma farmacêutica. Os estudos acelerados não são recomendados para as formas semi-sólidas e para formulações heterogêneas como as emulsões.

3. Os critérios para condução do estudo, por zona climática, estão apresentados na Tabela 18:

Tabela 18 – Critérios para condução do estudo de estabilidade acelerado, por zona climática.

Zona Climática	Condição de Armazenamento	Tempo mínimo para submissão do estudo
I e II	40 °C ± 2 °C e 75 % ± 5 % de UR	03 meses
III e IV	40 °C ± 2 °C e 75 % ± 5 % de UR	06 meses
	50 °C ± 2 °C e 90 % ± 5 % de UR	03 meses

- Para formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes semipermeáveis, devem ser realizados estudos em condições de alta UR. Para produtos acondicionados em recipientes impermeáveis, esta condição não é exigida.

4. Os testes para avaliação da estabilidade devem ser realizados a 0, 1, 2, 3 e, quando necessário, 6 meses.

5. Este estudo permite estabelecer um prazo de validade provisório que deve ser comprovado pelos estudos de estabilidade de longa duração nas condições de armazenamento propostas para o produto.

6. O estudo acelerado pode ser aceito provisoriamente por um período de 6 meses para o registro de produtos farmacêuticos. Vencido este período, estudos de longa duração devem ser apresentados para comprovar o prazo de validade e as condições de armazenamento.

Estudos de Longa Duração

1. Os estudos de estabilidade de longa duração devem ser conduzidos sob condições de armazenamento mais próximas possíveis das condições em que o produto será comercializado.

2. As condições de armazenamento preconizadas para estudos mundiais correspondem aquelas definidas pelo ICH, por zona climática, com exceção da condição para a zona IV que é definida em $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $70\% \pm 5\%$ de UR.

3. As condições da zona climática II devem ser aplicadas a produtos destinados a climas temperados. As condições da zona IV devem ser aplicadas aos países situados na zona III ou IV e para produtos destinados à comercialização mundial.

4. Para algumas formas farmacêuticas que exijam ou necessitam de cuidados especiais, devem ser consideradas também, as seguintes temperaturas:

- abaixo de zero (-10 °C a -20 °C);
- ciclos de congelamento e descongelamento;
- temperaturas entre 2 °C a 8 °C , em geladeira.

5. Os testes para avaliação da estabilidade devem ser realizados a 0, 6, 12 meses e depois deste período, uma vez ao ano.

6. Para estudos de acompanhamento, os testes podem ser realizados uma vez ao ano, desde que o produto não tenha sido modificado.

7. Para o registro de produtos, é necessário dispor de um estudo de pelo menos 6 meses de duração.

Métodos Analíticos

1. Os estudos devem incluir testes para avaliação sistemática das características físicas, químicas e biológicas e todas aquelas que possam ser afetadas durante o estudo de estabilidade, tais como: quantificação e identificação de produtos de degradação, todos os testes físico-químicos que permitam avaliar de maneira efetiva a forma farmacêutica em estudo.
2. Os métodos de quantificação devem ser validados e indicativos de estabilidade.
3. A metodologia empregada para a determinar compostos relacionados ou produtos de degradação devem ser validados e possuir sensibilidade e especificidade.
4. Devem ser realizados ensaios para comprovar a eficácia de substâncias tais como agentes antimicrobianos, durante todo o prazo de validade.

Protocolo do Estudo

1. Um protocolo de estabilidade deve ser elaborado para registro da empresa e para fins de registro. As seguintes informações devem constar no protocolo:
 - alcance do estudo;
 - planejamento do estudo;
 - resultados, em forma de tabela ou gráficos;
 - conclusões.

2. A ficha de estudos de estabilidade deve ser preenchida de forma clara e objetiva. Esta ficha é apresentada no Anexo 2.

Considerações Especiais

1. A avaliação da estabilidade de um produto armazenado em embalagem primária, assim como o prazo de validade e as condições de armazenamento e distribuição propostas, devem ser embasadas nos resultados do estudo.

2. Quando os lotes utilizados para a realização do estudo de estabilidade apresentarem diferentes perfis de estabilidade, o prazo de validade deve ser proposto com base no(s) lote(s) menos estável(is).

3. Pode-se estabelecer um período provisório de 24 meses quando:

- o princípio ativo é considerado estável;
- os estudos realizados de acordo com o protocolo resultem positivos;
- existir dados indicativos de formulações similares com 24 meses de validade;
- houver continuidade dos estudos de longa duração até alcançar o prazo de validade.

4. Produtos que contenham princípios ativos menos estáveis ou formulações não adequadas para armazenamento sob altas temperaturas, deverão apresentar um estudo de estabilidade de longa duração mais prolongado. Neste caso, o prazo de validade proposto não deve exceder 2 vezes o período coberto pelo estudo de longa duração.

5. Para produtos que requeiram reconstituição ou diluição, é necessário informar o período que o produto se mantém estável após a reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas.

6. Os estudos para avaliar a estabilidade de soluções reconstituídas devem ser realizados com o diluente especificado para a reconstituição do medicamento ou, se existir mais de um, com aquele que se estime obter o medicamento reconstituído menos estável, nas condições de temperatura mais desfavoráveis.

Condições de Armazenamento para Comercialização

1. As seguintes condições de armazenamento para comercialização são preconizadas:

- manter a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C);
- manter entre 2 °C e 8 °C, sob refrigeração;

- manter abaixo de 8 °C, sob refrigeração;
- manter congelado (-5 °C a – 20 °C);
- manter abaixo de – 18 °C.

2. As informações adicionais como “Proteger da Luz” e “Manter em Lugar Seco”, devem ser incluídas sempre e quando não sejam para ocultar problemas de estabilidade.

3.9.1.5 Resolução-RE nº 560, de 02/04/2002

Nesta Resolução, que está revogada, foi publicada a primeira Guia para Realização de Estudos de Estabilidade no Brasil (BRASIL, 2002). As diretrizes para a condução dos estudos segundo esta Resolução estão descritos nos itens a seguir.

Diretrizes Gerais

1. O estudo deve ser realizado com três lotes do medicamento fabricados com matérias-primas de diferentes lotes e acondicionados em sua embalagem original de comercialização.
2. As seguintes informações devem constar no protocolo do estudo: número, tamanho e data de fabricação dos lotes, condições de armazenamento, resultados dos ensaios, tipo de material de acondicionamento, número de amostras testadas por lote e número de amostras analisadas por período.
3. Avaliações físicas, químicas, físico-químicas e biológicas e da presença ou formação qualitativa e quantitativa de subprodutos e/ou produtos de degradação baseadas nos dados obtidos a partir de metodologia adequada também devem constar no protocolo.
4. As diretrizes para a realização de estudos de estabilidade acelerado e de longa duração são:

Estudo Acelerado

1. As condições de armazenamento, tempo mínimo de condução para submissão do estudo à ANVISA e a frequência dos testes são:

- 40 °C ± 2 °C e 75 % ± 5% de UR, durante 6 meses, com análises em 0, 30, 60, 90 e 180 dias;
- 50 °C ± 2 °C e 90 % ± 5% de UR, durante 3 meses, com análises em 0, 30, 60 e 90 dias;
- 15 °C no mínimo, acima da temperatura recomendada para armazenamento e em condições apropriadas de umidade relativa durante 6 meses, para medicamentos termolábeis.

2. Para medicamentos acondicionados em embalagens semipermeáveis, é exigido, também, estudos em condições de baixa UR, porém não especificada. Para medicamentos acondicionados em recipientes que representam barreira para o vapor d'água, não é exigido a realização dos testes em condições de UR elevada.

3. Este estudo permite estabelecer um prazo de validade de 24 meses desde de que comprovada a estabilidade da substância ativa e que os estudos realizados de acordo com o protocolo resultem positivos. Estes devem ser continuados até alcançar o prazo de validade proposto.

Estudo de Longa Duração

1. A condição de armazenamento para o estudo de longa duração é de 30 °C ± 2°C e 70 % ± 5 % de UR. A frequência dos testes é de 0, 6, 9 e 12 meses e depois deste período, uma vez ao ano.

2. Este estudo permite estabelecer o prazo de validade do medicamento, confirmar o prazo de validade projetado e definir as condições de armazenamento do produto.

Considerações Especiais

1. Cuidados especiais podem ser necessários para medicamentos sensíveis à alterações físicas e/ou químicas devido à baixa ou alta temperatura, como

suspensões, emulsões; cremes, óleos ou preparações semi-sólidas e soluções concentradas.

2. Para produtos que requeiram reconstituição ou diluição, é necessário informar o período que o produto se mantém estável após a reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas.

3. Os estudos para avaliar a estabilidade de soluções reconstituídas devem ser realizados com o diluente especificado para a reconstituição do medicamento ou, se existir mais de um, com aquele que se estime obter o medicamento reconstituído menos estável, nas condições de temperatura mais desfavoráveis.

Condições de Armazenamento para Comercialização

1. As condições de armazenamento para comercialização preconizadas nesta Guia correspondem às condições de armazenamento preconizadas pelo MERCOSUL.

2. As condições de armazenamento devem constar nas embalagens primária e secundária.

3.9.1.6 Resolução-RE nº 398, de 12/11/2004

Após a publicação desta Resolução, que está revogada, a Guia para Realização de Estudos de Estabilidade passou a vigorar com as diretrizes descritas nos itens a seguir. Esta resolução apresenta ainda diretrizes para realização de estudos de fotoestabilidade e introduz o conceito de “Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos” que serão apresentadas em itens distintos (BRASIL, 2003).

Diretrizes Gerais

1. Esta Guia aplica-se a produtos farmacêuticos contendo substâncias medicamentosas bem estabelecidas em formas farmacêuticas a fim de prever, determinar e acompanhar o seu prazo de validade.

2. Os estudos de estabilidade acelerado e longa duração para fins de registro e alterações pós-registro deverão ser conduzidos com um ou três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes. Os lotes devem ser fabricados

a partir de diferentes lotes de substância ativa. A utilização de lotes fabricados com fármacos de um mesmo lote deverá ser justificada tecnicamente.

3. Os lotes devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto escala industrial.

Estudo Acelerado

1. As condições de armazenamento para condução do estudo de estabilidade acelerado são:

- $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $75\% \pm 5\%$ de UR ou $50\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $90\% \pm 5\%$ de UR, para produtos destinados à comercialização em temperatura ambiente;
- $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $60\% + 5\%$ de UR, para produtos destinados à comercialização sob refrigeração;.
- $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e não mais que $25\% \pm 5\%$ de UR, para produtos em base aquosa, embalados em recipientes semipermeáveis.

4. Se mudanças significativas ocorrem durante o estudo de estabilidade acelerado, prevalecerão os dados do estudo de longa duração.

5. Os critérios para avaliação das mudanças significativas passíveis de ocorrerem com produtos definidas nesta Guia, corresponde aos critérios definidos na Q1A(R2) para o mesmo tipo de estudo.

6. Todos os testes descritos em monografia específica de cada produto deverão ser realizados nos tempos 0, 1, 2, 3 e 6 meses, para estudos conduzidos por 6 meses e 0, 1, 2 e 3 meses, para estudos conduzidos por 3 meses.

Estudo de Longa Duração

1. As condições de armazenamento para condução do estudo de estabilidade de longa duração são:

- $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e não menos que $65\% \pm 5\%$ de UR, para produtos destinados a comercialização em temperatura ambiente;

- $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, para produtos destinados a comercialização sob refrigeração;
- $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, para produtos que serão armazenados em freezer;
- $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $35\% \pm 5\%$ UR, para produtos em base aquosa, acondicionados em embalagens semipermeáveis.

2. Todos os testes descritos em monografia específica de cada produto deverão ser realizados na seguinte frequência: 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e após este período, uma vez ao ano até cobrir o prazo de validade proposto.

Estudos de Acompanhamento

1. Os estudos de acompanhamento devem ser realizados, no mínimo, a cada ano durante o prazo de validade do produto, nas condições climáticas preconizadas para o estudo de longa duração. Este estudo deve ser realizado somente com produtos que não sofreram alterações após registro. A amostragem deve seguir os parâmetros abaixo descritos:

- um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano;
- um lote a cada 2 anos, produção abaixo de 15 lotes/ano.
- produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano.

Considerações Especiais

1. Para concessão do prazo de validade provisório de 24 meses deverão ser apresentados:

- estudo de estabilidade acelerado conduzido a $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $75\% \pm 5\%$ de UR por um período de 6 meses, acompanhados de estudo de longa duração com resultados preliminares referentes ao mesmo período;

- ou estudo de estabilidade acelerado conduzido a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $90\% \pm 5\%$ de UR por um período de 3 meses, acompanhados de resultados de estudo de longa duração de no mínimo 12 meses.
2. O prazo de validade provisório deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração.
 3. As condições para concessão do prazo de validade provisório de 24 meses são as mesmas definidas pelo MERCOSUL.
 4. Para produtos semi-sólidos, vitaminas, polivitamínicos, oligoelementos, aminoácidos e cápsulas gelatinosas o prazo de validade provisório de até 24 meses poderá ser concedido desde que as seguintes condições sejam atendidas:
 - resultados satisfatórios para estudo de longa duração conduzido a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $60\% \pm 5\%$ de UR;
 - apresentação de estudo de longa duração conduzido a $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $65\% \pm 5\%$ de UR (concluído ou em andamento, com resultados satisfatórios ou não);
 - para estudos conduzidos a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $60\% \pm 5\%$ de UR, por 6 meses poderá ser concedido prazo de validade provisório de 12 meses;
 - para estudos conduzidos a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $60\% \pm 5\%$ UR, por 12 meses poderá ser concedido prazo de validade provisório de 24 meses;
 5. Para prazos de validade superior a 24 meses, deverão ser apresentados estudos de estabilidade de longa duração conduzidos a $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $65\% \pm 5\%$ de UR.
 6. O estudo de estabilidade deve ser conduzido com o produto farmacêutico em sua embalagem final. Para produtos a granel, devem ser apresentados estudos que garantam a manutenção das especificações propostas para o produto nesta condição. O prazo e as condições de armazenamento destes produtos até a etapa de embalagem primária, entre outros parâmetros que se fizerem necessários, devem ser estabelecidos.

7. Produtos acondicionados em recipientes impermeáveis não necessitam ser submetidos à UR.

8. Estudos adicionais, como fotoestabilidade e outros que se façam pertinentes, de acordo com as propriedades dos produtos, poderão ser necessários para comprovação da estabilidade.

9. O planejamento do estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e microbiológicas, além da formação ou presença qualitativa e quantitativa de produtos de degradação e/ou subprodutos. A metodologia utilizada deve ser adequada e validada.

10. Para alterações pós-registro que não promovam um impacto detectável na qualidade e no desempenho do medicamento, o prazo de validade declarado no registro poderá ser mantido mediante apresentação de justificativa técnica acompanhada de resultados satisfatórios de estudo de estabilidade acelerado nas condições preconizadas na Guia.

11. Para produtos que requeiram reconstituição ou diluição, devem ser realizados estudos de estabilidade utilizando o diluente especificado para reconstituição. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável. O período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas, deve ser informado.

12. Se o estudo de estabilidade demonstrar que o produto não permanece dentro dos critérios de aceitação quando armazenados à $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $65\% \pm 5\%$ de UR, com exceção de produtos semi-sólidos, vitaminas, polivitamínicos, oligoelementos, aminoácidos e cápsulas gelatinosas, no prazo de validade proposto, as seguintes opções podem ser consideradas:

- alterações no desenvolvimento do produto com realização de novo estudo de estabilidade nas mesmas condições preconizadas nesta Guia;
- alteração do prazo de validade baseado nos resultados de longa duração;

- alteração da condição de armazenamento conforme as opções preconizadas nesta Guia, com a realização de novo estudo de estabilidade.

Relatório de Estabilidade

1. O relatório do estudo de estabilidade deve apresentar detalhes do plano do estudo, bem como resultados e conclusões. Os resultados devem ser apresentados em tabela e em gráfico

2. As informações que devem ser apresentadas, no mínimo, são: nome do produto, nome e número do lote do fabricante das substâncias ativas, número do lote do produto, tamanho do lote, condições de armazenamento, resultados dos testes, data de fabricação do lote, data de início do estudo de estabilidade (dia/mês/ano), tipo de material de acondicionamento primário, número de amostras testadas por lote e número de amostras analisadas por período.

Condições de Armazenamento Recomendadas

1. As seguintes condições de armazenamento para comercialização são recomendadas:

- conservar a temperatura ambiente (15 a 30 °C);
- conservar abaixo de 25 °C;
- conservar entre 2 e 8 °C, sob refrigeração;
- conservar congelado (-5 a – 20 °C);
- conservar abaixo de – 18 °C.

2. As informações “Proteger da Luz” e “Manter em Lugar Seco” devem ser incluídas quando necessário.

3. As condições de armazenamento devem constar nas embalagens primária e secundária do produto.

3.9.1.7 Resolução-RE nº 1, de 29/01/2005

Com esta Resolução, que está em vigor, novamente se buscou o aprimoramento da Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Esta visa estabelecer procedimentos técnicos para a previsão, determinação ou acompanhamento do prazo de validade de produtos farmacêuticos, os quais estão descritos, resumidamente, nos itens a seguir (BRASIL, 2005).

Diretrizes Gerais

1. O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil deve ser determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos na Tabela 19.

Tabela 19 – Parâmetros para a realização de estudos de estabilidade

Forma Farmacêutica (FF)	Condição de armazenamento *	Embalagem	Estudo Acelerado **	Estudo de Longa Duração **
Sólido	15 °C – 30 °C	Semipermeável	40 °C ± 2 °C e 75% ± 5% UR	30 °C ± 2 °C e 75% ± 5% UR
Sólido	15 °C – 30 °C	Impermeável	40 °C ± 2 °C	30 °C ± 2 °C
Semi-sólido ***	15 °C – 30 °C	Semipermeável	40 °C ± 2 °C e 75% ± 5% UR	30 °C ± 2 °C e 75% ± 5% UR
Semi-sólido	15 °C – 30 °C	Impermeável	40 °C ± 2 °C	30 °C ± 2 °C
Líquidos ***	15 °C – 30 °C	Semipermeável	40 °C ± 2 °C e 75% ± 5% UR	30 °C ± 2 °C e 75% ± 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 FF	2 °C – 8 °C	Impermeável	25 °C ± 2 °C	5 °C ± 3 °C
Todas as FF	2 °C – 8 °C	Semipermeável	25 °C ± 2 °C e 60 % ± 5% UR	5 °C ± 3 °C
Todas as FF	-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 exime 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. Um prazo de validade provisório de 24 meses poderá ser concedido 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, conforme parâmetros definidos na Tabela 19. O prazo de validade provisório deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração, conduzido por 24 meses. A presença desta documentação no processo é necessária para a renovação do registro.

3. O estudo de estabilidade deve ser conduzido com o produto farmacêutico em sua embalagem primária.

4. Para fins de registro e alterações pós-registro, os estudos de estabilidade acelerado e longa duração devem ser conduzidos com um ou três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes.

5. Os lotes devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto escala industrial

6. A frequência dos testes para o estudo acelerado é de 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Os demais testes devem ser realizados no momento zero e aos 6 meses.

7. A frequência dos testes para o estudo de longa duração é de 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Os demais testes devem ser realizados no momento zero e no prazo de validade requerido.

Estudo de Acompanhamento

1. Os estudos de acompanhamento devem ser realizados nas condições climáticas preconizadas na Guia. A amostragem deve seguir os mesmos parâmetros definidos na RE 398/04.

2. 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. Se ocorrer, deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração.

3. Os testes para o estudo de acompanhamento devem ser realizados a cada 12 meses. Todos os testes exigidos para o relatório de estabilidade deverão ser realizados para o estudo de acompanhamento. O relatório deve ser disponibilizado no momento da inspeção.

Produtos Importados

1. Os produtos importados a granel devem conter 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. Os estudos de estabilidade podem ser realizados no exterior de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução. Entretanto, para produtos importados a granel, o prazo de validade deve levar em consideração o tempo máximo de armazenamento até a execução da embalagem primária.

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

Fotoestabilidade e Modelos Reduzidos de Plano de Estudo de Estabilidade

1. Estudos de fotoestabilidade poderão ser necessários para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos. As recomendações para realização do estudo de fotoestabilidade estão disponíveis no portal da ANVISA. A não apresentação do 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. É facultado utilizar modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade, baseados nos princípios estabelecidos na recomendação técnica também disponível no portal da ANVISA.

Relatório de Estudo de Estabilidade

1. As informações abaixo descritas devem constar no relatório de estudo de estabilidade para todas as formas farmacêuticas. A ausência de qualquer uma dessas informações deve ser justificada tecnicamente.

- 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.

2. Para formas farmacêuticas sólidas, os resultados dos testes de dureza e dissolução, ou, justificativa técnica de ausência, devem ser acrescentadas ao relatório.

3. Para as formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas, os resultados dos testes de pH, sedimentação pós agitação em suspensões, claridade em soluções, separação de fase em emulsões e cremes e perda de peso em produtos de base aquosa, ou, justificativa técnica de ausência, devem ser acrescentadas ao relatório.

Critérios de Avaliação

1. 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.

2. 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.

3. O doseamento no momento zero não pode ultrapassar às especificações do produto de acordo com farmacopéias reconhecidas pela ANVISA ou, na ausência de informação farmacopéica, com método validado de acordo com a Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos, publicada na Resolução - RE n.º 899, de 29 de maio de 2003 (RE 899/03). Caso a especificação farmacopéica e/ou proveniente de método validado permitir que o teor no momento zero esteja acima de 10% do declarado a variação da redução de teor será analisada caso a caso.

4. 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 farmacopéicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com RE 899/03 e mantidas as demais características do produto.

5. Para produtos que requeiram reconstituição ou diluição devem ser apresentadas 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.

6. Para comprimidos efervescentes devem ser apresentadas 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.

7. 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 ± 2 °C e 60 % ± 5 % de 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.

3.9.2 Diretrizes para Realização de Estudos de Fotoestabilidade

3.9.2.1 Q1B *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products*

Este documento estabelece as diretrizes para realização de estudos de fotoestabilidade para produtos farmacêuticos com o objetivo de demonstrar que a exposição de fármacos e medicamentos à luz não resulta em alterações significativas no produto (ICH, 2003d). Estas diretrizes estão resumidamente descritas a seguir.

Diretrizes Gerais

1. O estudo deve ser conduzido com um único lote do produto farmacêutico de acordo com a seguinte sistemática:

- testes com o fármaco isoladamente;

- testes com o medicamento diretamente exposto; e, se necessário,
- testes com o medicamento na embalagem primária; e, se necessário,
- testes com o produto na embalagem secundária.

A necessidade de realizar testes com o medicamento exposto e com o medicamento na embalagem primária e/ou secundária é avaliada de acordo com os resultados obtidos que devem estar dentro dos limites especificados e/ou justificados pela indústria farmacêutica. Se mudanças significativas ocorrerem, o teste deve ser estendido com outros lotes.

2. Duas opções de fontes de luz são recomendadas:

- Opção 1: lâmpada fluorescente combinando saídas ultravioleta e visível, xenônio ou de haleto metálico (similar à emissão da lâmpada D65/ID65);
- Opção 2: lâmpada fluorescente branca fria, com especificação ISO 10977 (1993) e lâmpada fluorescente ultravioleta próximo com espectro de 320nm a 400nm. A amostra deve ser submetida à exposição de ambas.

4. A temperatura durante o estudo deve ser controlada a fim de minimizar seus efeitos na amostra em teste. Uma amostra controle (controle escuro) deve ser utilizada para a verificação da influência deste fator.

5. Sempre que possível, a amostra deve ser exposta diretamente a luz ou protegida em recipiente quimicamente inerte e transparente. Possíveis interações entre o material de acondicionamento ou de proteção devem ser consideradas.

6. Deve-se evitar que alterações no estado físico da amostra ocorram durante o estudo. Recomenda-se monitorar o aparecimento de alterações físicas por ensaios específicos para a forma farmacêutica em análise. Ao final do teste, deve-se realizar ensaio analítico quantitativo para teor e detecção de possíveis produtos de degradação.

7. É necessário realizar um estudo confirmatório incluindo uma exposição não inferior a 1,2 milhões lux horas com energia UV não inferior a 200 Watts.horas/m².

8. As amostras devem ser colocadas lado a lado num sistema químico actinométrico validado, para assegurar que a exposição à luz especificada seja obtida ou, por um período de tempo apropriado, usando radiômetros ou luxômetros calibrados.

9. Ao final do teste, os resultados devem ser avaliados conjuntamente aos dados obtidos no estudo de estabilidade do produto farmacêutico, para determinar se os níveis de alteração induzidos pela exposição à luz são significativos, a fim de definir o material de acondicionamento e os dizeres de rotulagem adequados.

Esta diretriz apresenta, além das orientações gerais, recomendações específicas para realização de estudos de fotoestabilidade de fármacos e de medicamentos, como descrito a seguir.

FÁRMACOS

O estudo de fotoestabilidade de fármacos deve ser realizado em duas etapas: teste de degradação forçada e testes confirmatórios.

Teste de Degradação Forçada

1. Este teste deve ser realizado com a substância ativa isolada e/ou em soluções ou suspensões simples com o objetivo de avaliar a fotossensibilidade da substância ativa, de elucidar possíveis vias de degradação e realizar estudos de validação de métodos analíticos.

3. Várias condições de exposição podem ser utilizadas, dependendo da fotossensibilidade do fármaco e da intensidade da fonte de luz.

4. Para o desenvolvimento e validação de metodologia analítica recomenda-se limitar a exposição e terminar o estudo caso ocorra decomposição extensiva. Entretanto, para fármacos fotossensíveis, recomenda-se terminar os estudos assim que os níveis apropriados de exposição forem utilizados.

5. O protocolo do teste de degradação forçada deve ser elaborado pela indústria farmacêutica requerente do registro e os níveis de exposição usados devem ser justificados.

6. Produtos de degradação improváveis de serem formados nas condições utilizadas nos testes confirmatórios podem ser formados durante a realização dos testes de degradação forçada e esses dados são úteis para o desenvolvimento e validação de metodologia analítica. Entretanto, se demonstrado que estes produtos não são formados nos testes confirmatórios, os estudos adicionais são dispensáveis.

Testes Confirmatórios

1. Os estudos confirmatórios fornecem informações quanto aos cuidados necessários que devem ser tomados durante fabricação e formulação do produto farmacêutico, além do material de acondicionamento que deve ser utilizado e as informações que devem constar no rótulo do produto.
2. Deve-se assegurar que uma parcela representativa de amostra sólida seja testada. Para outras formas, deve-se assegurar a homogeneidade da amostra.
3. A amostra deve ser colocada em recipiente de vidro ou de plástico apropriado, quimicamente inerte.
4. A análise da amostra teste deve ser realizada concomitante com as amostras controle, se estas forem utilizadas no teste.
5. Os resultados obtidos nos estudos de degradação forçada não devem ser utilizados para estabelecer limites de mudanças quantitativas ou qualitativas, mas para o desenvolvimento e validação de metodologia analítica para os estudos confirmatórios. A metodologia deve ser capaz de detectar os produtos de degradação fotolíticos que aparecem durante os estudos confirmatórios. É importante avaliar os resultados de outros estudos de estabilidade para assegurar que o fármaco estará dentro dos limites estabelecidos durante todo o seu prazo de validade.

MEDICAMENTOS

1. Os estudos com medicamentos devem seguir a sistemática abaixo:
 - Testar o medicamento diretamente exposto; e, se necessário,
 - Testar o medicamento na embalagem primária; e, se necessário,

- Testar o medicamento na embalagem secundária.
2. O teste deve ser conduzido até que os resultados demonstrem que o medicamento está adequadamente protegido da exposição à luz.
 3. Os dados de fotoestabilidade obtidos durante a fase de desenvolvimento, geralmente com um lote do produto acabado, devem ser confirmados. Se o produto for claramente fotoestável ou fotolável, apenas um lote é necessário. Se os resultados do estudo confirmatório forem duvidosos, o teste deve ser conduzido com até três lotes.
 4. Para produtos acondicionados em embalagens completamente impermeáveis à luz, o teste deve ser conduzido com o produto acabado diretamente exposto.
 5. Recomenda-se testar medicamentos, tais como líquidos de infusão e cremes dermatológicos, de acordo com as instruções de uso a fim de verificar sua fotoestabilidade durante o uso.
 6. A metodologia analítica usada deve ser validada.
 7. As amostras do medicamento testadas fora da embalagem primária devem ser posicionadas de forma a fornecer uma área máxima de exposição à fonte de luz. Se a exposição direta não for possível, por exemplo, devido à oxidação de um produto, a amostra deve ser colocada em um recipiente protetor transparente e inerte.
 8. Se for necessário testar o medicamento na embalagem primária ou secundária, as amostras deverão ser distribuídas horizontalmente ou transversalmente em relação à fonte de luz, ou em qualquer posição que favoreça à exposição mais uniforme das amostras.
 9. O teste para formas farmacêuticas sólidas deve ser conduzido com amostras representativas.
 10. Para outras formas farmacêuticas, como suspensão, creme ou pomada deve-se assegurar também a homogeneidade ou solubilização da amostra.
 11. A análise da amostra teste deve ser conduzida concomitante com o controle escuro, se este for usado no teste.

12. Dependendo do grau de mudança, uma embalagem ou rotulagem especial pode ser necessária para atenuar os efeitos da exposição à luz.

13. A avaliação dos resultados do estudo de fotoestabilidade, a fim de determinar se as alterações devido à exposição à luz são aceitáveis, deve considerar os resultados obtidos em outros estudos de estabilidade.

3.9.2.2 Estudo de Fotoestabilidade segundo Recomendações da ANVISA

A RE 398/04 introduziu a primeira diretriz para realização de estudos de fotoestabilidade. A RE 01/05 recomenda a realização deste estudo conforme as diretrizes apresentadas nos itens a seguir (BRASIL, 2005).

Diretrizes Gerais

1. Este estudo tem como objetivo demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significativas no produto.
2. O estudo pode ser realizado com o produto exposto e com produto em sua embalagem primária.
3. O estudo não precisa ser realizado para produtos comprovadamente fotoestáveis (mediante levantamento bibliográfico) ou produtos acondicionados em embalagem primária completamente fotoprotetora, tais como tubos de alumínio ou enlatados.

Fontes de Luz e Câmara de Testes

1. As fontes de luz definidas são as mesmas recomendadas pelo ICH.
2. Para realização dos testes, deve-se manter um controle apropriado da temperatura, a fim de minimizar os efeitos de alterações localizadas deste fator. As amostras devem ser expostas em uma câmara óticamente isolada do ambiente externo com ventilação apropriada. A câmara deve estar localizada em uma sala com temperatura controlada.

Procedimento

1. As amostras devem ser expostas a não menos que 1,2 milhões de lux hora, integrados a uma energia de ultravioleta próxima de não menos que 200 watt horas/m².
2. As amostras devem ser expostas lado a lado utilizando um sistema químico validado actinométrico, a fim de assegurar que a exposição foi garantida; ou que a duração apropriada foi atingida quando as condições são monitoradas por radiômetros ou luxímetros calibrados.
3. Se amostras protegidas em papel alumínio, por exemplo, forem utilizadas como controles para avaliação das alterações provocadas pela temperatura induzida no processo, estas devem ser colocadas junto com as amostras em teste.

Considerações para Execução do Teste

1. Os estudos devem ser iniciados com produto diretamente exposto, e se necessário, com o produto na embalagem primária.
2. Pode ser apropriado realizar o estudo em produtos como infusões líquidas, cremes tópicos e outros para garantir a fotoestabilidade durante a utilização do produto. A extensão destes estudos depende da finalidade do produto.
3. Os processos analíticos usados devem ser adequadamente validados.
4. Os testes devem ser executados com três diferentes lotes do produto e depois, periodicamente, ou por alguma modificação relevante no processo de fabricação e/ou alteração de matéria-prima, em apenas um lote.
5. Cuidados devem ser tomados para garantir que as características físicas das amostras sob teste serão preservadas, tais como resfriamento e/ou posicionamento das amostras em recipientes lacrados, propiciando minimizar alterações de estado físico, a citar: sublimação, evaporação ou fusão. Estas ações são tomadas a fim de estabelecer o mínimo de interferência com a irradiação das amostras sob teste.
6. Possíveis interações entre as amostras e os recipientes utilizados em sua proteção, ou material de acondicionamento, devem ser consideradas.

7. As amostras devem ser posicionadas de maneira a promover o máximo de exposição à fonte de luz. Se a exposição direta não é adequada, para produtos oxidáveis, por exemplo, a amostra deve ser protegida adequadamente em um recipiente inerte e transparente.

8. Se houver necessidade de testar o produto nas embalagens primárias, as amostras devem ser colocadas horizontalmente ou transversalmente em relação à fonte de luz, definidas pela maior uniformidade na exposição.

9. As amostras devem ser expostas pelo tempo necessário, conforme potência da fonte de luz utilizada.

Análise das Amostras

1. Ao final do período de exposição, as amostras devem ser avaliadas quanto à possíveis alterações das propriedades físicas como aparência, limpidez ou cor da solução; ou dissolução/desintegração para formas como cápsulas. O teor da substância e a quantificação de produtos de degradação devem ser obtidos por métodos validados em função dos produtos resultantes de processos de degradação fotoquímica.

2. Tratando-se de pós, as amostras devem utilizar porções representativas nos testes individuais.

3. Os testes devem ser conduzidos com 20 comprimidos ou cápsulas. Caso tenham sido utilizadas amostras protegidas como controle, as análises devem ser realizadas concomitantemente.

Avaliação dos Resultados

1. Dependendo das alterações obtidas durante os estudos de fotoestabilidade, rótulos ou embalagens especiais devem ser utilizados a fim de proteger o produto da exposição à luz.

3.9.3 Modelo Reduzido de Plano de Estudos de Estabilidade

A RE 398/04 introduziu e a RE 01/05 manteve o Modelo Reduzido de Plano de Estudos de Estabilidade, elaborado com base na diretriz *Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Products* do ICH.

Este plano é composto por modelos baseados em princípios diferentes, o agrupamento e a matrização, apresentados nos itens a seguir (BRASIL, 2005).

Agrupamento

1. Neste modelo assume-se que a estabilidade de qualquer nível intermediário é representada pela estabilidade dos extremos. Portanto, somente amostras dos extremos de certos fatores, como dosagem e tamanho de embalagem, são testadas na mesma freqüência do estudo de estabilidade completo.
2. O agrupamento pode ser aplicado para recipientes com diferentes tamanhos ou mesmo recipiente, mas com enchimento diferente.
3. São fatores do modelo variáveis como dosagem, tamanho do recipiente e/ou enchimento. Essas variáveis devem ser avaliadas no modelo em função do seu efeito na estabilidade do produto.

DOSAGEM

1. Pode ser aplicado para redução de estudos de estabilidade de medicamentos com múltiplas dosagens e formulações idênticas ou próximas, como:
 - cápsulas de diferentes dosagens, mas proporcionalmente com os mesmos excipientes e obtidas pelo mesmo processo de fabricação e equipamentos;
 - comprimidos de diferentes dosagens e peso diferente, mas proporcionalmente com mesmos excipientes e obtidos pelo mesmo processo de fabricação e equipamentos;
 - soluções orais de diferentes dosagens e com formulações que diferem apenas em excipientes como corante e aromatizante;

- géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens, mas proporcionalmente com os mesmos excipientes e obtidos pelos mesmos processos de fabricação e equipamentos.

2. Quando justificado, o modelo pode ser aplicado para estudos com múltipla concentração: quantidades relativas de princípio ativo e excipientes mudam na formulação. Na justificativa deve ser incluída a demonstração de perfis de estabilidade comparáveis a lotes anteriores, como, por exemplo, lotes de estudos clínicos ou de desenvolvimento.

3. Este modelo não deve ser aplicado nos casos em que entre várias dosagens são utilizados excipientes diferentes.

TAMANHO E/OU ENCHIMENTO DO RECIPIENTE

1. Pode ser aplicado para redução de estudos de estabilidade de medicamentos acondicionados em recipientes de tamanho ou enchimento diferentes e com todas outras características constantes.

2. Os extremos devem ser cuidadosamente selecionados, comparando-se as várias características do recipiente capazes de afetar a estabilidade do produto como espessura da parede do recipiente, a geometria do fechamento, a área de superfície do volume, o volume morto, a taxa de permeabilidade do vapor d'água ou oxigênio por unidade de dosagem, peso ou volume, conforme apropriado.

3. Quando justificado, este modelo pode ser aplicado para estudos com o mesmo tamanho de recipiente e com diferentes sistemas de fechamento. Na justificativa, pode ser incluído o nível de permeabilidade relativa dos sistemas de fechamento envolvidos no estudo.

Considerações e Potenciais de Risco

1. Se após iniciado o estudo, um dos extremos deixar de ser comercializado, o estudo poderá ser mantido para apoiar as dosagens intermediárias.

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

3. Um exemplo do modelo de agrupamento é apresentado na Tabela 20.

Tabela 20 - Exemplo do modelo de agrupamento

Tipo de embalagem	Dosagem / Lote do produto (L1, L2 e L3)								
	50 mg			75 mg			100 mg		
	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

Matrização

1. Este modelo assume que a estabilidade de sub-grupos do conjunto de amostras testadas representa a estabilidade de todas as amostras a determinado intervalo de tempo. Desta forma, somente um sub-grupo, selecionado de um número total de amostras possíveis para todos os fatores de combinação, é testada numa frequência especificada. A intervalos de tempo subseqüentes, outro sub-grupo de amostra para todos os fatores de combinações é testado. São fatores de combinação: lotes com revestimentos diferentes, dosagens diferentes, recipiente de embalagem de tamanhos diferentes.

2. Este modelo pode ser aplicado para dosagens com formulações idênticas ou próximas, como:

- cápsulas de diferentes dosagens, mas proporcionalmente com os mesmos excipientes, obtidas pelo mesmo processo de fabricação e equipamentos e com enchimento diferente;
- comprimidos de diferentes dosagens e peso, mas proporcionalmente com mesmos excipientes, obtidos pelo mesmo processo de fabricação e equipamentos;

- soluções orais de diferentes dosagens e com formulações que diferem apenas em excipientes como corante e aromatizante;
- géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens, mas proporcionalmente com os mesmos excipientes, obtidos pelos mesmos processos de fabricação e equipamentos.

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

4. Quando justificado, este modelo pode ser aplicado para diferentes dosagens com alterações relativas à quantidade da substância ativa e excipientes, ou quando diferentes excipientes são utilizados ou para diferentes recipientes.

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

Considerações do Modelo

1. Para aplicação deste modelo em estudos acelerado ou de longa duração, deve-se tomar cuidado para garantir a realização dos testes no mínimo em três pontos de tempo, incluindo inicial e final, para cada combinação de fatores selecionados.

2. Exemplos de modelo de matrização de tempo de teste para um produto com duas concentrações são apresentados nas Tabelas 21 e 22. 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 tempo 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 tempo inicial, final e no décimo segundo mês. A redução é, portanto, menor que uma redução pela metade (24/48) ou um terço (16/48), correspondendo a uma redução de 15 ou 10 pontos de 48 iniciais, respectivamente.

Tabela 21 – Exemplo de redução pela metade (15/48)

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

X = amostra testada

Tabela 22 – Exemplo de redução de um terço (10/48)

Tempo (meses)			0	3	6	9	12	18	24	36
D O S A G E M	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
	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

3.10 MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA

Os estudos de estabilidade são realizados com o objetivo de determinar alterações no produto que possam influenciar a qualidade, segurança e eficácia de produtos farmacêuticos. Uma das principais causas da instabilidade farmacêutica é a degradação química. Para que este tipo de instabilidade possa ser determinada é essencial a utilização de métodos indicativos de estabilidade.

Métodos indicativos de estabilidade são definidos como métodos analíticos quantitativos validados capazes de detectar alterações nas propriedades químicas, físicas e microbiológicas no produto farmacêutico, em função do tempo e das condições de armazenamento, de modo que o teor da substância ativa, assim como dos produtos de degradação e outros componentes de interesse, possam ser exatamente detectados e quantificados (FDA, 1998).

A escolha do método de análise a ser utilizado num estudo de estabilidade é um procedimento importante durante o planejamento do estudo. O método escolhido deve permitir a detecção e a quantificação do fármaco - isolado ou em formulação - na presença de produtos de degradação e/ou produtos de interação (princípio ativo/princípio ativo, princípio ativo/excipiente e/ou princípio ativo/ componentes da embalagem).

A validação do método escolhido para avaliar a estabilidade farmacêutica é outro procedimento importante para garantir que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-qualitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos. A validação de métodos indicativos de estabilidade deve ser realizada segundo orientações da RE 899/03. Cabe ressaltar que a validação da metodologia analítica para novos fármacos deve ser realizada com base nos dados dos estudos de estabilidade críticos que promovem a formação de produtos de degradação.

De acordo com esta Guia, os seguintes parâmetros devem ser determinados para a validação do método analítico:

ESPECIFICIDADE E SELETIVIDADE: capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz farmacêutica.

LINEARIDADE: capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado.

INTERVALO: faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Normalmente é derivado do estudo de linearidade e depende da aplicação

pretendida do método. É estabelecido pela confirmação de que o método apresenta exatidão, precisão e linearidade adequados quando aplicados a amostras contendo quantidades de substâncias dentro do intervalo especificado.

PRECISÃO: proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Esta é considerada em três níveis.

1. Repetibilidade (precisão intra-corrída): concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação.

2. Precisão intermediária (precisão inter-corrídas): concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes.

3. Reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial): concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos, geralmente aplicados à padronização de metodologia analítica, por exemplo, para inclusão de metodologia em farmacopéias.

LIMITE DE DETECÇÃO: menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas.

LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO: menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas. O limite de quantificação é um parâmetro determinado, principalmente, para ensaios quantitativos de impurezas, produtos de degradação em fármacos e produtos de degradação em formas farmacêuticas.

EXATIDÃO: proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro.

ROBUSTEZ: medida da capacidade do método em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Indica sua confiança durante o uso normal. Durante o desenvolvimento da metodologia, deve-se considerar a avaliação da robustez. Constatando-se a susceptibilidade do método à variações nas condições

analíticas, estas deverão ser controladas e precauções devem ser incluídas no procedimento.

Os métodos analíticos mais utilizados para avaliação da estabilidade farmacêutica são a titulometria, a espectrofotometria e a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), conforme relatórios de estabilidade apresentados nos dossiês de petição de registro, alteração e renovação de registro de medicamentos junto a ANVISA.

A titulometria e a espectrofotometria são métodos utilizados basicamente para a análise exclusiva do fármaco de interesse no produto farmacêutico ou de fármacos numa associação farmacêutica. As vantagens atribuídas a estes métodos são a simplicidade e o baixo custo, entretanto, nem sempre são sensíveis. Devido à limitação da especificidade, nem sempre são considerados métodos indicativos de estabilidade.

A cromatografia, no entanto, é muito útil para detectar alterações químicas em função do tempo sob condições de armazenamento diversas. Métodos de separação cromatográficos validados, como a CLAE e a cromatografia gasosa, acopladas a detectores sofisticados, detectam não apenas o decréscimo quantitativo do fármaco como também o número de produtos de degradação formados e sua quantificação. De acordo com a ordem de eluição, algumas propriedades dos produtos de degradação podem ser obtidas. Quando acoplados a detectores como fotodiodo/UV visível ou espectrômetro de massas, os métodos cromatográficos tornam-se incomparáveis.

Entretanto, segundo EV (1997), para assegurar a ausência de produtos de degradação, a avaliação de estabilidade deve ser feita por cromatografia sob três ou mais condições diferentes ou por três ou mais métodos diferentes.

EV (1997) demonstrou que o método espectrofotométrico na região do ultravioleta não foi capaz de distinguir o ofloxacino dos produtos de degradação formados durante um estudo de fotoestabilidade e que a CLAE indicou uma degradação menor do que a sugerida pelo ensaio microbiológico. Neste sentido, faz-se necessário uma pesquisa para encontrar, no amplo campo de procedimentos

analíticos, o método mais sensível e preciso para avaliação de estabilidade de produtos farmacêuticos.

Outros procedimentos e técnicas não tão usuais também são utilizados para detectar alterações em produtos farmacêuticos e estão reportados na literatura, como por exemplo, a determinação da taxa de hidrólise da atropina por ressonância magnética nuclear e do diltiazem por polarimetria.

Segundo YOSHIOKA e STELLA (2000), métodos como a DSC, a DTA e a análise termogravimétrica diferencial têm sido utilizadas para avaliar a estabilidade farmacêutica por detectarem facilmente mudanças calorimétricas e de peso (massa) decorrentes de degradações químicas e físicas no produto farmacêutico. A interação entre o ibuprofeno e óxido de magnésio, entre o maleato de enalapril e celulose cristalina e a degradação acelerada da aspirina decorrente da mistura física com sílica e alumínio, por exemplo, foram detectadas pelas mudanças nos termogramas do DSC. Esses métodos, no entanto, são mais úteis para detectar degradações físicas. A cristalização de fármacos amorfos e a transição polimórfica, por exemplo, são usualmente estudadas por análise térmica.

3.11 PARÂMETROS FARMACOPÉICOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE FARMACÊUTICA

A manutenção do teor especificado é, geralmente, o parâmetro predominante na avaliação da estabilidade dos produtos farmacêuticos, sem que sejam considerados outros de igual relevância para garantir a qualidade, segurança e eficácia desejáveis.

Além da perda de potência, existem outros efeitos de instabilidade, como por exemplo, a eventual toxicidade de um produto de degradação, cujo acúmulo pode ser mais crítico do que a própria perda de potência.

Os efeitos da instabilidade também podem se manifestar através de desvios de qualidade relacionados à perda de uniformidade de conteúdo (decorrente de um processamento inadequado), alterações físicas e/ou organolépticas na forma farmacêutica (quebra de emulsões, alteração da coloração de comprimidos), contaminação microbiana (contaminação de cremes), formação de produtos de decomposição tóxicos (conversão da tetraciclina a epianidrotetraciclina) e outros que alteram a conveniência de uso (RHODES e KOMMANABOYINA, 1999).

De acordo com MATTHEWS (1999), a instabilidade farmacêutica é conseqüência de alterações químicas, físicas e microbiológicas do produto. As alterações mais comuns estão descritas a seguir:

- Alterações físicas: aparência, consistência, uniformidade de conteúdo, transparência da solução, ausência de partículas, cor, odor, sabor, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, sedimentação, peso, umidade, tamanho e forma de partículas, pH e integridade da embalagem.
- Alterações químicas: formação de produtos de degradação, perda de potência e perda de excipientes conservantes antimicrobianos e antioxidantes ou perda das propriedades de revestimento e/ou liberação de excipientes.
- Alterações microbiológicas: proliferação de microorganismos em produtos não estéreis, perda da esterilidade, alterações na eficácia do conservante.

Essas alterações podem ocorrer tanto pelas características intrínsecas da formulação quanto pela exposição do produto a fatores externos como temperatura, umidade e luz. O efeito adverso dessas alterações é a perda da estabilidade terapêutica e toxicológica.

Desta forma, a avaliação dos parâmetros farmacopéicos para fármacos e medicamentos nas diversas formas farmacêuticas em função do tempo é essencial para assegurar a estabilidade química, física e microbiológica do produto farmacêutico durante o seu prazo de validade.

A Tabela 23 descreve alguns dos parâmetros (testes) farmacopéicos preconizados para o controle de qualidade fármacos e medicamentos discriminados por forma farmacêutica, que são úteis para a avaliação da instabilidade química, física e microbiológica de produtos farmacêuticos e que devem ser monitorados durante os estudos de estabilidade. O doseamento e a quantificação de produtos de degradação e/ou de interação ou subprodutos são comuns a todos os produtos farmacêuticos.

Tabela 23 – Parâmetros farmacopéicos indicativos de estabilidade

Produto Farmacêutico	Parâmetros (testes) farmacopéicos
Fármaco	Aparência, cor, odor, ensaio de pureza, solubilidade, identificação da substância e de produtos de degradação/interação e subprodutos
Formas Farmacêuticas Sólidas	
Comprimidos, cápsulas, supositórios, óvulos	Aparência, cor, dureza, friabilidade (comprimidos), desintegração, dissolução, umidade, peso médio, umidade, contagem microbiológica e pesquisa de patógenos
Pós, pós estéreis	Aparência, cor, umidade, peso médio, contagem microbiológica e pesquisa de patógenos, testes de esterilidade e pirogênio
Produtos diluídos ou reconstituídos	Aparência da solução reconstituída/diluída, pH, velocidade de dissolução
Adesivos transdérmicos	Aparência, taxa de liberação <i>in vitro</i> , propriedades adesivas
Formas Farmacêuticas Semi-Sólidas	
Emulsões, pomadas, cremes, géis	Aparência, cor, viscosidade, densidade, perda de água, homogeneidade física e química, distribuição do tamanho de partículas, pH, peso/volume médio, contagem microbiológica e pesquisa de patógenos
Suspensão oral	Aparência, cor, volume médio, densidade, pH, tamanho de partículas, contagem microbiológica e pesquisa de patógenos
Suspensão injetável	Aparência, cor, volume médio, densidade, pH, tamanho de partículas, teste de esterilidade, teste de pirogênio/endotoxinas bacterianas
Formas Farmacêuticas Líquidas	
Soluções orais, xaropes	Aparência, cor, densidade/viscosidade, volume médio, pH, contagem microbiológica e pesquisa de patógenos
Soluções oftálmicas	Aparência, cor, volume médio, pH, densidade, teste de esterilidade
Injetáveis	Volume médio, pH, densidade, teste de esterilidade, teste de pirogênio/endotoxinas bacterianas
Formas Farmacêuticas Gasosas	
Aerossóis	Teste de vazamento, contaminação por partículas, funcionalidade e aparência da válvula, perda de peso

3.12 PRODUTOS FARMACÊUTICOS SOB VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Os produtos farmacêuticos sob controle da vigilância sanitária são fármacos e medicamentos. A legislação sanitária estabelece que esses produtos só poderão ser extraídos, produzidos, fabricados, embalados ou reembalados, importados, exportados, armazenados ou expedidos por empresas para tal fim autorizadas pela ANVISA e cujos estabelecimentos hajam sido licenciados pelo órgão sanitário das Unidades Federativas em que se localizem (BRASIL, 1976).

Nenhum produto farmacêutico, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto a venda ou entregue ao consumo antes de registrado na ANVISA. O registro sanitário tem validade de 5 anos e deve ser revalidado por períodos iguais e sucessivos. (BRASIL, 1976). As alterações no registro do produto farmacêutico também dependem da anuência prévia da ANVISA. Entretanto, medicamentos não registrados podem ser utilizados para pesquisa clínica em seres humanos desde que seu uso seja devidamente aprovado pela Agência.

O registro, a renovação do registro e suas alterações ou inclusões ficam sujeitas, entre outras exigências, a comprovação científica e de análise da qualidade, segurança e eficácia para o uso a que se propõe. Essas petições poderão ser negadas sempre que não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos para tal fim previstos em lei, regulamento ou instrução de órgãos competentes.

Em termos sanitários, os fármacos são definidos como qualquer substância que apresente atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, alívio, tratamento ou prevenção de doenças, ou afete qualquer função do organismo humano (ANVISA, 2003). Mesmo previsto na legislação, o registro de fármacos não é realizado pela ANVISA.

Os medicamentos podem ser definidos como uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos (ANVISA, 2003) e são classificados em novos, similares, genéricos, específicos, homeopáticos, fitoterápicos e biológicos.

Os assuntos de petição relacionados a medicamentos são descritos e codificados pela ANVISA. A lista de todos os assuntos de petição relacionados a medicamentos e a estabilidade farmacêutica é apresentada no Anexo 3.

4.1 VALIDAÇÃO DA CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO DEFINIDA NA RE 01/05 PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

Para a validação da condição de armazenamento definida na RE 01/05 para a realização de estudos de estabilidade de longa duração foi realizado um levantamento junto ao Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), órgão responsável pelo estudo e avaliação do clima do Brasil, da temperatura média mensal, da temperatura máxima média mensal e da umidade relativa média mensal, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003, de todas as capitais brasileiras, a fim de determinar as condições de temperatura e umidade predominantes no país ao longo do ano.

No Brasil, a temperatura média diária do ar, em cada estação meteorológica da rede oficial, é estimada através de um parâmetro definido como temperatura compensada, calculada com base na equação 13. Nesta t_{00} e t_{12} referem-se, respectivamente, às temperaturas observadas às 00 e às 12 TMG (*Greenwich Mean Time*), t_x traduz a temperatura máxima do dia em questão, obtida a partir do termômetro de máxima e t_n especifica a temperatura mínima desse mesmo dia, resultante da leitura do termômetro de mínima. As temperaturas médias mensais e anual são, via de regra, computadas usando-se as temperaturas compensadas (VAREJÃO-SILVA, 2000).

$$t = \left(\frac{2 \cdot t_{00} + t_{12} + t_x + t_n}{5} \right) \quad \text{Equação (14)}$$

Segundo VAREJÃO-SILVA (2000), a mais elevada e a mais baixa temperaturas observadas em um dado intervalo de tempo, que constituem as temperaturas extremas desse mesmo intervalo, são conhecidas como máxima e mínima. Quando o intervalo é de 24 horas tem-se apenas uma temperatura máxima e uma mínima. Em se tratando de períodos maiores como um mês ou um ano, usam-se as expressões “máxima absoluta” e “mínima absoluta”, para ressaltar que se trata da maior máxima e da menor mínima. Nesse caso é costume obter, também, os correspondentes valores médios, referidos como “temperatura máxima média” e “temperatura mínima média”.

Os dados obtidos do INMET foram tratados como descritos nos itens 4.1.1 e 4.1.2. Os resultados foram comparados com a condição de armazenamento definida na RE 01/05 (30 °C ± 2 °C e 75 % ± 5 % de UR) e pelo ICH para os países localizados na zona climática IV (30 °C ± 2 °C e 65 % ± 5 % de UR).

4.1.1 Temperatura

4.1.1.1 Temperatura Média Mensal (TMM)

4.1.1.1.1 Com base nos dados de TMM coletados foram calculadas para cada capital brasileira:

- A média das temperaturas médias mensais do período avaliado a partir da seguinte fórmula padrão:

$$\text{Média TMM}_{\text{mês } x} = \left(\frac{\text{TMM}_{\text{mês } x / 1999} + \text{TMM}_{\text{mês } x / 2000} + \text{TMM}_{\text{mês } x / 2001} + \text{TMM}_{\text{mês } x / 2002} + \text{TMM}_{\text{mês } x / 2003}}{5} \right)$$

- A temperatura média anual (TMA) dos anos 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003, a partir da seguinte fórmula padrão:

$$\text{TMA ano } x = \left(\frac{\text{TMM}_{\text{Jan}} + \text{TMM}_{\text{Fev}} + \dots + \text{TMM}_{\text{Dez}}}{12} \right)$$

- A temperatura média do quinquênio avaliado (TMQ), a partir da seguinte fórmula:

$$\text{TMQ} = \left(\frac{\text{TMA}_{1999} + \text{TMA}_{2000} + \text{TMA}_{2001} + \text{TMA}_{2002} + \text{TMA}_{2003}}{5} \right)$$

4.1.1.1.2 Com base nos dados de TMM coletados, a temperatura média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado (TMCB) foi calculada, a partir da seguinte fórmula:

$$TMCB = \left(\frac{TMQ_{Aracajú} + TMQ_{Belém} + TMQ_{BeloHorizonte} + \dots + TMQ_{Vitória}}{27} \right)$$

4.1.1.2 Temperatura Máxima Média Mensal (TMMM)

Com base nos dados de TMMM coletados foi calculada, para cada capital brasileira, a média das temperaturas máximas médias mensais para cada ano do período avaliado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{Média TMMM}_{\text{mês } x} = \left(\frac{TMMM_{\text{mês } x / 1999} + TMMM_{\text{mês } x / 2000} + TMMM_{\text{mês } x / 2001} + TMMM_{\text{mês } x / 2002} + TMMM_{\text{mês } x / 2003}}{5} \right)$$

4.1.2 Umidade Relativa

4.1.2.1 Umidade Relativa Média Mensal (URMM)

4.1.2.1.1 Com base nos dados de URMM coletados foram calculadas para cada capital brasileira:

- A média das umidades relativas médias mensais do período avaliado a partir da seguinte fórmula padrão:

$$\text{Média URMM}_{\text{mês } x} = \left(\frac{URMM_{\text{mês } x / 1999} + URMM_{\text{mês } x / 2000} + URMM_{\text{mês } x / 2001} + URMM_{\text{mês } x / 2002} + URMM_{\text{mês } x / 2003}}{5} \right)$$

- A umidade relativa média anual (URMA) dos anos 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003, a partir da seguinte fórmula padrão:

$$URMA_{\text{ano } x} = \left(\frac{URMM_{\text{Jan}} + URMM_{\text{Fev}} + \dots + URMM_{\text{Dez}}}{12} \right)$$

- A unidade relativa média do quinquênio avaliado (URMQ), a partir da seguinte fórmula padrão:

$$URMQ = \left(\frac{URMA_{1999} + URMA_{2000} + URMA_{2001} + URMA_{2002} + URMA_{2003}}{5} \right)$$

4.1.2.1.2 Com base nos dados de URMM coletados, a unidade relativa média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado (URMCB) foi calculada, a partir da seguinte fórmula:

$$URMCB = \left(\frac{URMQ_{Aracajú} + URMQ_{Belém} + URMQ_{BeloHorizonte} + \dots + URMQ_{Vitória}}{27} \right)$$

4.2 AVALIAÇÃO DA GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE PUBLICADA NA RE 01/2005

A avaliação da Guia para Realização de Estudos de Estudos de Estabilidade publicada na RE 01/2005 foi realizada com base na revisão bibliográfica apresentada neste trabalho e nos conhecimentos adquiridos durante a vida acadêmica e profissional. Neste último, em especial, em virtude das atividades de análise e validação de processos de registro, de alteração e de renovação de registro de medicamentos e de anuência em pesquisa clínica desenvolvidas na Gerência de Validação de Processos de Registro de Medicamentos (Programa Z), na Gerência de Medicamentos Similares e na Gerência de Medicamentos Novos, Ensaios e Pesquisa Clínica, todas subordinadas à Diretoria de Medicamentos da ANVISA.

Os seguintes pontos, considerados essenciais para a obtenção de dados válidos sobre estabilidade farmacêutica, foram avaliados e discutidos: abrangência, condições de armazenamento, seleção dos lotes, número de lotes testados, frequência dos testes, número de amostras testadas, prazo de validade provisório e tempo mínimo para submissão dos testes, métodos indicativos de estabilidade, parâmetros farmacopéicos indicativos de estabilidade, produtos importados, estabilidade durante o uso, materiais de embalagem, estudos de fotoestabilidade, estudos de acompanhamento, critérios para aprovação do relatório, cuidados de conservação e relatório de estudos de estabilidade.

Com base nesta análise foi sugerida uma nova tabela para cuidados de conservação de produtos farmacêuticos e um modelo de relatório para apresentação do estudo de estabilidade à ANVISA.

Os objetivos específicos restantes foram contemplados durante a elaboração da revisão bibliográfica.

5.1 VALIDAÇÃO DA CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO DEFINIDA NA RE 01/05 PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

5.1.1 Temperatura

5.1.1.1 Temperatura Média Mensal

As médias das temperaturas médias mensais das capitais brasileiras no período avaliado são apresentadas, graficamente, por região geográfica, nas Figuras 22, 23, 24, 25 e 26.

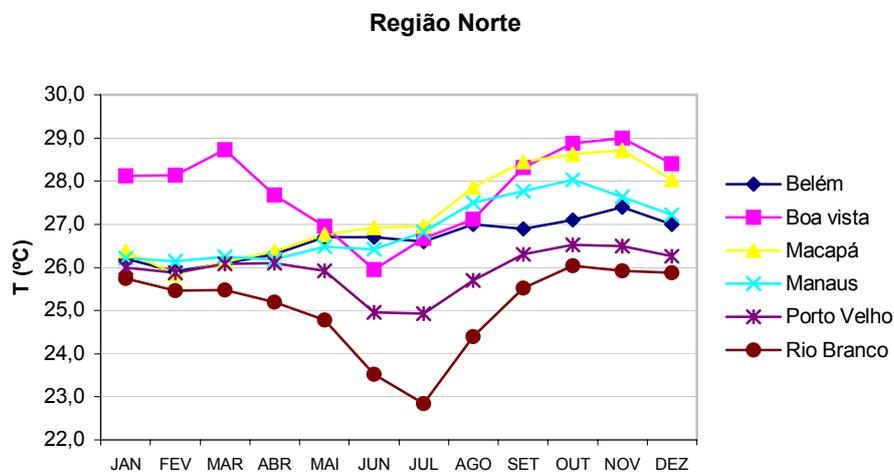


Figura 22 – Médias das temperaturas médias mensais das capitais da Região Norte, no período de 1999 a 2003.

A Figura 22 indica que as médias das temperaturas médias mensais da Região Norte, no período avaliado, flutuam entre 22,8 °C a 29 °C. Estes valores são inferiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração.

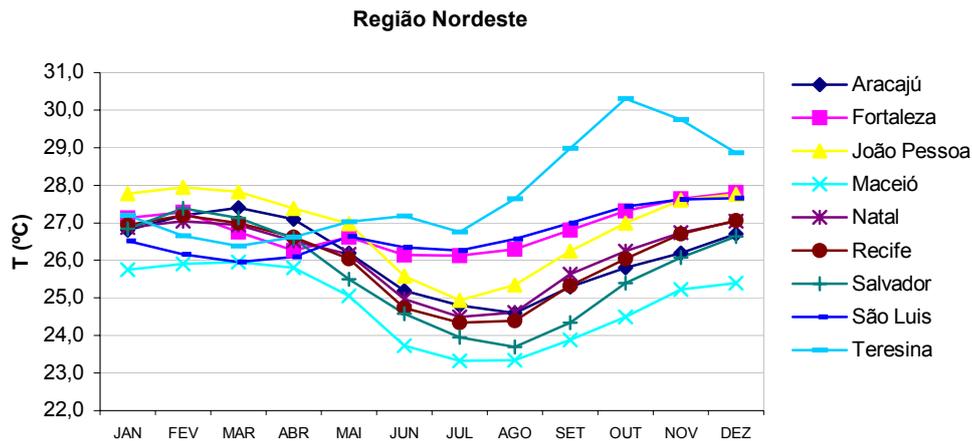


Figura 23 – Médias das temperaturas médias mensais das capitais da Região Nordeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 23 indica que as médias das temperaturas médias mensais da Região Nordeste, no período avaliado, flutuam entre 23 °C e 28 °C, com exceção de Teresina, que no mês de outubro atinge 30,3 °C. Estes valores correspondem à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração.

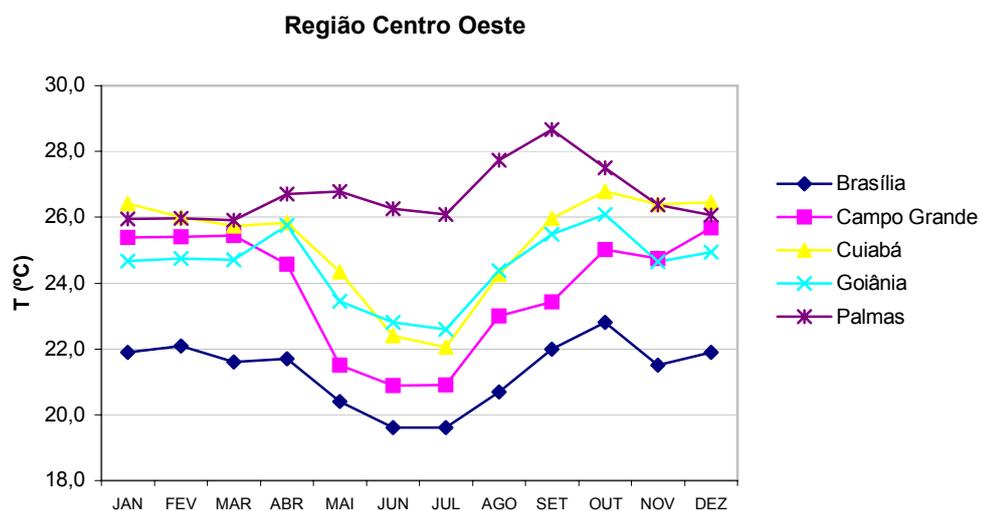


Figura 24 – Médias das temperaturas médias mensais das capitais da Região Centro Oeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 24 indica que as médias das temperaturas médias mensais da Região Centro Oeste, no período avaliado, flutuam entre 19 °C e 29 °C. Estes valores são inferiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração.

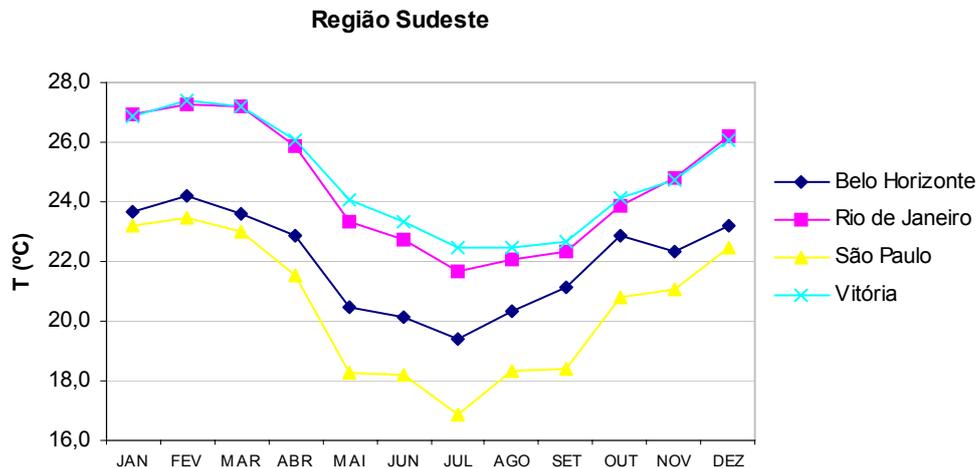


Figura 25 – Média das temperaturas médias mensais das capitais da Região Sudeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 25 indica que as médias das temperaturas médias mensais da Região Sudeste, no período avaliado, flutuam entre 16 °C e 28 °C. Estes valores são inferiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração.

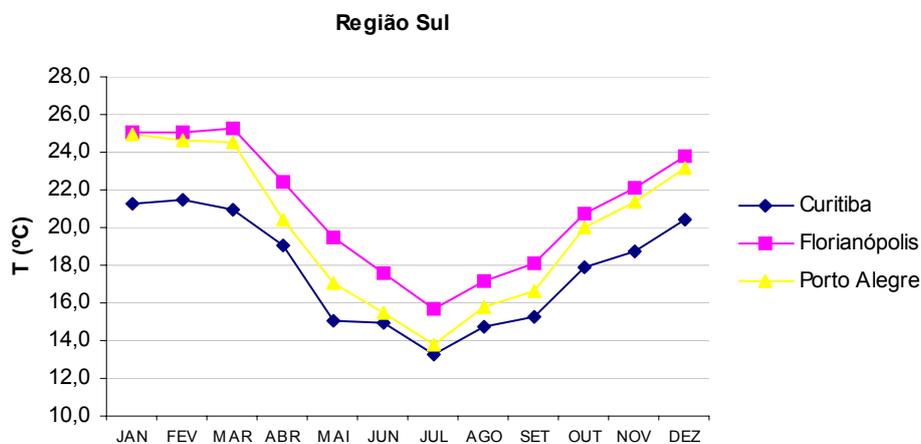


Figura 26 – Médias das temperaturas médias mensais das capitais da Região Sul, no período de 1999 a 2003.

A Figura 26 indica que as médias das temperaturas médias mensais da Região Sul, no período avaliado, flutuam entre 12 °C e 26 °C. Estes valores são inferiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração.

A temperatura média anual calculada para os anos 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003 e a temperatura média do quinquênio avaliado para todas as capitais brasileiras, assim como a temperatura média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado são apresentadas na Tabela 24.

Tabela 24 - Temperatura média de 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003 e do quinquênio 1999 a 2003 de todas as capitais brasileiras e temperatura média entre as capitais brasileiras no mesmo período (em °C)

CAPITAL	TMA (1999)	TMA (2000)	TMA (2001)	TMA (2002)	TMA (2003)	TMQ (1999 a 2003)
Aracajú	25,8	25,8	26,0	26,3	26,6	26,1
Belém	26,6	26,5	26,6	26,7	26,9	26,7
Belo Horizonte	21,7	21,7	22,1	22,4	22,2	22,0
Boa Vista	27,4	27,6	27,7	28,2	28,3	27,8
Brasília	21,2	21,1	21,1	21,8	21,4	21,3
Campo Grande	23,5	24,4	23,3	24,5	23,5	23,8
Cuiabá	26,3	26,3	20,6	27,0	26,0	25,2
Curitiba	16,8	17,3	18,2	18,8	17,8	17,8
Florianópolis	20,5	20,5	21,6	21,6	21,3	21,1
Fortaleza	27,00	26,7	26,9	26,7	27,0	26,8
Goiânia	24,5	24,1	24,2	25,4	24,5	24,5
João Pessoa	27,00	26,8	26,8	26,8	26,9	26,9
Macapá	27,12	27,08	27,24	27,41	27,43	27,3
Maceió	25,18	24,57	24,73	24,56	25,09	24,8
Manaus	26,2	26,5	27,0	27,3	27,4	26,9
Natal	25,8	25,7	25,8	26,5	26,7	26,1
Palmas	25,8	26,5	25,9	27,3	26,8	26,5
Porto Alegre	19,2	19,3	20,7	20,3	19,8	19,8
Recife	26,2	25,9	26,1	26,0	26,0	26,0
Porto Velho	25,8	25,8	25,7	26,3	26,3	26,0
Rio Branco	24,8	24,6	25,2	25,5	25,3	25,1
Rio de Janeiro	23,5	24,2	24,8	25,2	24,7	24,5
Salvador	25,46	25,48	25,70	25,83	25,93	25,68
São Luis	26,53	26,53	26,55	26,92	26,90	26,69
São Paulo	19,78	19,97	20,67	21,22	21,16	20,56
Teresina	27,9	27,5	27,8	28,1	27,6	27,8
Vitória	24,3	24,4	24,8	25,2	25,2	24,8
Temperatura média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado						24,8

Com base na Tabela 24, observa-se que a temperatura média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado corresponde a 24,8 °C. As capitais brasileiras com TMQ superior a média estão em negrito. A Figura 27 indica que 41 % (11) das capitais brasileiras apresentam TMQ entre 20 °C e 25 °C e 59 % (16) entre 25,1°C e 30 °C. A Figura 28 mostra que nenhuma capital apresenta TMQ superior a 30 °C no período avaliado.

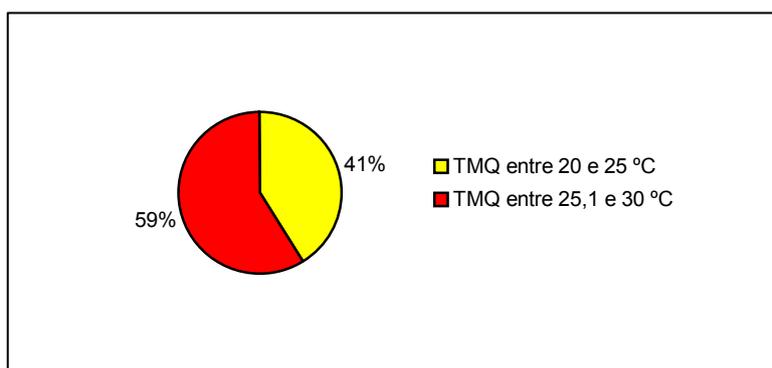


Figura 27 – Proporção de capitais brasileiras com TMQ entre 20 °C e 25 °C e entre 25,1 °C e 30 °C.

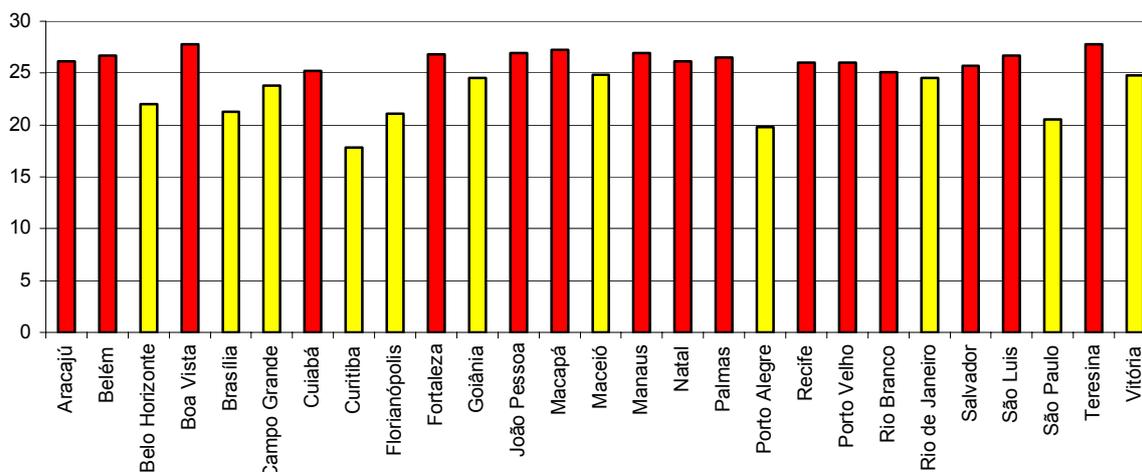


Figura 28 - Representação gráfica dos valores de TMQ por capital brasileira.

Considerando os valores médios de TMM, os valores de TMA e a TMQ de todas as capitais brasileiras no período avaliado e, ainda, a TMCB, a temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e a definida pela RE 01/05 para realização de estudos de estabilidade de longa duração, 30 °C, abrange todas as capitais brasileiras, sendo, portanto, adequada para avaliação da estabilidade dos produtos farmacêuticos que serão comercializados em todo o país.

5.1.1.2 Temperatura Máxima Média Mensal

As médias das temperaturas máximas médias mensais das capitais brasileiras no período avaliado são apresentadas, graficamente, por região geográfica, nas Figuras 29, 30, 31, 32 e 33.

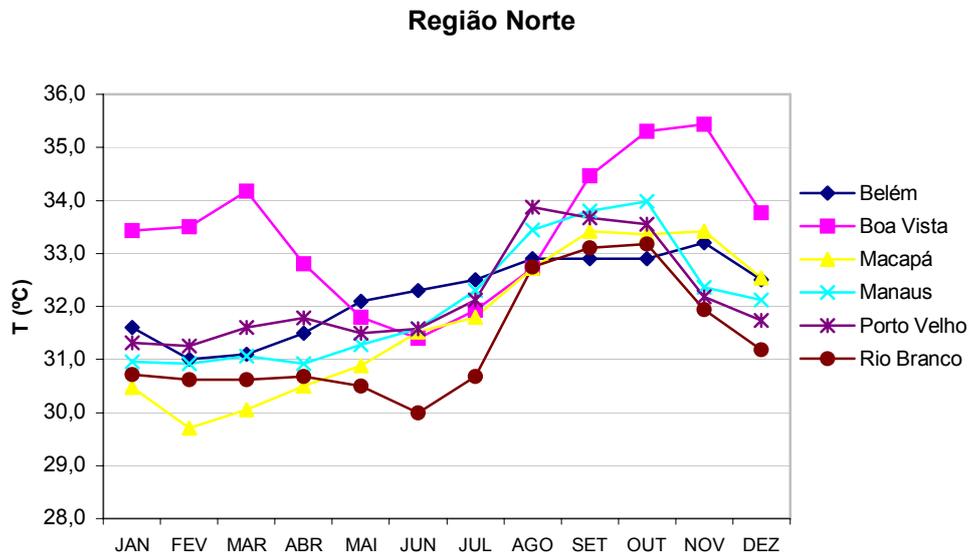


Figura 29 – Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Norte, no período de 1999 a 2003.

A Figura 29 indica que todas as capitais da Região Norte apresentam valores médios de TMMM no período avaliado acima de 30 °C, com exceção de Macapá que apresenta média da temperatura máxima de fevereiro equivalente a 29,7 °C. Boa Vista é a capital nortista que apresenta os maiores valores médios de TMMM. Estes valores ultrapassam 35 °C nos meses de outubro e novembro. Os valores médios de TMMM das outras capitais desta região flutuam entre 30 °C e 32,5 °C no primeiro semestre e entre 31,5 °C e 34 °C no segundo semestre. Estes valores são superiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração.

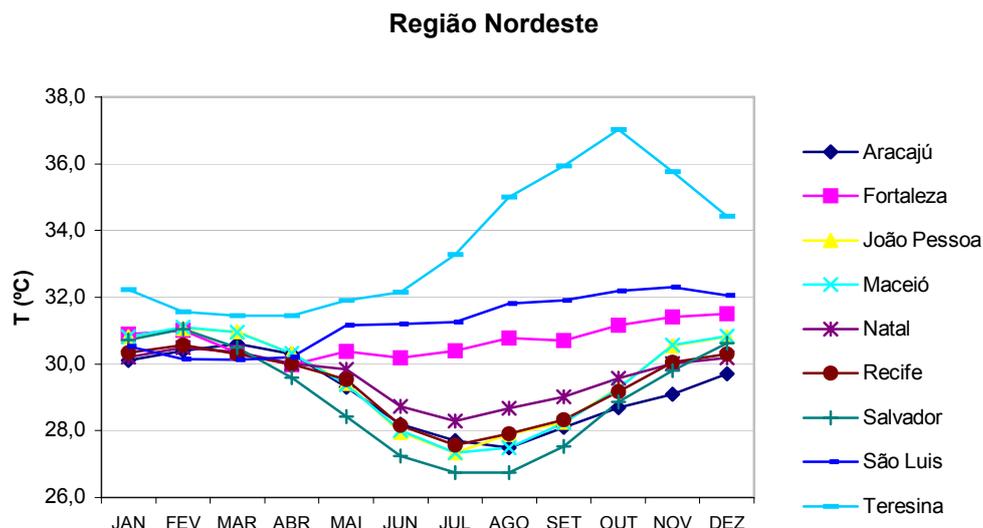


Figura 30 – Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Nordeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 30 indica que Teresina é a capital nordestina que apresenta os maiores valores médios de TMMM no período avaliado. O menor valor de TMMM desta capital corresponde a 31,6 °C - em fevereiro - e o mais elevado corresponde a 37 °C - em outubro. No primeiro trimestre todas as capitais desta região apresentam valores médios de TMMM superiores a 30 °C. Somente Fortaleza, São Luis e Teresina apresentam valores médios de TMMM superiores a 30 °C durante todo o ano e somente Teresina apresenta TMMM superiores a 32 °C de junho a dezembro/janeiro. As outras capitais apresentam valores médios de TMMM na faixa de 31 °C a 26 °C a partir do mês de abril. Todas estas capitais apresentam pelo menos três valores médios de TMMM superiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração.

Região Centro Oeste

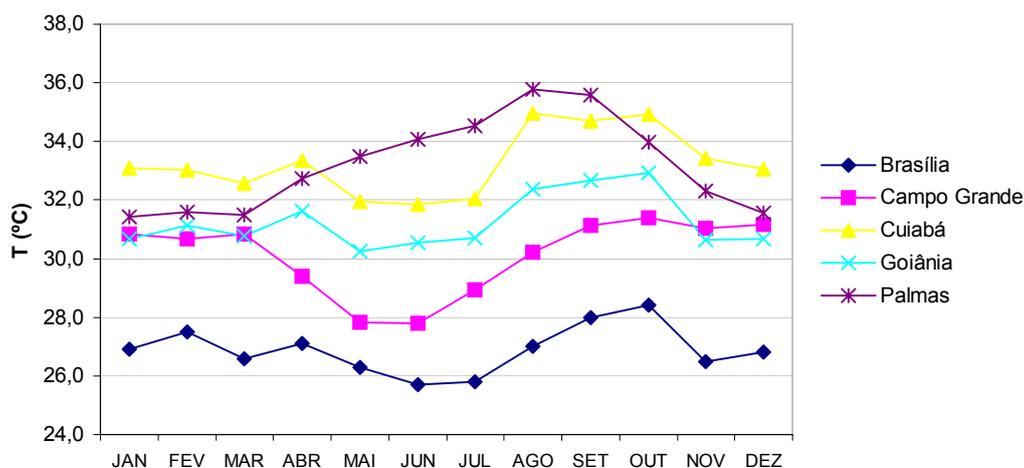


Figura 31 – Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Centro Oeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 31 indica que dentre as capitais da Região Centro Oeste apenas Cuiabá, Goiânia e Palmas apresentam valores médios de TMMM acima de 30 °C durante todo o ano. A TMMM destas capitais eleva-se no meio do ano e atinge valores superiores a 32 °C. Em agosto, a TMMM referente capital Palmas chega a 36 °C. Os valores médios de TMMM de Campo Grande flutuam entre 30 °C e 32 °C no primeiro trimestre e nos meses de agosto a dezembro. No restante do ano, estes valores flutuam entre 27 °C e 30 °C. Brasília é única capital desta região que apresenta valores médios de TMMM abaixo de 30 °C durante todo o ano, com flutuações entre 25,5 °C e 28,5 °C. Desta forma, apenas Brasília e Campo Grande apresentam valores de TMMM abaixo dos 30 °C estabelecido pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração.

Região Sudeste

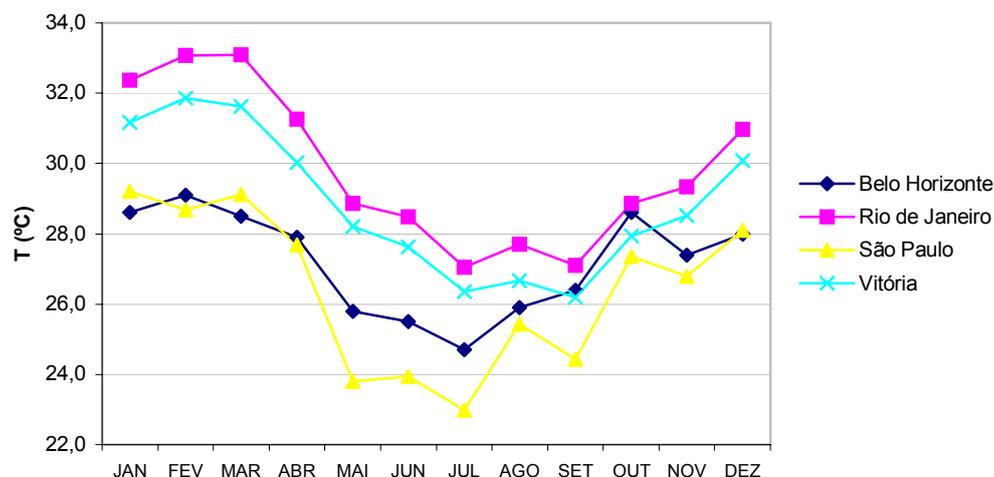


Figura 32 – Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Sudeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 32 indica que no período avaliado apenas São Paulo e Belo Horizonte apresentam valores médios de TMM abaixo de 30 °C durante todo o ano. As capitais Rio de Janeiro e Vitória apresentam valores de TMM acima de 30 °C nos meses mais quentes do ano. Cabe ressaltar que o Rio de Janeiro, apresenta TMM superiores a 32 °C nos meses de verão. Entretanto, nos meses mais frios, os valores de TMM destas capitais encontram-se abaixo de 30 °C, portanto, inferiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração, tal como São Paulo e Belo Horizonte.

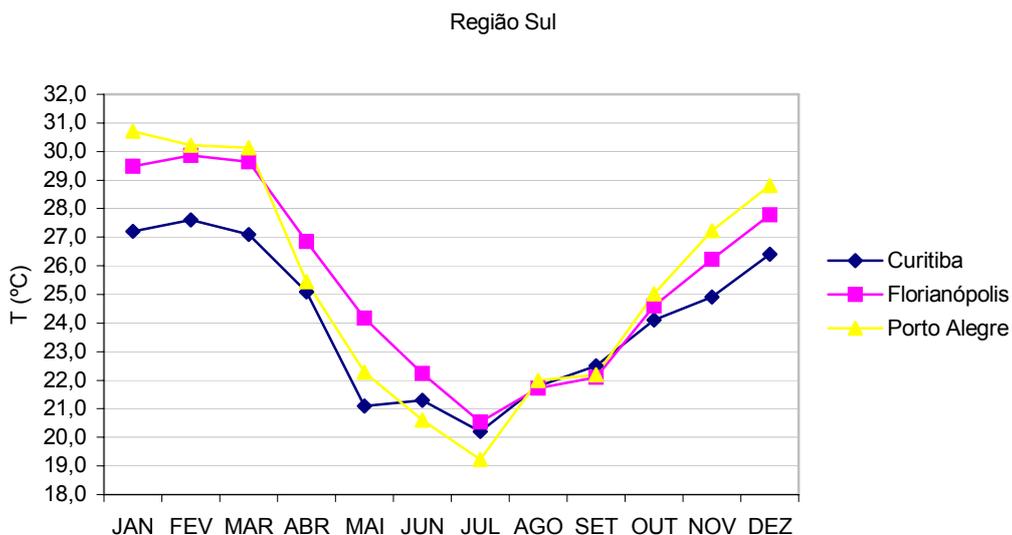


Figura 33 – Média das temperaturas máximas médias mensais das capitais da Região Sul, no período de 1999 a 2003.

A Figura 33 indica que as capitais da Região Sul apresentam valores médios de TMMM abaixo de 30 °C, com exceção dos valores de TMMM do primeiro trimestre de Porto Alegre que flutuam entre 30 °C e 31 °C. Todas estas capitais apresentam valores médios de TMMM inferiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração, com exceção de Porto Alegre nos três primeiros meses do ano.

Com base no exposto, as TMMM de algumas capitais brasileiras são superiores à temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade de longa duração. No entanto, nenhum valor médio de TMMM atinge 40 °C que é a temperatura estabelecida pelo ICH para a zona climática IV e pela RE 01/05 para a condução de estudos de estabilidade acelerado. Portanto, estas variações de temperatura podem ser avaliadas com base nos dados dos estudos de estabilidade acelerado conduzidos em paralelo aos estudos de longa duração.

Considerando que a TMMM corresponde à média mensal da temperatura mais elevada observada em um dia, que a TMCB no período de 1999 a 2003 corresponde a 24,8 °C e que nenhuma capital apresentou TMQ superior a 30 °C, a

temperatura estabelecida pela RE 01/05 – 30 °C - é adequada para avaliar a estabilidade dos produtos farmacêuticos destinados à comercialização em todo o território nacional.

No entanto, a realização de estudos de estabilidade acelerado, por pelo menos 6 meses e concomitantemente à realização dos estudos de longa duração, poderia cobrir as flutuações de temperatura e estes dados poderiam ser utilizados na avaliação sistemática da estabilidade dos produtos farmacêuticos objetos de registro sanitário no Brasil.

5.1.2 Umidade Relativa

5.1.2.1 Umidade Relativa Média Mensal

As médias das umidades relativas médias mensais das capitais brasileiras no período avaliado são apresentadas, graficamente, por região geográfica, nas Figuras 34, 35, 36, 37 e 38.

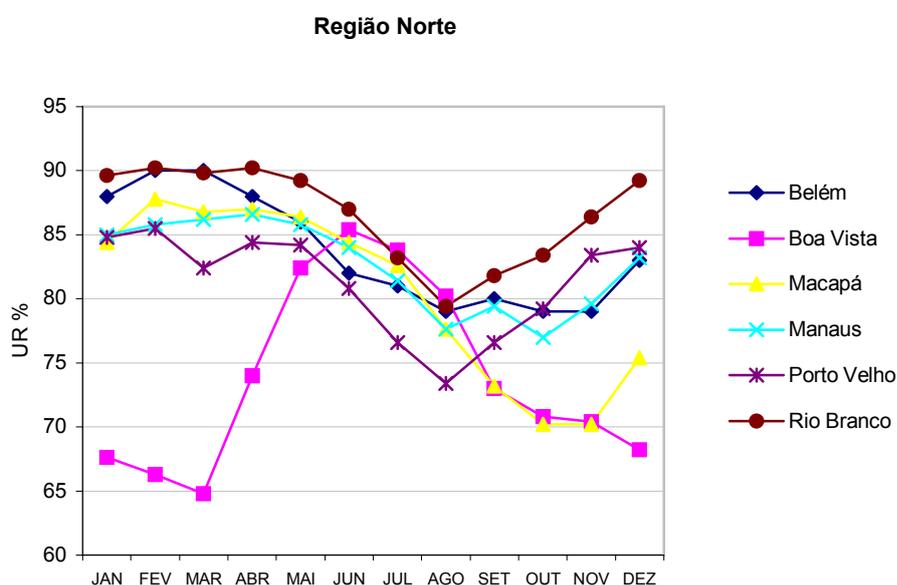


Figura 34 – Médias das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Norte, no período de 1999 a 2003.

A Figura 34 indica que as capitais da Região Norte são extremamente úmidas. Os valores de URMM das capitais desta região encontram-se na faixa de

80 % a 90 %, no primeiro semestre do ano, com exceção de Boa Vista. No segundo semestre os valores de URMM flutuam entre 70 % e 85 %, com exceção de Belém, cuja URMM atinge 86,4 % e 89,2 %, nos meses de novembro e dezembro, respectivamente. Boa Vista apresenta valores de URMM na faixa de 65 % a 70 % no primeiro trimestre do ano. Nos meses seguintes a URMM desta capital aumenta gradativamente até atingir 85,4 % no mês de junho. Em seguida os valores de URMM decrescem até 68,2 % no mês de dezembro. Portanto, os valores médios de URMM de todas as capitais desta região são superiores ao valor de umidade relativa estabelecido pelo ICH para a realização de estudos de estabilidade de longa duração para os países de zona climática IV – 65 % e a umidade relativa estabelecida pela RE 01/05 para a condução dos estudos de longa duração – 75 % - é inferior aos valores de URMM da maioria das capitais nortistas no decorrer do ano.

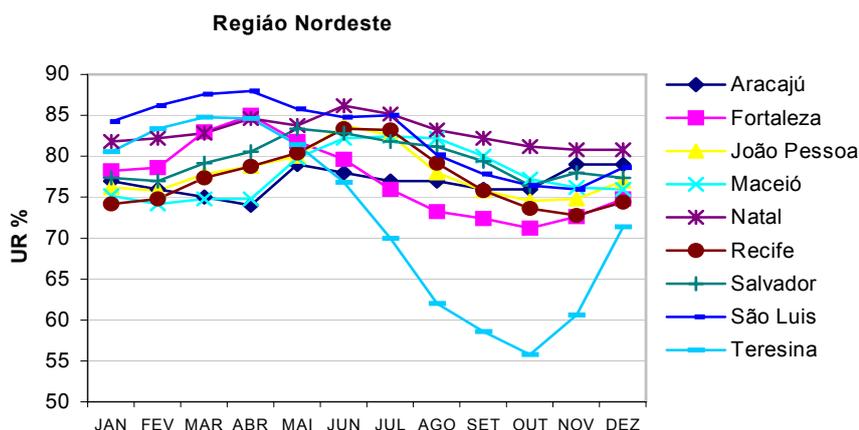


Figura 35 – Média das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Nordeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 35 indica que as capitais da Região Nordeste são extremamente úmidas. Os valores médios de URMM das capitais nordestinas flutuam no decorrer do ano na faixa de 70 % a 90 %, com exceção de Teresina que apresenta um decréscimo gradativo da URMM e chega a atingir o valor de 55,8 % no mês de outubro. No primeiro semestre os valores de URMM da maioria das capitais desta região flutuam entre 75 % e 90 %. No segundo semestre, esses valores flutuam entre 86 % e 70 %.

Com base no exposto, os valores de URMM das capitais desta região são superiores ao valor de umidade relativa estabelecido pelo ICH para os países de zona climática IV. A umidade relativa estabelecida na RE 01/05 é inferior aos valores de URMM da maioria das capitais nordestinas no decorrer do ano.

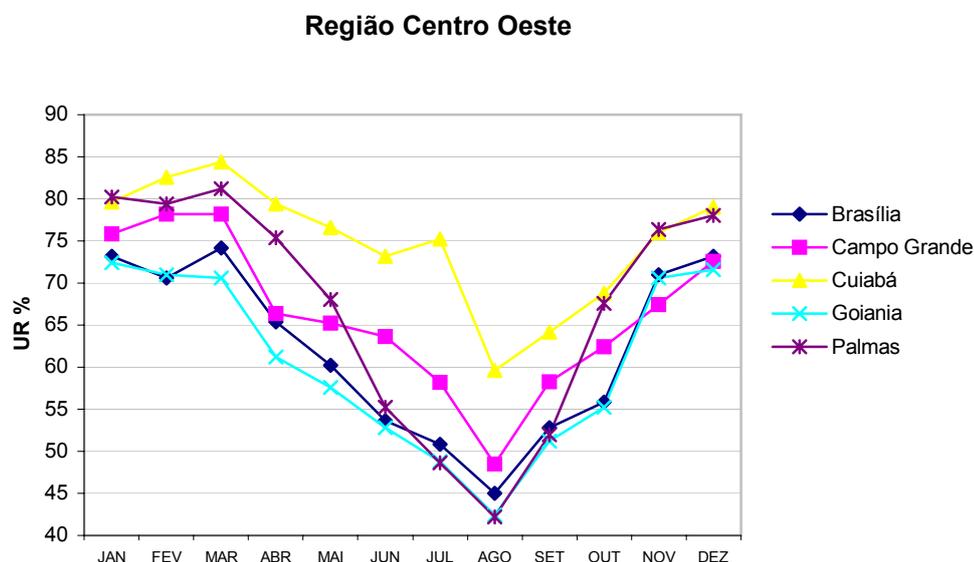


Figura 36 – Média das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Centro Oeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 36 indica que os valores médios da URMM das capitais da Região Centro Oeste apresentam flutuações acentuadas. No primeiro trimestre estes valores flutuam entre 70 % e 85 %. A partir de abril observa-se um decréscimo gradual dos valores médios da URMM. Em agosto, estes valores chegam abaixo de 45 % nas cidades de Goiânia e Palmas. De setembro em diante, os valores médios de URMM de todas as capitais voltam a crescer. Nos meses de novembro e dezembro estes valores flutuam entre 65 % e 80 %.

Portanto, o valor de umidade relativa estabelecido pelo ICH para a realização de estudos de estabilidade de longa duração para os países de zona climática IV – 65 % e pela RE 01/05 - 75 % - são inferiores aos valores médios de URMM destas capitais em determinados períodos do ano.

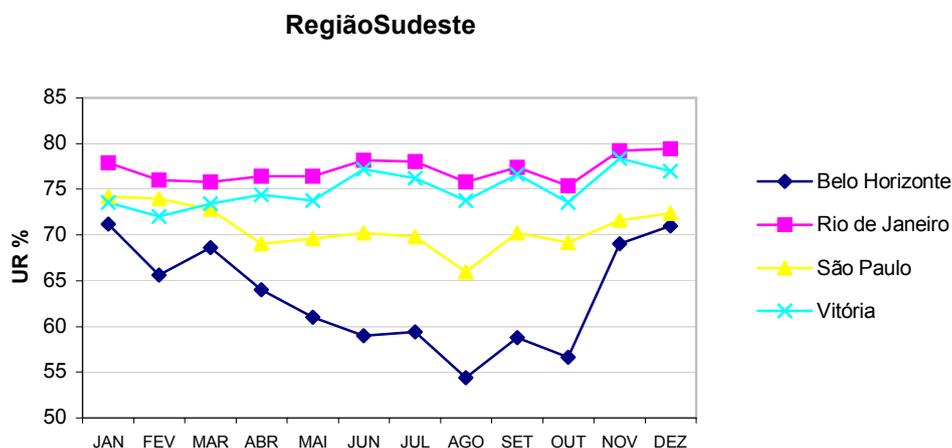


Figura 37 – Média das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Sudeste, no período de 1999 a 2003.

A Figura 37 indica que o Rio de Janeiro é a capital mais úmida da Região Sudeste. Os valores de URMM desta capital encontram-se na faixa de 75 % a 85 % durante todo o ano. Vitória também apresenta valores de URMM elevados, com flutuações na faixa de 70 % a 80 %. São Paulo apresenta valores de URMM na faixa de 70 % a 75 % nos três primeiros e nos dois últimos meses do ano e na faixa de 65 % a 70 % no restante do ano. Belo Horizonte é a capital da Região Sudeste que apresenta flutuações mais acentuadas no decorrer do ano. Os valores de URMM desta capital flutuam entre 71,2 % e 54,4 %, nos meses de janeiro a agosto e entre 54,4 % a 71 % nos meses de agosto a dezembro.

Com base no exposto, os valores de URMM do Rio de Janeiro, Vitória e São Paulo são superiores ao valor de umidade relativa estabelecido pelo ICH para os países de zona climática IV. Belo Horizonte, no entanto, apresenta alguns valores de URMM abaixo de 65 %. O valor da umidade relativa estabelecida na RE 01/05 não é suficiente para cobrir todas as capitais da Região Sudeste durante o decorrer do ano.

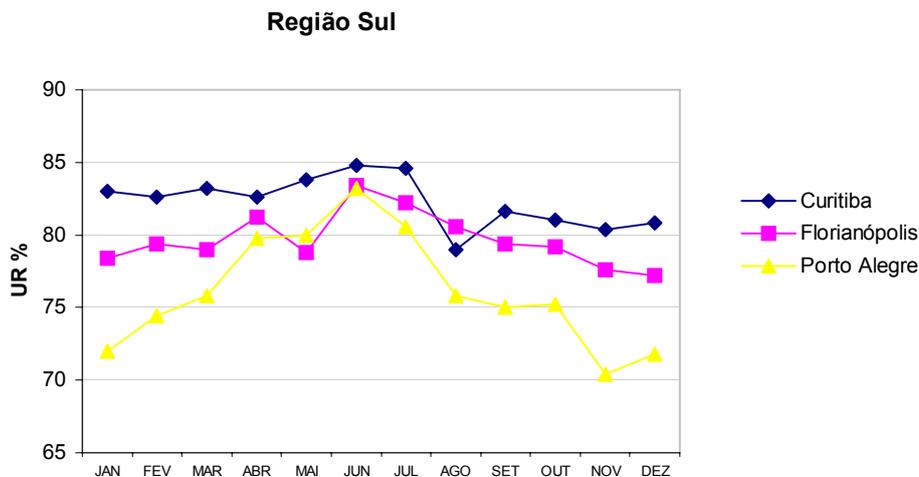


Figura 38 – Média das umidades relativas médias mensais das capitais da Região Sul, no período de 1999 a 2003.

A Figura 38 indica que todas as capitais da Região Sul são úmidas. Os valores de URMM de Curitiba e Florianópolis encontram-se na faixa de 75 % a 85 % no decorrer do ano, enquanto que os valores de URMM de Porto Alegre flutuam na faixa de 70 % a 85 %.

Com base no exposto, os valores de URMM de todas as capitais da Região Sul são superiores ao valor de umidade relativa estabelecido pelo ICH para os países de zona climática IV. O valor da umidade relativa estabelecido na RE 01/05 abrange apenas a cidade de Porto Alegre nos meses de janeiro, fevereiro, setembro, novembro e dezembro.

A umidade relativa média anual dos anos 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003 e a umidade relativa média do quinquênio avaliado para todas as capitais brasileiras, assim como a umidade relativa média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado são apresentadas na Tabela 25.

Tabela 25 - Umidade Relativa média de 1999, 2000, 2001, 2002 e 2003 e do quinquênio 1999 a 2003 de todas as capitais brasileiras e umidade relativa média entre as capitais brasileiras no mesmo período (em %)

CAPITAL	URMA (1999)	URMA (2000)	URMA (2001)	URMA (2002)	URMA (2003)	URMQ (1999 a 2003)
Aracajú	77,58	77,67	76,75	76,42	76,00	76,88
Belém	85,10	85,67	82,25	83,17	83,00	83,84
Belo Horizonte	62,75	64,00	61,17	65,33	62,83	63,22
Boa Vista	77,83	76,58	72,75	70,58	72,27	74,00
Brasília	61,17	62,83	62,17	60,75	63,83	62,15
Campo Grande	63,00	69,17	67,67	64,08	70,00	66,78
Cuiabá	77,58	77,42	71,83	72,17	75,42	74,88
Curitiba	86,17	83,25	82,25	80,58	79,17	82,28
Florianópolis	79,00	80,17	81,58	80,33	77,42	79,70
Fortaleza	73,67	77,50	77,67	78,33	78,83	77,20
Goiânia	59,25	62,67	60,67	58,83	60,83	60,45
João Pessoa	74,92	79,50	78,17	79,17	77,92	77,93
Macapá	80,50	81,58	78,92	82,00	79,50	80,50
Maceió	74,33	78,17	79,25	79,83	78,00	77,92
Manaus	85,17	84,3	80,42	80,17	83,17	82,63
Natal	81,42	89,58	81,75	81,67	81,08	82,90
Palmas	70,82	66,17	67,08	64,75	67,83	67,33
Porto Alegre	74,42	74,42	77,83	78,25	75,92	76,17
Recife	73,42	78,33	78,17	78,58	78,17	77,33
Porto Velho	80,83	80,82	81,17	82,25	80,92	81,20
Rio Branco	87,75	88,00	87,08	85,25	86,00	86,62
Rio de Janeiro	78,45	77,42	78,67	76,58	77,58	77,14
Salvador	79,67	80,75	79,25	79,17	78,92	79,55
São Luis	79,75	82,00	83,25	83,42	84,33	82,55
São Paulo	70,50	71,00	69,92	70,42	72,70	70,91
Teresina	72,17	74,75	73,50	67,92	74,17	72,5
Vitória	74,33	74,42	75,33	75,67	75,25	75,00
Umidade Relativa média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado URCB						75,9

Com base na Tabela 25, a umidade relativa média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado é de 75,9 % e as capitais com URMQ superior a 75 % estão em negrito. Este valor é superior ao estabelecido pela RE 01/05 para a realização de estudos de estabilidade de longa duração (75 % \pm 5 % de UR).

A Figura 39 mostra que 37 % (10) das capitais brasileiras apresentaram URMQ menor ou igual a 75 % e que 63 % (17) apresentaram URMQ acima de 75 %. Dentre as capitais brasileiras que apresentaram URMQ acima de 75 %, 9 (53 %) apresentaram URMQ na faixa de 75 a 80 % e 8 (47 %) apresentaram URMQ acima

de 80 %, o que representa 33,3 % (9) e 30 % (8), respectivamente, de todas as capitais do Brasil, no período avaliado. A Figura 40 exibe a representação gráfica da distribuição porcentual da média da umidade relativa entre as capitais brasileiras, no período de 1999 a 2003.

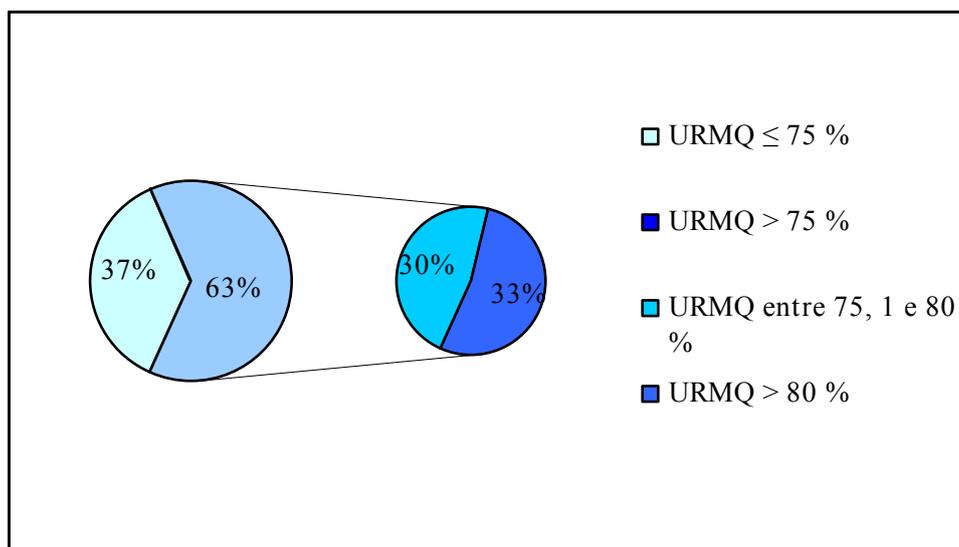


Figura 39 – Proporção de capitais brasileiras com URMQ menor ou igual a 75 % e maior que 75 %.

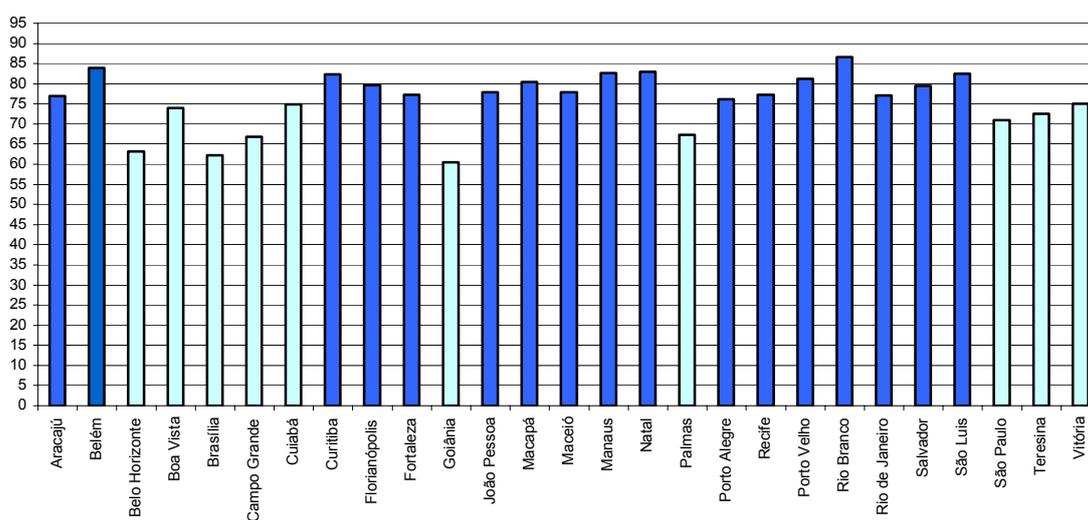


Figura 40 - Representação gráfica da distribuição porcentual da média da umidade relativa entre as capitais brasileiras, no período de 1999 a 2003.

Com base no exposto acima, o valor de 75 % de UR definido na RE 01/05 para realização dos estudos de estabilidade de longa duração não abrange a totalidade das capitais brasileiras sendo inadequado para garantir a estabilidade dos produtos farmacêuticos que serão comercializados em todo o país.

Considerando que o Brasil é um país extremamente úmido e que o ICH preconiza estudos conduzidos a 80 % de UR para subsidiar a análise da estabilidade de produtos farmacêuticos acondicionados em embalagens permeáveis, destinados a comercialização em países extremamente úmidos da zona climática IV, o valor de 75 % de UR estabelecida pela RE 01/05 para a realização de estudos de estabilidade de longa duração poderia ser alterada para 80 % \pm 5 % de UR, a fim de garantir a estabilidade dos produtos farmacêuticos avaliada segundo orientações da Guia publicada nesta Resolução.

5.2 AVALIAÇÃO DA GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE PUBLICADA NA RE 01/2005

5.2.1 Abrangência

Apesar do termo “produtos farmacêuticos” ser utilizado na RE 01/05, as diretrizes da Guia para realização de estudos de estabilidade abrange apenas medicamentos. Dentre as diretrizes apontadas neste trabalho, apenas a do ICH apresenta orientações específicas para a condução e avaliação da estabilidade de fármacos.

É fato que o registro de fármacos ainda não é uma realidade no Brasil. Entretanto, a publicação de diretrizes para a realização de estudos de estabilidade desta espécie de produto farmacêutico se faz necessária uma vez que a estabilidade de um medicamento deve ser avaliada com base nos dados dos estudos de estabilidade da substância ativa que o compõe e a validação da metodologia analítica a ser utilizada nos estudos de estabilidade e no controle de qualidade do produto acabado depende dos resultados dos estudos críticos e/ou acelerado realizados com esta substância.

A maioria, se não a totalidade, dos estudos de estabilidade apresentados nos dossiês de registro não apresentam informações sobre a estabilidade do fármaco. E,

quando apresentam, é por iniciativa da empresa, pois não há nenhuma exigência, por parte da ANVISA, nestes termos. A Guia exige, por exemplo, que a data de fabricação do fármaco seja informada no relatório de estabilidade, mas não solicita dados sobre o seu prazo de validade ou período de re-teste. Desta forma, a avaliação da estabilidade dos medicamentos registrados pela ANVISA tem sido realizada exclusivamente com os resultados obtidos dos estudos de estabilidade do produto acabado.

A ausência de diretrizes para realização de estudos de estabilidade de fármacos compromete principalmente a análise das petições de registro de medicamentos novos constituídos por novos fármacos. Considerando que no momento da submissão das petições de registro estas novas moléculas ainda não estão bem estabelecidas, as informações relativas às características intrínsecas da substância, ao comportamento cinético - frente a fatores como umidade, temperatura, pH, luz, excipientes, embalagem e outros – assim como às vias de degradação e produtos de degradação formados, os tipos de interações fármaco/fármaco, fármaco/excipientes e/ou fármaco/material de embalagem são essenciais para a avaliação sistemática da estabilidade do medicamento. Estas informações são úteis também para avaliar a metodologia analítica proposta para o controle de qualidade do produto, pois, nem sempre o novo fármaco e o medicamento que o contém estão inscritos em farmacopéias.

As informações sobre a estabilidade do fármaco também são válidas para a avaliação da estabilidade dos medicamentos constituídos por novos fármacos destinados à pesquisa clínica. Estes medicamentos são administrados a um número restrito de seres humanos sadios ou doentes submetidos à pesquisa antes da submissão da petição de registro com o objetivo de avaliar sua segurança e eficácia. Para que a ANVISA aprove a realização de uma pesquisa clínica no Brasil, com este tipo de produto, a empresa deve apontar seu prazo de validade e suas condições de armazenamento e os dados de estabilidade do produto devem constar na Brochura do Investigador – documento que contém a compilação de dados clínicos e não-clínicos sobre o produto em investigação.

Diante do exposto, a inclusão de diretrizes para a determinação da estabilidade e do período de re-teste de fármacos na Guia nacional, tal como as

sugeridas pelo ICH, exceto o item condições de armazenamento para a zona climática IV, possibilitaria, minimamente, a avaliação sistemática da estabilidade dos medicamentos objeto de registro sanitário. Estas diretrizes seriam úteis para orientar produtores nacionais, internacionais e importadores de fármacos na determinação e avaliação da estabilidade dos produtos que são comercializados no Brasil e para instruir a análise técnica dos relatórios de estabilidade de fármacos quando o registro deste produto farmacêutico se tornar uma realidade. A inclusão de métodos para avaliação da estabilidade química, como o de *Arrhenius* e outros, por exemplo, podem ser úteis para uma avaliação preliminar da estabilidade do fármaco e/ou medicamentos.

Outro ponto a ser considerado neste item refere-se ao fato de que a Guia atualmente vigente restringe-se a direcionar a condução de estudos de estabilidade de medicamentos destinados exclusivamente à comercialização em território nacional. Considerando que as condições de armazenamento para a realização do estudo de estabilidade acelerado estabelecidas pelo ICH – para zona climática IV - e RE 01/05 são idênticas e que a condição de armazenamento para os estudos de longa duração definida pela RE 01/05 é a mais severa comparativamente às outras diretrizes, não haveria impedimento para a exportação mundial destes produtos. Entretanto, a RE 01/05 poderia incluir as condições de armazenamento dos estudos de longa duração, por zona climática, assim como o ICH e Mercosul. Com estas orientações, a RE 01/05 estaria mais completa e atualizada, no sentido de auxiliar o setor regulado na realização de estudos de estabilidade de medicamentos exclusivamente para exportação.

Outra deficiência da RE 01/05 no quesito abrangência refere-se à ausência de orientações para a realização de estudos de estabilidade para todas as classes de medicamentos definidas pela ANVISA e à generalização dos procedimentos para classes distintas de medicamentos.

Produtos fitoterápicos como óleos vegetais, folhas ou extratos, por exemplo, podem não resistir às condições de armazenamento definidas para o estudo acelerado. O tempo previsto para a condução do estudo de longa duração pode inviabilizar a realização de pesquisa clínica de fase I ou II com novos fármacos ou medicamentos, que ocorrem concomitantemente à fase de desenvolvimento do

produto. Devido às especificidades de cada classe, há necessidade de incluir orientações pontuais para realização de estudos de estabilidade de produtos fitoterápicos e biológicos, por exemplo. Diretrizes para realização de estudo de estabilidade de medicamentos destinados à pesquisa clínica poderiam ser elaboradas em função das fases da pesquisa (I, II, III ou IV) e do nível de desenvolvimento do produto farmacêutico.

Vale aqui destacar a extensa lista de assuntos de petição relacionados a produtos farmacêuticos (Anexo 3) que necessitam da comprovação da estabilidade e a importância da elaboração de diretrizes que alcance as particularidades de cada assunto, a fim de instruir a realização de estudos de estabilidade e a avaliação técnica dessas petições.

5.2.2 Condições de Armazenamento

Não existe diferença entre as condições de armazenamento para a condução dos estudos de estabilidade acelerada, $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $75\% \pm 5\%$ de UR, para medicamentos armazenados a temperatura ambiente entre as diretrizes do ICH e da RE 01/05. Para medicamentos em base aquosa armazenados em embalagens semipermeáveis estas condições estão padronizadas em $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $25\% \pm 5\%$ de UR.

A temperatura padronizada em 40 °C , pelo ICH, corresponde ao acréscimo de 15 °C à temperatura estabelecida para o estudo de longa duração (25 °C) para os países das zonas climáticas I e II. Se a ANVISA adotasse o mesmo raciocínio, a temperatura para o estudo acelerado estaria estabelecida em 45 °C . No entanto, a Agência adotou a mesma temperatura definida pelo ICH. Como a temperatura média entre as capitais brasileiras no quinquênio avaliado corresponde a $24,8\text{ °C}$ e nenhuma destas capitais apresentou TMMM superior a 40 °C , como apresentado no item 5.1.1, a temperatura estabelecida na RE 01/05 para o estudo de estabilidade acelerada é adequada. Entretanto, para submissão do registro, a apresentação do estudo acelerado de 06 meses, acompanhado do estudo de longa duração de, no mínimo, 12 meses poderia ser uma exigência. A inclusão desta exigência na RE 01/05 possibilitaria a avaliação técnica das possíveis alterações na estabilidade do produto decorrentes das flutuações de temperatura.

A UR, padronizada em 75 % pelo ICH para estudos acelerados e adotada pela ANVISA, corresponde ao mesmo valor estabelecido pela RE 01/05 para o estudo de longa duração. Este valor não é adequado para avaliar a estabilidade em condições aceleradas, considerando que 63 % das capitais brasileiras apresentam URMM acima de 75 % ao longo do ano. Desta forma, o valor de UR para avaliação da estabilidade farmacêutica em condições aceleradas poderia ser alterado para 80 %, considerando que, no estudo acelerado, além da UR, o produto é exposto à temperaturas mais elevadas a fim de aumentar a velocidade de degradação de seus ativos.

O valor de UR estabelecido para o estudo acelerado de produtos em base aquosa, acondicionados em embalagens semipermeáveis (25 %) é adequado para avaliar a estabilidade em condições aceleradas para esta categoria de produto farmacêutico, considerando que nenhuma capital brasileira, nos períodos mais secos do ano, apresentou valores de URMM inferiores a 40 %.

As condições de armazenamento para os estudos acelerado e de longa duração para produtos farmacêuticos armazenados sob refrigeração ou em freezer também não variam entre as orientações do ICH e da RE 01/05. Estas condições foram padronizadas pelo ICH e, posteriormente, adotadas pela ANVISA. Considerando que a temperatura é o principal fator responsável pela degradação de produtos termolábeis, a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ para condução do estudo acelerado para produtos que devem ser armazenados sob refrigeração e de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ para produtos que devem ser congelados apresentam uma grande margem em relação à temperatura de armazenamento, sendo portanto adequadas para avaliar a estabilidade acelerada.

As diferenças entre as condições de armazenamento estabelecidas pelo ICH e RE 01/05 para o estudo de estabilidade de longa duração definidas para o armazenamento de produtos farmacêuticos, sob condições de temperatura e umidade ambientais, foram apresentadas e discutidas no item 5.1.

A RE 01/05 estabelece que para produtos de uso exclusivo em hospitais e clínicas médicas, cujos cuidados de conservação sejam inferiores a 25°C , serão aceitos estudos de estabilidade nas condições especificadas para a Zona Climática

II ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $60\% \pm 5\%$ de UR), mediante a comprovação de que o produto não suporta as condições estabelecidas na RE 01/05. Neste caso, o titular do registro deverá assegurar a conservação recomendada durante o transporte e a distribuição.

Considerando os resultados e discussões apresentadas no item 5.1, as condições de armazenamento da zona climática II são inadequadas para a avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos destinados à comercialização no Brasil. Desta forma, a estabilidade deste tipo de medicamento, poderia ser determinada a $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ e $80\% \pm 5\%$ de UR, pois esta é a condição de armazenamento que melhor representa à condição climática do país; e, na impossibilidade de demonstrar que o produto mantém-se dentro dos critérios de aceitação, quando armazenado nestas condições durante o prazo de validade proposto, este prazo poderia ser reduzido. Vale ressaltar que as condições recomendadas para o transporte e distribuição devem ser asseguradas para todos os produtos farmacêuticos e não apenas para os de uso hospitalar.

5.2.3 Seleção dos Lotes

O ICH sugere a realização do estudo com lotes primários, preferencialmente industriais. Se forem utilizados lotes piloto, novos testes com lotes industriais deverão ser apresentados às autoridades sanitárias dos países membros. O Mercosul e a ANVISA preconizam a realização de estudos com lotes piloto ou industriais. Entretanto, estas exigem a apresentação de estudos de acompanhamento realizados exclusivamente com lotes industriais.

A condução de estudos de acompanhamento do produto é um procedimento válido para confirmar a estabilidade e o prazo de validade do medicamento, determinados com base nos estudos com lotes piloto. A RE 01/05, porém, poderia exigir a apresentação destes estudos no momento da renovação do registro, uma vez que, de acordo com esta Resolução, estes estudos serão avaliados somente no momento da inspeção à indústria.

Outro ponto importante a ser considerado na seleção dos lotes para condução dos estudos de estabilidade refere-se ao lote do fármaco utilizado na fabricação do medicamento objeto de estudo. O ICH e o Mercosul sugerem que, sempre que

possível, sejam utilizados lotes de medicamentos produzidos com diferentes lotes do fármaco. A RE 01/05 não estabelece nenhuma orientação neste sentido.

A realização de estudos de estabilidade com lotes de medicamentos produzidos com diferentes lotes do fármaco permite que a variabilidade entre estes seja avaliada e considerada no estudo de estabilidade do medicamento. Desta forma, a RE 01/05 poderia fazer a mesma sugestão. A impossibilidade de realizar estudos de estabilidade com esta condição, deveria ser justificada tecnicamente.

5.2.4 Número de Lotes Testados

O ICH e o Mercosul recomendam que os estudos de estabilidade sejam conduzidos com três lotes. A RE 01/05 estabelece que os estudos acelerado e de longa duração devem ser realizados com um ou três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes.

Para o registro de um medicamento a ANVISA exige que os estudos de estabilidade sejam conduzidos com 3 lotes, conforme normas específicas para cada classe de medicamento. As alterações do registro devem seguir o disposto na guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro publicada na Resolução-RE n.º 893, de 29/05/2003. Esta Resolução exige a apresentação de relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de longa duração referente a três lotes da maior e menor concentração, quando aplicável, para as petições de Alteração do Prazo de Validade (extensão do prazo) e de Registro por Supressão de Um ou Mais Princípios Ativos. Para as petições referentes às alterações nos Cuidados de Conservação, na Rota de Síntese do Fármaco, do Fabricante do Fármaco, do Local de Fabricação, de Excipientes, do Processo de Fabricação do Medicamento, do Tamanho do Lote e de Equipamentos Utilizados, a RE 893/03 exige a mesma documentação, entretanto, referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável. Para as petições de Inclusão de Novo Acondicionamento e Nova Forma Farmacêutica já Aprovada no País a Resolução exige a condução de estudos de estabilidade acelerada com três lotes da maior e menor concentração, quando aplicável. Entretanto, para as petições de Inclusão de Nova Concentração já Aprovada no País, de Local de Fabrico, de Fabricante do Fármaco e de Novo Tamanho do Lote, apenas um lote deve ser

testado. Para a Inclusão de Nova Concentração no País e de Nova Forma Farmacêutica no País deve ser apresentado relatório de estabilidade segundo a RE 01/05.

Considerando que a estabilidade farmacêutica sofre influência de diversos fatores como processo de fabricação, excipientes, pH e outros e que a finalidade do estudo de estabilidade é garantir que as condições de armazenamento e o prazo de validade, definidas com base nos lotes estudados, serão aplicáveis a futuros lotes fabricados em condições similares e, ainda, que a utilização de diferentes lotes permite avaliar o grau de variabilidade entre lotes e aplicar análise estatística aos dados obtidos, a RE 01/05 poderia exigir que todos os estudos fossem realizados com, no mínimo, três lotes do produto, independente do tipo de inclusão ou alteração realizada.

Como discutidos nos itens 5.1 e 5.2.2, os estudos de estabilidade acelerado poderiam ser realizados em paralelo ao estudo de longa duração.

A avaliação da estabilidade em função da maior e menor concentração, quando aplicável às petições de inclusão e alteração de registro, poderia não ser uma determinação legal. Segundo o ICH, os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com todas as concentrações e formas de apresentação do produto a menos que o modelo de plano reduzido de estudos de estabilidade, apresentado no item 3.9.3, possa ser aplicado. Considerando que o objetivo deste plano é reduzir o custo pela redução do número de análises realizadas por período, o seu planejamento dever ser criterioso, pois nem sempre a proporcionalidade entre formulações é constante.

5.2.5 Freqüência dos Testes

Estudo acelerado: o ICH e a ANVISA estabelecem que os testes devem ser realizados nos tempos 0, 3 e 6 meses. O ICH recomenda, ainda, a inclusão de mais um ponto de tempo, por exemplo, 0, 1, 3 e 6 meses quando existem expectativas de que mudanças significativas ocorrerão com o produto farmacêutico. O Mercosul determina a realização dos testes nos tempos 0, 1, 3 e 6 meses.

Estudo de longa duração: o ICH e a ANVISA estabelecem que os testes devem ser realizados nos tempos, 0, 3, 6, 9 12, 18, 24 e, anualmente, após o 24º mês. O Mercosul determina a realização dos testes nos tempos 0, 6, 12 e após este período, uma vez ao ano.

A ANVISA, no entanto, determina que apenas os testes para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável) sejam realizados em todos os tempos estabelecidos para os estudos acelerados e de longa duração. Os demais testes podem ser realizados apenas no tempo inicial e final.

Para que o perfil de estabilidade química, física e microbiológica de um produto farmacêutico possa ser traçado é necessário que todos testes recomendados sejam realizados em um número significativo de pontos de tempo. Neste aspecto, a frequência dos testes para os estudos acelerados estabelecida pelo Mercosul é a que melhor atende este requisito. Por outro lado, para os estudos de longa duração, as diretrizes do ICH e da Guia publicada na RE 01/05 são as mais indicadas.

Com base no exposto, a frequência dos testes estabelecida na RE 01/05 para estudos acelerados poderia ser alterada para 0, 1, 3 e 6 meses e, a realização de todos os testes recomendados para o produto em todos os tempos recomendados, durante a condução dos estudos acelerado e de longa duração, poderia ser uma exigência, tal como é para o ICH e Mercosul.

5.2.6 Número de Amostras Testadas

Enquanto o ICH apresenta recomendações sobre o número de amostras a serem testadas por ponto de coleta, a RE 01/05 não faz nenhuma referência ou exigência sobre este procedimento. As RE 560/02 e 398/04 exigiam apenas que o número de amostras testadas fosse informado no relatório de estabilidade, sem justificativas.

O critério estabelecido pelo ICH, de que número de amostras a serem testadas depende dos resultados dos estudos de validação, é coerente e poderia ser

adotado pela ANVISA, com a ressalva de que o doseamento no tempo zero e final deveria ser realizado em triplicata.

5.2.7 Prazo de Validade Provisório e Tempo Mínimo para Submissão dos Testes

As diretrizes do ICH, Mercosul e da ANVISA estabelecem 06 meses como tempo mínimo para submissão dos estudos de estabilidade acelerada.

Para concessão do prazo de validade provisório, tanto o ICH quanto a Guia publicada na RE 01/05 preconizam 12 meses como tempo mínimo para submissão dos estudos de longa duração. Esta Guia estabelece, ainda, que o prazo de validade provisório poderá ser concedido mediante apresentação de estudos de estabilidade acelerada conduzidos por 06 meses, acompanhados dos resultados preliminares dos estudos de longa duração. Segundo a RE 01/05, o prazo de validade provisório corresponde a 24 meses. O ICH não define prazo de validade provisório, entretanto, a extrapolação do prazo de validade está condicionada à avaliação estatística (regressão linear) dos resultados dos estudos de longa duração.

Neste aspecto, vale ressaltar que a condução de estudos de estabilidade acelerada por, no mínimo, 06 meses poderia ser uma exigência da RE 01/05 e não uma opção, como discutido no item 5.2.2. Os dados destes estudos são válidos para avaliação sistemática da estabilidade de um produto farmacêutico e cobririam as flutuações das temperaturas máximas médias mensais de todas capitais brasileiras, como discutido no item 5.1.

Para a concessão do prazo de validade provisório de 24 meses mediante apresentação de estudo de longa duração de 12 meses seria prudente exigir, também, a apresentação da avaliação estatística (regressão linear) que garanta tal extrapolação, sendo este o prazo máximo a ser concedido provisoriamente.

5.2.8 Métodos Indicativos de Estabilidade

As diretrizes do ICH e do MERCOSUL sugerem a utilização de métodos indicativos de estabilidade enquanto que a Guia atualmente vigente não faz referência ao uso destes métodos, mas sim ao uso de métodos validados de acordo

com a RE 899/2003. Nenhuma diretriz ou Guia sugere a apresentação de justificativas para o método definido pela empresa como indicativo de estabilidade.

Devido às características intrínsecas e a diversidade dos produtos farmacêuticos, é inviável estabelecer numa diretriz métodos ideais para a quantificação da substância ativa e dos possíveis produtos de degradação e/ou interação formados durante a condução do estudo de estabilidade. A definição do melhor método dentre os procedimentos analíticos existentes para a avaliação da estabilidade química de produtos farmacêuticos deve estar baseada em estudos preliminares sobre sensibilidade e precisão, com a demonstração de que a quantificação do analito não está sendo afetada pelos produtos de degradação.

Desta forma, para que a análise técnica do método proposto como indicativo de estabilidade seja possível é essencial que a empresa apresente o planejamento e os resultados dos estudos de validação; e, para tanto, é preciso que diretrizes sobre a determinação de métodos indicativos de estabilidade, baseadas no exposto acima, constem na Guia.

5.2.9 Parâmetros Farmacopéicos Indicativos de Estabilidade

As diretrizes do ICH, do MERCOSUL e as Guias publicadas pela ANVISA exigem que o planejamento do estudo de estabilidade contemple avaliações de parâmetros químicos, físicos, físico-químicos, microbiológicos e biológicos.

A avaliação de todos estes parâmetros permite determinar a estabilidade química, física, biológica, terapêutica e toxicológica.

A estabilidade química é avaliada pela quantificação do teor da substância ativa e dos possíveis produtos de degradação e/ou interação e de subprodutos durante a condução do estudo. Para a determinação deste tipo de estabilidade é necessária a utilização de métodos indicativos de estabilidade, como discutido no item anterior. A determinação da estabilidade física e microbiológica depende da realização dos testes físicos, físico-químicos, microbiológicos e biológicos estabelecidos nas farmacopéias. A determinação da estabilidade terapêutica e toxicológica depende da avaliação sistemática das estabilidades química, física e microbiológica.

Neste sentido, a Guia publicada na RE 01/05 apresenta uma particularidade em relação às demais diretrizes. Esta Guia define alguns parâmetros farmacopéicos que devem ser avaliados durante a condução do estudo de estabilidade. O teor da substância ativa, a quantificação de produtos de degradação e os limites microbianos são exigências comuns a todas as formas farmacêuticas. Os testes de dureza e dissolução são exigidos para formas farmacêuticas sólidas. Para formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas os ensaios para determinação do pH, sedimentação pós agitação em suspensões, claridade em soluções, separação de fases em emulsões e cremes e perda de peso em produtos de base aquosa são exigidos. A não realização de qualquer um destes ensaios está condicionada a apresentação de justificativa técnica.

A definição destas diretrizes na Guia publicada na RE 01/05 ocorreu em virtude da ausência injustificada de testes físicos, físico-químicos, microbiológicos e biológicos na maioria dos relatórios de estudo de estabilidade apresentados à ANVISA. A ausência destas informações gerava exigências ao setor regulado que deveriam realizar novos estudos de estabilidade contemplados todos os testes farmacopéicos. A realização do teste de friabilidade, por exemplo, é imprescindível para a avaliação da estabilidade de comprimidos, principalmente os importados a granel. Entretanto, este teste dificilmente é realizado pelas indústrias farmacêuticas, durante a condução dos estudos de estabilidade. A avaliação do teor de umidade para formas farmacêuticas sólidas - considerando os altos índices de UR do Brasil e que grande parte dos medicamentos registrados pela ANVISA é comercializada em embalagem semipermeável - também não é realizada frequentemente. O volume médio de formas farmacêuticas líquidas - como soluções, acondicionadas em embalagens semipermeáveis - representa outro ensaio que deve ser determinado em função do tempo, porém raramente é avaliado. Este teste é importante, pois algumas capitais brasileiras apresentam baixos índices de UR em determinadas épocas do ano e a perda do veículo aquoso para o meio pode resultar no aumento da concentração da substância ativa e na potencialização dos efeitos, nem sempre desejável. A perda de volume para o meio também pode ocasionar um falso resultado de estabilidade quando, por exemplo, for acompanhada de degradação térmica do fármaco. Neste caso, se os produtos de degradação não forem devidamente quantificados, os resultados podem sugerir que a concentração da

substância ativa permanece constante. Estes relatos ilustram a necessidade de incluir todos os parâmetros farmacopéicos numa diretriz para a realização de estudos de estabilidade.

5.2.10 Produtos Importados

O ICH estabelece condições de armazenamento para condução de estudos de estabilidade, por zona climática, a fim de orientar a determinação da estabilidade e do prazo de validade de medicamentos que serão exportados para as zonas climáticas III e IV. O Mercosul define que a estabilidade de produtos comercializados mundialmente deve ser avaliada com base nas condições de armazenamento da zona climática IV. A RE 01/05 apresenta algumas orientações para a avaliação da estabilidade de produtos importados a granel ou acondicionados na embalagem de comercialização, que são discutidas a seguir.

A RE 01/05 estabelece que os estudos de estabilidade realizados para determinar a validade e as condições de armazenamento dos produtos exportados a granel até a execução da embalagem primária serão avaliados durante a inspeção na empresa fabricante. Estes dados, no entanto, poderiam ser apresentados no relatório de estabilidade e submetidos à análise técnica para a concessão do registro sanitário, pois subsidiariam a aprovação ou não da renovação do registro. Este relatório poderia conter, também, informações sobre os meios e os responsáveis pelo transporte do produto assim como dos procedimentos adotados para garantir a manutenção das condições climáticas durante o transporte. Estas informações poderiam ser exigidas, também, para os produtos fabricados nacionalmente, considerando a extensão territorial do Brasil.

As condições de armazenamento para condução do estudo de estabilidade para produtos importados a granel não estão definidas na RE 01/05. O ICH estabelece que os dados dos estudos acelerados realizados com o produto acabado são úteis para avaliar flutuações de temperatura e umidade durante o processo de importação de produtos. A condição acelerada é válida, porém, estes estudos devem ser realizados com o produto acondicionado a granel a fim de validar a estabilidade e o prazo de validade do produto assim acondicionado. Estas informações são úteis para subsidiar a análise sistemática da estabilidade do

produto, uma vez que a avaliação técnica do prazo de validade de um produto importado deve considerar a data de sua fabricação, a estabilidade durante o processo de importação e de embalagem. O relatório de estabilidade de produtos importados deve conter informações quanto ao prazo máximo compreendido entre a fabricação do produto e a execução do processo de embalagem, cuidados de armazenamento durante este período e compatibilidade entre produto e material de embalagem. Todos os parâmetros químicos, físicos e microbiológicos devem ser avaliados para validar o acondicionamento e as condições de armazenamento propostas para o transporte do produto.

5.2.11 Estabilidade Durante o Uso

As diretrizes apontadas neste trabalho e a RE 01/05 estabelecem que a estabilidade, o período de uso e as condições de armazenamento para medicamentos reconstituídos ou diluídos antes da utilização devem ser determinados.

A RE 01/05 estabelece a condução dos estudos de estabilidade como diluente especificado para reconstituição ou diluição do produto farmacêutico. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser utilizado aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável. No entanto, a instabilidade de um produto, para fins de registro, deve ser avaliada por estudos que capazes de fornecer dados válidos. As possíveis interações entre o produto e as soluções para reconstituição e/ou diluição devem ser consideradas e avaliadas. A fotoestabilidade do produto reconstituído ou diluído, principalmente, durante o período de administração deve ser determinada. Desta forma, a estabilidade de um produto farmacêutico reconstituído ou diluído poderia ser avaliada para todos diluentes especificados.

A RE 01/05 estabelece, ainda, a apresentação de estudos que comprovem o período de utilização de comprimidos efervescentes durante 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.

A estabilidade de medicamentos de dose múltipla, após serem abertos, é um importante parâmetro de qualidade. Entretanto, nenhuma diretriz específica para a determinação da estabilidade durante o uso foi identificada. Desta forma, diretrizes para avaliar a estabilidade deste tipo de medicamento poderiam ser elaboradas, pois, apesar da Guia apontar a necessidade de informações sobre as condições de armazenamento e do período de utilização de medicamentos reconstituído ou diluído ou de comprimidos efervescentes, outras formas farmacêuticas, como xaropes, suspensões, colírios, cremes, pomadas merecem o mesmo cuidado. Portanto, estudos que simulem a forma de administração recomendada para o produto, incluindo a avaliação de todos os parâmetros farmacopéicos indicativos de estabilidade, poderiam ser conduzidos para garantir a estabilidade do produto após o rompimento do lacre de segurança. Os resultados destes estudos poderiam ser aplicados na determinação do prazo de validade e dos cuidados de conservação de formulações extemporâneas, comumente registradas pela ANVISA, como as suspensões preparadas pelo consumidor a partir do pó para preparação extemporânea ou as soluções reconstituídas em ambiente hospitalar a partir do produto liofilizado.

5.2.12 Materiais de Embalagem

Todas as diretrizes e guias estabelecem que os estudos de estabilidade sejam realizados com o produto farmacêutico em sua embalagem primária. As diretrizes do ICH e da RE 01/05 apresentam orientações específicas para avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos em base aquosa armazenados em embalagens semipermeáveis. No entanto, nenhuma exige a apresentação de dados que comprovem a compatibilidade entre o produto e o material de embalagem.

Neste sentido, a RE 01/05 poderia exigir que as alterações na aparência do produto ou no teor da substância ativa fossem investigadas, não apenas quanto à formação de produtos de degradação ou à perda de veículo aquoso para o meio, mas também quanto ao aparecimento de produtos de interação fármaco/embalagem ou à possível adsorção do fármaco ao material de embalagem. E, para avaliação técnica das informações obtidas destas investigações, seria imprescindível a apresentação de dados sobre a composição e as especificações do material de embalagem no relatório de estabilidade. Estas informações seriam úteis, também,

para avaliar a permeabilidade do material ao vapor d'água e luz, uma vez que a RE 01/05 estabelece que produtos armazenados em embalagens impermeáveis não precisam ser submetidos à UR durante a condução dos estudos de estabilidade e que os estudos de fotoestabilidade não necessitam ser realizados para medicamentos acondicionados em embalagens impermeáveis a luz.

5.2.13 Estudos de Fotoestabilidade

A RE 01/05 apenas recomenda a realização de estudos de fotoestabilidade, o que representa um retrocesso da legislação, uma vez que a conduções destes estudos eram exigidos pela RE 398/04. A atual resolução, no entanto, determina a apresentação de justificativa técnica com evidência científica de que o fármaco não sofre degradação na presença da luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem da luz. Esta recomendação poderia restringir-se apenas a medicamentos similares ou genéricos desde que bem definidos farmacotecnicamente. A determinação da fotoestabilidade de fármacos e produtos novos, no entanto, é essencial para a avaliação sistemática da estabilidade do produto, que inclui a escolha do material de acondicionamento.

5.2.14 Estudos de Acompanhamento

A RE 01/05 e o Mercosul exigem a realização de estudos de acompanhamento. Estes devem ser realizados anualmente nas condições climáticas preconizadas na Guia, com aqueles produtos que não sofreram nenhuma alteração após o registro. Estes estudos devem ser disponibilizados à ANVISA no momento da inspeção.

Os dados obtidos a partir destes estudos são importantes para validar a estabilidade farmacêutica determinada com base em lotes piloto e para acompanhar o perfil de estabilidade do produto por longos períodos. Desta forma, os resultados e as avaliações destes estudos poderiam ser submetidos à avaliação técnica no momento da renovação do registro sanitário.

5.2.15 Critérios para Aprovação do Relatório

A RE 01/05 estabelece que 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. Entretanto, 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, o que corresponde a 12 meses.

Não existe fundamento científico para afirmar que a redução à metade do prazo de validade provisório, determinado pelos estudos acelerados, nos casos em que o doseamento de teor do fármaco ultrapassa 5,0 %, garantirá a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos objetos de registro durante 12 meses. Estas variações devem ser avaliadas criticamente quanto à possibilidade de indicar novos cuidados de armazenamento ou alterar o material de embalagem ou até mesmo a formulação do produto. Cabe ressaltar que usualmente considera-se 90 % do teor declarado no rótulo como o menor valor aceitável de potência.

Observa-se na RE 01/05 a ausência de critérios para avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos em base aquosa acondicionados em recipientes semipermeáveis, assim como para produtos destinados ao armazenamento sob refrigeração ou congelados. A definição destes critérios é importante para nortear a avaliação técnica dos relatórios de estabilidade apresentados. A ANVISA poderia adotar os critérios estabelecidos pelo ICH, que são coerentes para a determinação da estabilidade farmacêutica.

A RE 01/05 não estabelece orientações e critérios para a determinação e avaliação das especificações propostas para novos fármacos e medicamentos, incluindo limites aceitáveis para produtos de degradação ou de interação ou subprodutos. Considerando que produtos farmacêuticos novos nem sempre estão inscritos em farmacopéias, há necessidade de elaborar Guias para tais finalidades.

5.2.16 Cuidados de Conservação

A Guia publicada na RE 01/05 estabelece três faixas de temperatura para armazenamento de medicamentos: 15 °C a 30 °C, 2°C a 8 °C e -20 ° C. Estas faixas foram definidas com base nas condições de armazenamento preconizadas pela

Farmacopéia Brasileira 4ª Edição e nas condições determinadas para a condução dos estudos de estabilidade de longa duração.

No entanto, a ANVISA preconiza outros cuidados de conservação, apresentados na Tabela 9, que não estão previstos na RE 01/05. Alguns são desnecessários e outros não são adequados para o armazenamento de produtos farmacêuticos no Brasil. Desta forma, foi sugerida uma nova tabela de cuidados de conservação, como apresentado na Tabela 26. Os códigos não foram alterados, pois estes são gerados pela ANVISA. Cabe ressaltar que determinados produtos necessitam de mais de tipo de cuidado de conservação, como por exemplo: “conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 °C e 30 °C)” e “proteger da luz” ou “conservar em congelador (temperatura entre 0 °C e -20 °C)” e “após descongelamento, conservar conforme instruções indicadas na rotulagem”. Todas as diretrizes exigem que o prazo de validade e os cuidados de conservação sejam informados nos rótulos e cartuchos.

Tabela 26 -

Cuidados de Conservação para Produtos Farmacêuticos

Código	Condição de Armazenamento
03	Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 °C)
06	Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C)
07	Conservar em congelador (temperatura entre 0 e -20 °C)
10	Proteger da luz
12	Proteger da luz e umidade
11	Proteger da umidade
13	Proteger dos raios-x
14	Após abertura do frasco, utilizar conforme condições indicadas na rotulagem
16	Após descongelamento, conservar conforme instruções indicadas na rotulagem
21	Após abrir conservar em geladeira por até 03 dias

5.2.17 Relatório de Estudos de Estabilidade

O relatório de estabilidade é o documento apresentado à ANVISA para avaliação técnica da estabilidade e do prazo de validade proposto. Este documento deve conter, portanto, todas as informações necessárias para subsidiar a análise dos resultados dos testes de estabilidade e as fundamentações que embasaram as avaliações realizadas pelas empresas. As informações exigidas pela RE 01/05, apresentadas no subitem 7.1, relacionado ao item 3.9.1.8, são insuficientes para possibilitar a avaliação sistemática da estabilidade farmacêutica. Portanto, um modelo de relatório para apresentação dos estudos de estabilidade é sugerido a seguir.

RELATÓRIO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE

O estudo de estabilidade deverá ser apresentado a ANVISA na forma de relatório. O conteúdo deste deve, no geral, incluir os tópicos a seguir. Entretanto, informações específicas podem ser fornecidas em páginas separadas (anexos). Algumas das informações abaixo podem ser fornecidas em outros documentos do dossiê de registro, desde que devidamente referenciadas.

1 Informações Gerais

Neste item as seguintes informações sobre a realização do estudo devem ser apresentadas:

- 1.1 Título do estudo, número de identificação e data. As emendas se houverem, também devem ser numeradas e datadas. Os resultados conclusivos dos estudos de longa duração pós registro (para confirmação do prazo de validade provisório) e os estudos de acompanhamento devem ser apresentados como emendas ao estudo original.
- 1.2 Nome e cargo das pessoas autorizadas a assinar o estudo e suas emendas.
- 1.3 Nome e cargo das pessoas autorizadas a conduzir o estudo.
- 1.4 Local onde o estudo foi conduzido.

2 Informações Sobre o Produto

2.1 Nome e descrição do produto e de todas as suas apresentações.

2.2 Estrutura molecular da substância ativa e compêndios oficiais/farmacopéias nos quais o produto (fármaco e/ou medicamento) está inscrito.

2.3 Composição do produto e especificações dos excipientes.

2.4 Processo e condições de fabricação.

2.5 Descrição dos lotes do fármaco (tamanho e tipo: piloto ou industrial, fabricante(es), loca(is) de fabricação, número dos lotes, fornecedor(es), data de fabricação e período de re-teste).

2.6 Descrição dos lotes utilizados (tamanho e tipo: piloto ou industrial, fabricante(es), loca(is) de fabricação, número dos lotes, fornecedor(es), data de fabricação e validade).

2.7 Descrição das especificações do material de embalagem proposto.

2.8 Descrição dos meios e responsável(is) pelo transporte do produto.

3 Objetivos e Finalidades do Estudo

Neste tópico, uma descrição detalhada dos objetivos e da finalidade do estudo deve ser apresentada.

4 Desenho do Estudo

A integridade científica do estudo e a credibilidade dos dados do estudo dependem substancialmente de seu desenho. A descrição do desenho do estudo deve incluir:

4.1 As condições de armazenamento (temperatura, umidade e luz) definidas para condução do estudo e sua justificativa.

4.2 O número de lotes testados, a frequência dos testes e o número de amostras testadas acompanhada de justificativa.

4.3 A metodologia analítica aplicada à quantificação do fármaco e dos produtos de degradação, interação ou subprodutos. Esta deve ser definida com base em estudos preliminares sobre a estabilidade intrínseca e extrínseca do produto e sobre a sensibilidade e precisão de métodos analíticos indicativos de estabilidade. Os resultados destes estudos, assim como a validação da metodologia devem ser apresentados no relatório.

4.4 Descrição dos parâmetros farmacopéicos que serão avaliados durante o estudo e de suas especificações.

4.5 Descrição das condições de transporte e dos procedimentos adotados para manutenção da temperatura e umidade durante o transporte.

5 Resultados e Avaliações

Neste item os resultados e as avaliações devem ser apresentados.

5.1 Os resultados devem ser preferencialmente apresentados em tabelas e sempre devem vir acompanhados dos laudos das análises e, quando aplicável, de espectros ou de cromatogramas obtidos das análises efetuadas.

5.2 Os produtos de degradação e/ou interação ou subprodutos formados devem ser caracterizados neste tópico.

5.3 Todas as alterações químicas, físicas, físico-químicas, biológicas e microbiológicas devem ser discutidas neste tópico a fim de subsidiar as avaliações da estabilidade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica.

5.4 As avaliações sobre o prazo de validade, material de embalagem e as condições de armazenamento (temperatura, umidade e luz) devem estar fundamentadas no conhecimento prévio da estabilidade intrínseca e extrínseca do produto e nas investigações das possíveis alterações decorrentes da degradação do produto ou da interação deste com excipientes ou material de embalagem.

5.5 Um cronograma para apresentação da conclusão dos estudos de longa duração realizados para validação do prazo provisório e dos estudos de acompanhamento deve ser elaborado com base nos resultados e avaliações e deve ser apresentado neste tópico.

6 Conclusões

Neste tópico devem ser apresentadas as conclusões do estudo.

7 Referências

Neste item as referências que serviram de base para a fundamentação do estudo devem ser listadas.

- Orientações para a realização de estudos de estabilidade de fármacos não estão previstos na Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicada na RE 01/05, o que compromete a avaliação sistemática dos medicamentos registrados pela ANVISA, em especial a dos medicamentos novos;
- Orientações específicas para a determinação e avaliação da estabilidade de medicamentos fitoterápicos, biológicos e para pesquisa clínica não estão apontadas na Guia publicada na RE 01/05, o que pode comprometer a avaliação técnica da estabilidade destas classes de medicamentos;
- A condição de armazenamento $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $80\% \pm 5\%$ de UR para o estudo de longa duração é mais apropriada para a determinação da estabilidade de produtos farmacêuticos destinados à comercialização em todo o território nacional, em comparação à condição definida na RE 01/05, pois o Brasil apresenta-se como um país extremamente úmido;
- A condição de armazenamento $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $80\% \pm 5\%$ de UR para o estudo acelerado é mais apropriada para a determinação do prazo de validade provisório de produtos farmacêuticos destinados à comercialização em todo o território nacional, em comparação à condição definida na RE 01/05;
- Os estudos acelerados fornecem dados essenciais para a avaliação da influência das flutuações de temperatura e UR na estabilidade farmacêutica e, quando conduzidos em paralelo aos estudos de longa duração, permitem a avaliação sistemática da estabilidade;
- Os dados obtidos dos estudos de acompanhamento são úteis para comprovar a estabilidade farmacêutica determinada com base em lotes piloto e para acompanhar o perfil de estabilidade do produto por longos períodos; e, portanto, úteis para subsidiar a análise das petições de renovação de registro;
- A ausência de orientações para a determinação do método indicativo de estabilidade, da estabilidade de produtos importados, da estabilidade durante

o uso e da compatibilidade entre o produto e o material de embalagem na RE 01/05 dificulta a avaliação técnica da estabilidade de produtos farmacêuticos;

- A não realização de todos os parâmetros farmacopéicos durante a condução do estudo de estabilidade, como preconizado na RE 01/05, pode comprometer a avaliação da estabilidade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica dos produtos farmacêuticos objetos de registro;
- Os critérios de avaliação dos resultados dos estudos e as informações exigidas pela RE 01/05 para compor o relatório de estabilidade são escassos para a avaliação sistemática da estabilidade farmacêutica;
- As insuficiências apontadas neste trabalho podem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos objetos de registro sanitário.

Este trabalho foi realizado com o intuito de apontar, com base na revisão bibliográfica, as principais insuficiências da Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, publicada na RE 01/05, capazes de comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos objetos de registro sanitário na ANVISA.

Espera-se que este trabalho possa ser útil para subsidiar futuras alterações nesta Guia e/ou na elaboração de um manual técnico para avaliação da estabilidade farmacêutica a ser disponibilizado ao setor regulado e ao corpo técnico da Agência.

ADAS, M. **Panorama Geográfico do Brasil**. 2. ed. São Paulo: Editora Moderna, 1987. 294 p.

ANSEL, H. C.; Loyd V. A. e POPOVICH, N. G. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 595 p.

AMIRJAHED, A. K. Simplified method to study stability of pharmaceutical preparations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.66, n.6, p.785-789, 1977.

BRASIL Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 1976.

BRASIL. Decreto n.º 79.094, 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Brasília: Diário Oficial da União, 1977.

BRASIL. Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 1999.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE n.º 560, de 02 de abril de 2002. Determina a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2002.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC n.º 210, de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE n.º 398, de 12 de novembro de 2004. Determina a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE n.º 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza, ad referendum, a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2005.

BUNDGAARD, H e ILLUM, L. Sorption of drugs by plastic infusion bags, **International Journal of Pharmaceutics**, v.10, 339-351, 1982.

CHOW, S. e LIU, J. **Statistical Design and Analysis in Pharmaceutical Science: validation, process controls, and stability**. New York: Marcel Dekker, Inc., 1995. 564 p.

Congresso Pan-Americano da Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria, 2, 2004, Minas Gerais. **Estudo cinético da decomposição térmica de**

medicamentos genéricos por termogravimetria dinâmica em diferentes atmosferas. Caderno de Resumos. 64p.

EV, L. S. **Estudo da Estabilidade do Ofloxacino em Forma Farmacêutica Solução Injetável.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 1997. 190 p.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. 400 p.

FIGUEIREDO, M. A. J. e LAPORTA, L. **Requisitos Específicos para Formas Farmacêuticas Sólidas.** Monografia - Curso de Formação Especializada em Análise de Registro de Medicamentos, Centro Universitário Franciscano. Santa Maria. 2003. 30p.

ICH Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2), 2003a. Disponível em <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 14.09.2003.

ICH. Stability Testing for New dosage Forms Q1C, 2003b. Disponível em <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 14.09.2003.

ICH. Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III e IV Q1F, 2003c. Disponível em <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 14.09.2003.

ICH. Stability Testing: Photostability Testing of New Drugs substances and Products Q1B, 2003d. Disponível em <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 14.09.2003.

ICH Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Products Q1D, 2002. . Disponível em <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 14.09.2003.

KOMMANABOYINA, B. e RHODES C. T. Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.25, n.7, 857-868, 1999.

LACHMAN, L.; LIEBERMEN, H. A. e KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.** 1. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 2001. Vol. II. 1017 p.

LAARHOVEN, J. A. H. e VROMANS, H. A study on water permeation through rubber closures of injection vials. **International Journal of Pharmaceutics**, v.79, 301-308, 1992.

POLACK, E. *et all.* Interactions between drugs and polyvinyl chloride infusion bags, **American Journal of Hospital Pharmacy**. v.38, 1308-1314, 198.

MARTELL, A. E. e KHAN, M. M. T., Metal ion and metal chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen. **Journal of the American Chemical Society**, v.89, 4176-4185, 1967.

MATTEWS, B. R. Regulatory aspects of stability testing in Europe. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v.25, n.7, 831-856, 1999.

MERCOSUL. Resolução GMC 53, 1996. Aprova o regulamento técnico denominado " Estabilidade de Produtos Farmacêuticos" para aplicação da resolução GMC 23/95. Disponível em < <http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/anvisaegis/resultado.asp>> . Acesso em 23.09.2002.

NUDELMAN, N. S. **Estabilidad de Medicamentos**. 1. ed. Buenos Aires: El Ateneo, 1975. 179 p.

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; M. e CAMPOS, R M. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 3.ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 1990.

RIOS, J. O. *et al* **Código de Defesa do Consumidor ao seu alcance: anotado e exemplificado pelo IDEC**. São Paulo: Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor, 1996. 160 p.

RUSSEL, J. B. **Química Geral**. 2. ed. São Paulo: Makron Books, 1994. v. II. 1268 p.

SIMIELLI, M. E. R. e BIASI, M. D.. **Atlas Geográfico Escolar**. 32. ed. São Paulo: Ática, 1999.

SINGH, S. Stability test storage conditions for zones III and IV – some unresolved issues. **Pharmaceutical Technology**: v. 23, 131-141, 1999.

SUGIMOTO I. *et all*. Effects of grinding and drying on the solid-state stability of ampicillin trihydrate, **Chemical Pharmaceutica Bulletin**. v. 32, 4963-4984, 1984.

SUGIMOTO I. *et all*. A new approach to evalueting photo-stability of nifedipine and its derivatives in solution by actinometry. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**. v. 36, 1483-1490, 1998.

TURNER, Z. e ZAHN M. The new stability testing requerimentsfor hot and humid countries. **The Regulatory Affairs Journal**. v. August, 2003, 586-592, 2003.

UNITED States Pharmacopeia. 28. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2005. 3187 p.

VAREJÃO-SILVA, M. A. **Meteorologia e Climatologia**. Brasília: Gráfica e Editora Stilo, 2000. 515 p.

WHO. International Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Annex 5, **WHO Technical Report Series**. 863, 1996.

WHO. Aspects of Quality Assurance. **WHO Drug Information**. v.18, n.2, 113-116, 2004.

WHO. Good Distribution Practices (GDP) for Pharmaceuticals Products. Disponível em < http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS_068Rev2_GDPdraft.pdf>. Acesso em 02.1.2005.

WHO. Guidelines on Stability Testing. **WHO Drug Information**. v.16. n.1. Disponível em <http://www.who.int/druginformation/vol16num1_2002/vlo16-1.pdf>. Acesso em 14.09.2002.

YOSHIOKA, S. e STELLA, V. S. **Stability of Drugs and Dosage Forms**. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000. 268 p.

Anexo 1 - Formulário de Petição 2 (FP2)

Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária Sistema de Informações de Vigilância Sanitária Formulário de Petição – 2 <p style="text-align: right;">Apresentação</p>		A Identificação do documento(Usado do órgão de V.S.)	
B Número do Processo Origem		Protocolo (Dia / Mês / Ano)	Número de apresentações Anexos
01		02	
G Importante As Petições relacionadas aos procedimentos automáticos e sumaríssimo somente serão deferidas caso não dependam do deferimento de petições vinculadas a outros procedimentos (sumário ou especial)			
H Assuntos da Petição (Códigos e Descrição)			
01		02	
03		04	
I Dados do Fabricante			
Fabricante		Número Autorização / Cadastro	
22		23	
Município de Fabricação		U.F. de Fabricação	Código do Município
24		25	
J Dados de Apresentação		28 Destinação do Produto	
Número de Registro		Institucional <input type="checkbox"/> 2 Indust./Profissional <input type="checkbox"/> 3 Comercial <input type="checkbox"/> 4 Restrito a Hospitais	
27			
Tempo de validade			
29		1	Dias ou
		2	Meses
		3	Anos
Nome do Produto			
30			
Complemento do Nome ou Marca		No. Da Apres. na fórmula	
31		32	
Apresentação do Produto			
33			
Forma Física / Farmacêutica			
34			
Restrição de Uso / Venda		Cuidados de Conservação	
35		36	
Acondicionamento / Embalagem Primária		Embalagem Externa	
37		38	
L Termo de Responsabilidade			

Assumimos, civil e criminalmente, inteira responsabilidade pela veracidade das informações aqui apresentadas (inclusive pela descrição dos componentes da fórmula e das apresentações em anexo), bem assim pela Qualidade do Produto (incluindo-se nos casos cabíveis, sua esterilidade e ou apirogenicidade) cujo cadastramento ou registro, ou as modificações deste, tenhamos solicitado através desta petição.

Ass. Responsável Legal
Carimbo com os dados legíveis

Ass. Responsável Técnico
Carimbo com os dados legíveis

M | Uso do órgão de Vigilância Sanitária

Anexo 2

FICHA DE ESTUDO DE ESTABILIDADE ESTUDOS ACELERADOS E DE LONGA DURAÇÃO

Nome do produto:

Princípio ativo:

Forma farmacêutica:

Material de embalagem primário:

Número do lote	Data de Fabricação	Data de Vencimento
...../...../...../...../.....
...../...../...../...../.....
...../...../...../...../.....

Prazo de Validade: ano(s) mês(es)

Tamanho do lote	Tipo de lote (experimental, piloto, produção)
.....
.....
.....

Número de amostras analisadas (por lote)

Condições de armazenamento / estudo

Temperatura°C

Umidade%

Luz Lux

Pressão

Resultados

Os resultados de todos os ensaios realizados devem ser registrados.

- 1 - Químicos
- 2 - Microbiológicos
- 3 - Biológicos
- 4 - Físicos
- 5 - Conclusões

.....
Diretor Técnico da Empresa

.....
Data

Anexo 3

Lista de Assunto de Petição Relacionados a Medicamentos e a Estabilidade Farmacêutica

1. Alteração na Rota de síntese do Fármaco
2. Alteração de Cadastro por supressão de um ou mais Princípios Ativos que resultem em associações ou monofarmaco aprovados ou inéditos no país a partir de associações já registradas
3. Alteração de Embalagem Externa
4. Alteração de Excipiente
5. Alteração de Fabricante do Fármaco
6. Alteração de Fórmula por determinação do Art. 2 da RDC n.º 96, de 08 de novembro de 2000 – Exclusão ou substituição FENILPROPANOLAMINA
7. Alteração de Local de Fabricação
8. Alteração de Local de Fabricação – Produto Importado
9. Alteração de Local de Fabricação / de Fabricante
10. Alteração de Produção do Medicamento
11. Alteração de registro por supressão de um ou mais Princípios ativos que resultem em associação ou monofármaco aprovados ou inéditos no país a partir de associações já registradas
12. Alteração do Prazo de Validade
13. Alteração no Processo de Fabricação do Medicamento
14. Alteração no tamanho do Lote (igual ou acima de 10 vezes)
15. Alteração nos cuidados de Conservação
16. Anuência em Processo de Pesquisa Clínica
17. Inclusão de Fabricante do Fármaco
18. Inclusão de Local de Fabrico
19. Inclusão de Local de Fabrico – Importado
20. Inclusão de nova apresentação comercial
21. Inclusão de nova concentração
22. Inclusão de nova concentração já aprovada no País
23. Inclusão de nova concentração no país
24. Inclusão de nova forma farmacêutica já aprovada no País

25. Inclusão de nova forma farmacêutica no País
26. Inclusão de novo acondicionamento
27. Inclusão de novo acondicionamento fracionável
28. Local alternativo de Produção
29. Modificação de Fórmula (princípio ativo)
30. Modificação de Fórmula por Determinação RDC ANVISA
31. Mudança de equipamentos utilizados
32. Mudanças na área de produção
33. Registro de Acondicionamento Novo no País
34. Registro de Apresentações Associadas (Kits)
35. Registro de Concentração Nova no País
36. Registro de Concentração Nova no País – Importado
37. Registro de Medicamento Genérico
38. Registro de Medicamento Novo
39. Registro de Medicamento Novo – Importado
40. Registro de Medicamento Similar
41. Registro de Medicamento Similar – Importado
42. Registro de Medicamento Similar – Nacional
43. Registro de Medicamento Similar – Solução Parenteral
44. Registro de Monodroga já aprovada em Associação
45. Registro de Monodroga já aprovada em Associação – Produto Importado
46. Registro de Nova Apresentação Comercial
47. Registro de Nova Associação
48. Registro de Nova Associação no País
49. Registro de Nova Associação no País – Produto Importado
50. Registro de Nova Concentração – Importado
51. Registro de Nova Concentração – Nacional
52. Registro de Nova Concentração já aprovada no País
53. Registro Especial de Medicamento Genérico
54. Renovação de Registro de Acondicionamento Novo no País
55. Renovação de Registro de Apresentações Associadas (Kits)
56. Renovação de Registro de Concentração Nova no País
57. Renovação de Registro de Concentração Nova no País – Importado
58. Renovação de Registro de Medicamento Genérico

59. Renovação de Registro de Medicamento Novo
60. Renovação de Registro de Medicamento Novo – Importado
61. Renovação de Registro de Medicamento Similar
62. Renovação de Registro de Medicamento Similar – Importado
63. Renovação de Registro de Medicamento Similar – Nacional
64. Renovação de Registro de Medicamento Similar – Solução Parenteral
65. Renovação de Registro de Monodroga já aprovada em Associação
66. Renovação de Registro de Monodroga já aprovada em Associação – Produto Importado
67. Renovação de Registro de Nova Apresentação Comercial
68. Renovação de Registro de Nova Associação
69. Renovação de Registro de Nova Associação no País
70. Renovação de Registro de Nova Associação no País – Produto Importado
71. Renovação de Registro de Nova Concentração – Importado
72. Renovação de Registro de Nova Concentração – Nacional
73. Renovação de Registro de Nova Concentração já aprovada no País
74. Renovação de Registro Especial de Medicamento Genérico