

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**



## **Guia de Estudos de Estabilidade**

**VIGENTE A PARTIR DE 11/11/2019**

**Início do período de contribuições: 18/11/2019**

**Fim do período de contribuições: 18/05/2020**



## Guia de Estudos de Estabilidade

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.<sup>1</sup>

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no [Portal da Anvisa](#) e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/15455?lang=pt-BR>

As contribuições<sup>2</sup> recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

<sup>1</sup>[Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

<sup>2</sup>A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.


**SUMÁRIO**

I.	ESCOPO .....	5
II.	ESTUDOS DE ESTABILIDADE ACELERADO E DE LONGA DURAÇÃO .....	5
A.	Considerações gerais.....	5
B.	Realização dos estudos .....	6
C.	Teste de perda de peso .....	8
D.	Embalagens impermeáveis.....	10
III.	CONDIÇÕES DO ESTUDO.....	10
IV.	ESPECIFICAÇÕES NO ESTUDO DE ESTABILIDADE .....	12
A.	Especificações no estudo de estabilidade .....	12
B.	Impurezas/Produtos de degradação .....	12
C.	Polimorfismo .....	16
D.	Perfil Cromatográfico .....	19
V.	TESTES REALIZADOS NO ESTUDO DE ESTABILIDADE .....	20
A.	IFA .....	20
B.	Medicamentos .....	20
	Todas as formas farmacêuticas .....	20
	Cremes, pomadas, loções, pastas, géis, soluções e sprays de uso tópico .....	21
	Comprimidos .....	21
	Cápsulas .....	21
	Soluções .....	21
	Suspensões .....	21
	Emulsões.....	21
	Pó para solução ou suspensão.....	22
	Formas farmacêuticas de uso oftálmico ou otológico.....	22
	Formas farmacêuticas injetáveis – Soluções Parenterais de Pequeno Volume .....	22
	Formas farmacêuticas injetáveis – Soluções Parenterais de Grande Volume .....	22
	Aerossóis, dispositivos para inalação e sprays nasais.....	22
	Adesivos transdérmicos.....	22
	Outras formas farmacêuticas .....	22
VI.	MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE .....	22
VII.	ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE .....	23
A.	Considerações teóricas.....	23
B.	Realização do estudo em medicamentos.....	24



C.	Condições do estudo .....	26	
VIII.	ESTUDOS DE ESTABILIDADE PÓS-RECONSTITUIÇÃO E PÓS-DILUIÇÃO .....	26	
IX.	ESTUDOS DE ESTABILIDADE EM USO.....	27	
X.	ESTUDOS DE ESTABILIDADE REDUZIDOS .....	29	
A.	Introdução.....	29	
B.	Agrupamento .....	30	
	Agrupamento por concentração .....	30	
	Agrupamento por tamanho do recipiente e/ou enchimento.....	31	
	Agrupamento por sistema de fechamento.....	32	
	Exemplos.....	32	
C.	Matrização.....	34	
	Matrização por concentração.....	35	
	Matrização por lotes.....	36	
	Matrização por lote e concentração.....	36	
	Matrização por sabores .....	36	
	Matrização por tamanho do recipiente e/ou enchimento e matrização por sistema de fechamento		36
	Matrização por composição do fechamento .....	36	
	Exemplos: .....	36	
XI.	AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE .....	40	
XII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46	



## I. ESCOPO

O objetivo deste guia é explicar o cumprimento da Resolução RDC n.º 318/2019 (doravante chamada simplesmente RESOLUÇÃO), que dispõe sobre a realização dos estudos de estabilidade.

Este guia traz recomendações desta Agência sobre o que se entende como a melhor maneira de cumprir a RESOLUÇÃO. Se técnica e cientificamente embasados, procedimentos diversos dos descritos neste guia podem ser aceitos, desde que mediante o cumprimento dos requisitos da RESOLUÇÃO.

As definições aqui adotadas são as que constam na RESOLUÇÃO.

## II. ESTUDOS DE ESTABILIDADE ACELERADO E DE LONGA DURAÇÃO

### A. Considerações gerais

Conforme descrito na RESOLUÇÃO, o estudo de estabilidade tem o objetivo de fornecer evidências sobre como a qualidade de um IFA ou medicamento varia ao longo do tempo, quando sob a influência de diversos fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz (1).

O estudo de estabilidade acelerado visa selecionar formulações e embalagens adequadas do ponto de vista da estabilidade do produto. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, auxiliam na determinação do prazo de validade e das condições apropriadas de estocagem e transporte.

O estudo de estabilidade, por vários motivos, está intimamente relacionado à eficácia e à segurança do IFA e do medicamento. Entre eles, destacam-se:

- A degradação pode gerar compostos tóxicos que comprometem a segurança do produto (2);
- A degradação, se não controlada, pode resultar em redução de teor ou da potência, de modo a comprometer a eficácia do produto;
- Alterações nas propriedades físico-químicas dos excipientes podem resultar em perfil de liberação do fármaco diferente do desejado, especialmente em medicamentos de liberação controlada, comprometendo a eficácia e a segurança do produto;
- Mudanças ao longo do tempo no estado sólido do fármaco (polimorfismo) podem alterar propriedades físico-químicas do produto e sua velocidade ou quantidade de dissolução, comprometendo sua eficácia e segurança; e
- O crescimento de microrganismos pode ocasionar infecções, principalmente em produtos de administração parenteral, comprometendo a segurança do paciente.

Pelos motivos listados acima, a correta realização de estudos é fundamental para a comprovação de que:

- Um produto a ser registrado tem qualidade, eficácia e segurança;
- Uma alteração pós-registro não compromete a qualidade, a eficácia e a segurança do produto;
- O prazo de validade e as condições apropriadas de armazenamento estabelecidos, reavaliados ou confirmados pelos resultados dos estudos de estabilidade de longa duração estão adequados; e
- As formulações e as embalagens selecionadas para a formulação por meio do estudo de estabilidade acelerado estão adequadas do ponto de vista da estabilidade do produto.



## B. Realização dos estudos

Dada a finalidade do estudo de estabilidade, é necessário realizá-lo em condições ambientais – temperatura e umidade - que simulem, com razoável margem de segurança, aquelas às quais o IFA ou medicamento será exposto ao longo de sua vida útil.

A esse respeito, cumpre esclarecer que, inicialmente, foi proposta divisão do mundo em quatro diferentes zonas climáticas (zonas I-IV), com base em cálculos de temperatura cinética média dos países, observados os dados climáticos então disponíveis. Posteriormente, em virtude da umidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que a então zona climática IV fosse dividida em duas: a zona IVa e a zona IVb. O Brasil, segundo classificação internacionalmente conhecida, foi então classificado na Zona Climática IVb (3). Por este motivo, os medicamentos comercializados no Brasil, nos casos em que for recomendado armazenamento em temperatura ambiente, devem comprovar estabilidade em temperatura média de 30°C e umidade relativa média de 75%.

Dessa maneira, todas as petições que envolvam estudos de estabilidade devem apresentar tanto estudo acelerado como estudo de longa duração, conforme estabelecido pela RESOLUÇÃO e conforme ilustrado nas figuras 1 a 4.

O prazo de reteste provisório a ser concedido para IFA ou o prazo de validade provisório a ser concedido para IFA e medicamento, no momento do registro e nas petições de extensão de linha, será avaliado conforme a Figura 1. Para as alterações pós-registro, o prazo de reteste provisório para IFA ou o prazo de validade provisório para IFA e medicamento será avaliado conforme a Figura 2.

Nos casos de apresentação de documentação insuficiente, não haverá definição de prazo provisório ou análise técnica de petição (Figura 3).

Ressalta-se que o prazo de reteste provisório do IFA ou o prazo de validade provisório do IFA e do medicamento MÁXIMO a ser concedido, conforme estabelecido na RESOLUÇÃO, está limitado à adição de 12 meses. Esse valor, no entanto, pode ser menor, e será determinado de acordo com seção específica deste guia.

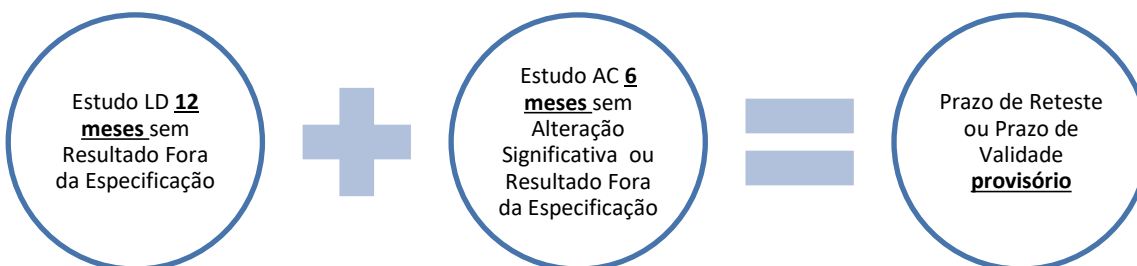


Figura 1 - Procedimento para Concessão do prazo de reteste provisório do IFA ou do prazo de validade provisório do IFA e do medicamento, nos casos de Registro, Inclusão de nova concentração e Inclusão de nova forma farmacêutica. (Para maior detalhamento quanto à determinação do prazo de validade ou reteste, verificar seção XIII deste guia. LD: longa duração; AC: acelerado.)

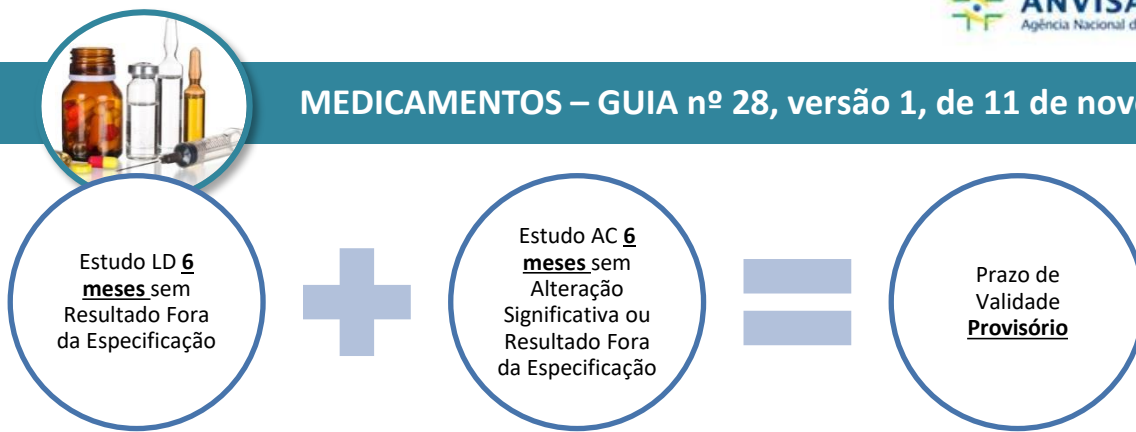


Figura 2 - Procedimento para Concessão do prazo de validade provisório do medicamento, nos casos de alterações pós-registro que necessitem de apresentação de estudo de estabilidade. (Para maior detalhamento sobre determinação do prazo de validade, verificar seção XIII deste guia. LD: longa duração; AC: acelerado.)

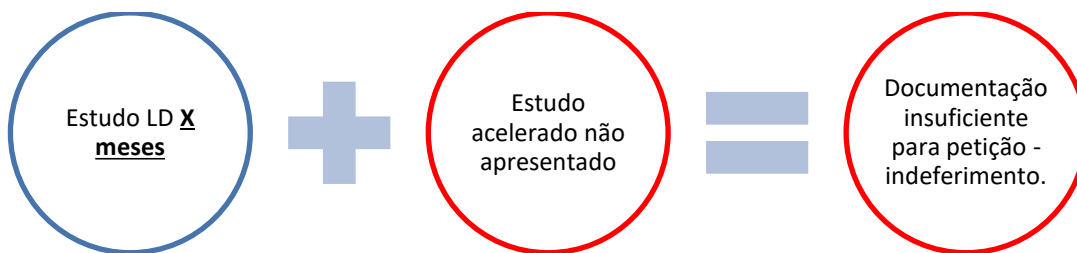


Figura 3 - Procedimento em caso de não apresentação de estudo de estabilidade acelerado. (LD: longa duração; AC: acelerado.)

O prazo de reteste provisório do IFA ou o prazo de validade provisório do IFA e do medicamento também se baseará somente no estudo de longa duração para IFA e medicamentos armazenados a -20°C, já que não há previsão de estudo acelerado para esta condição de armazenamento.

O prazo de reteste definitivo do IFA ou o prazo de validade definitivo do IFA e do medicamento somente será concedido após apresentação dos estudos acelerados e de longa duração finalizados, observada a quantidade de lotes prevista em norma que dispõe sobre registro ou mudanças pós-registro, conforme o caso. Para medicamento, estes estudos devem ser protocolizados em HMP, após o deferimento da petição com prazo de validade provisório. Para IFA, devem ser enviados em aditamento posteriormente ao registro.

Os estudos de estabilidade para IFA e medicamentos podem ser realizados fora do país, desde que cumpram com o estabelecido na RESOLUÇÃO.

Conforme a RESOLUÇÃO, qualquer resultado fora da especificação em produto já registrado deve ser imediatamente informado à ANVISA após investigação preliminar. É responsabilidade da empresa proceder o mais rápido possível à redução do prazo de validade ou a qualquer medida cautelar ou corretiva necessária. No caso de redução do prazo da validade, deve-se considerar a norma específica de alterações pós-registro.

Para medicamentos, o estudo de estabilidade deve ser realizado nas condições definidas na RESOLUÇÃO para estudo acelerado e de longa duração, com o produto em sua embalagem primária (sem envoltório intermediário, embalagem secundária ou caixa de transporte). Qualquer estudo realizado fora das condições previstas na RESOLUÇÃO, em outras embalagens ou sem embalagem, por exemplo, pode ser enviado à ANVISA a título de informação de estabilidade adicional, mas por si só não é suficiente para o cumprimento da RESOLUÇÃO. Casos excepcionais podem ser discutidos se devidamente justificados.

A quantidade de lotes a ser selecionada para condução dos Estudos de Estabilidade corresponde àquela determinada em norma que dispõe sobre registro ou mudanças pós-registro, conforme o caso.



Para medicamentos, quando forem solicitados 3 lotes, prefere-se que possuam o mesmo tamanho. Porém, será permitido, desde que devidamente justificado, que um deles tenha tamanho inferior à escala piloto. Tal justificativa deve incluir a formulação, o processo produtivo, as características do produto que são independentes do tamanho do lote, e a embalagem. O IFA deve ter a mesma qualidade daquele utilizado para os lotes de maior escala. O lote de menor escala deve ser produzido em equipamentos com mesmo princípio de funcionamento que os lotes maiores, para que seja representativo do processo produtivo, incluindo a etapa de embalagem. Uma mistura de pós realizada em saco plástico, por exemplo, não é representativa da mistura de pós realizada em equipamento industrial. Ademais, quando a norma solicitar mais de 1 (um) lote, recomenda-se que cada lote do produto acabado utilize 1 (um) lote diferente do IFA do mesmo fabricante (4; 5; 6).

Os Estudos de Estabilidade devem ser realizados para cada concentração, para cada volume, em cada tamanho de embalagem e em cada acondicionamento, inclusive considerando o volume e tamanho de amostras grátis, quando forem diferentes do registrado/que se pretende registrar e suas características impactarem em diferença de estabilidade do produto. Naturalmente, nesse caso e em todos os outros, pode ser verificada a aplicabilidade de estudos de estabilidade reduzidos.

### C. Teste de perda de peso

Diferente dos outros medicamentos, para os produtos de base aquosa armazenados em embalagens semipermeáveis, a RESOLUÇÃO requisita que o estudo de longa duração seja em umidade 35%, e o estudo acelerado, em umidade 25%. Este requisito está em linha com recomendações da OMS (7).

Nesses casos, considera-se que a maior umidade não é o caso mais crítico, pois o produto estará exposto à ação da água independente da umidade relativa.

Uma alternativa, para os casos em que o estudo não tenha sido realizado nas condições determinadas na RESOLUÇÃO, é a correção do resultado do teste de perda de peso. Existe um procedimento bem definido para esta correção, que é a multiplicação do resultado de perda de peso OBTIDO por um fator de correção, conforme a equação (7):

$$Pr = Po \times \frac{100 - Ur}{100 - Uv}, \text{ onde:}$$

Pr é a perda de peso real, a ser considerada como resultado

Po é a perda de peso obtida diretamente no teste

Ur é a umidade relativa de REFERÊNCIA, aquela prevista na RESOLUÇÃO

Uv é a umidade relativa VERDADEIRA, aquela na qual o estudo foi realizado.

O cálculo descrito acima pode ser utilizado sempre que necessário para produtos de base aquosa, sempre que o estudo for realizado em umidade diferente da prevista para este tipo de produto na RESOLUÇÃO. Assim, por exemplo, tem-se como resultado da equação que se o estudo ACELERADO foi realizado em umidade de 75%, considerando-se que a umidade de referência é 25%, o valor de perda de peso deve ser multiplicado por 3. Da mesma forma, se o estudo DE LONGA DURAÇÃO foi realizado com umidade de 75%, considerando que a umidade de referência é 35%, o valor de perda de peso deve ser multiplicado por 2,6.

Este cálculo só é aplicável para estudos realizados com umidades relativas diferentes das preconizadas, observada a mesma temperatura. Ou seja, a temperatura do estudo necessariamente obedecerá ao disposto na RESOLUÇÃO.





Para realização do teste de perda de peso, recomenda-se que sejam incubadas na câmara de estabilidade embalagens cheias (contendo o medicamento de base aquosa, n=6) e embalagens vazias (n=6). As embalagens cheias e vazias devem ser identificadas e mantidas na câmara climática durante todo o tempo do estudo e pesadas individualmente em cada um dos tempos em que o teste for realizado, tomando-se o cuidado de deixar que as embalagens atinjam a temperatura ambiente antes da pesagem. É importante manter frascos vazios nas mesmas condições dos frascos cheios para também avaliar a possível absorção de umidade pela embalagem primária.

Para avaliação da perda de peso, deve-se determinar a diferença entre o peso de cada embalagem cheia e o peso médio das embalagens vazias, em cada tempo do estudo. O resultado de perda de peso individual das embalagens cheias, a ser calculado em relação ao peso inicial, a média e o desvio-padrão da perda de peso devem ser determinados, conforme equações abaixo:

$$PP_{ind} = \frac{[(C_i - \bar{V}_i) - (C_f - \bar{V}_f)] \times 100}{C_i - \bar{V}_i}$$

$$\overline{PP} = \frac{\sum PP_{ind}}{n}$$

Onde:

$PP_{ind}$  = perda de peso individual

$C_i$  = Peso inicial do frasco cheio

$\bar{V}_i$  = Peso médio inicial dos frascos cheios

$C_f$  = Peso final do frasco cheio

$\bar{V}_f$  = Peso médio final dos frascos vazios

$\overline{PP}$  = Perda de peso média

$n$  = número de frascos cheios utilizados no estudo.

Conforme o Capítulo 6.2.3.3 da Farmacopeia Brasileira (RECIPIENTES DE DOSE MÚLTIPLA E DE DOSE UNITÁRIA PARA LÍQUIDOS), recipientes de dose unitária para líquidos cumprem com os requisitos de um recipiente firmemente vedado se o peso médio em perda de peso de água for inferior ou igual a 2,5% (p/p) por ano e 5% ao final de 2 anos. É importante notar que este requisito aplica-se apenas para demonstrar a vedação do recipiente. Entretanto, para um estudo de estabilidade, é necessário considerar que:

- O recipiente a ser submetido a estudo de estabilidade estará necessariamente vedado;
- O teste ao qual este capítulo da Farmacopeia Brasileira se refere é realizado com água, o que se entende ser um composto mais crítico que qualquer produto de base aquosa quanto a perda de peso.

Portanto, com base no capítulo 6.2.3.3 da Farmacopeia Brasileira, considera-se aceitável perda de peso real de até 5,0% no final do prazo de validade, sendo sugerido que a perda de peso não seja superior a 2,5% ao ano. Especificações diversas precisam de base técnico-científica, capaz de demonstrar inclusive que a embalagem cumpre com o requisito deste teste da Farmacopeia.



O modelo de protocolo de perda de peso apresentado anteriormente pode ser utilizado também para determinação de perda de solventes em compostos de base volátil. Nestes casos específicos, quando a base volátil envolver mistura de solventes e água (solução hidroalcoólica, por exemplo), as condições de umidade do estudo devem ser estabelecidas para produtos de base aquosa. Já nos casos em que a base volátil não contiver água (solução etéreo-alcoólica, por exemplo), as condições de umidade devem ser determinadas para zona IVb (75% U.R.), sem que a equação de conversão de perda de peso seja aplicada.

#### **D. Embalagens impermeáveis**

É função da embalagem primária a proteção do medicamento contra fatores extrínsecos que podem afetar sua estabilidade, como a umidade.

A embalagem é composta não somente do material de embalagem, mas da selagem e, em alguns casos, de tampa.

A umidade pode penetrar no interior de uma embalagem passando diretamente através do material de embalagem ou da tampa (por exemplo, polietileno de baixa densidade) ou por difusão através da selagem. Embalagens de plástico são susceptíveis às duas rotas. Quanto às embalagens de vidro e de metal, embora estes materiais sejam relativamente impermeáveis, a impermeabilidade da embalagem como um todo também depende da eficiência da selagem e do material da tampa.

Portanto, não é possível assegurar impermeabilidade da embalagem somente pelo fato de o material de embalagem utilizado ser impermeável. Para sustentar tal afirmação, é necessária comprovação experimental da total impermeabilidade da embalagem, com material das mesmas especificações e com o mesmo procedimento de selagem. Tal comprovação envolve a realização de teste de permeabilidade à umidade e obtenção de resultado nulo.

Nos estudos de estabilidade de produtos cujas embalagens são comprovadamente impermeáveis, são irrelevantes:

- A condição de umidade relativa em que foi realizado o estudo de estabilidade;
- O ensaio de perda de peso.

Nos casos em que não houver comprovação da impermeabilidade da embalagem, os fatores referidos anteriormente são relevantes, e estudos que não os levem em consideração estão em desacordo com a RESOLUÇÃO.

Estão isentas de apresentação do estudo de permeabilidade ampolas de vidro obtidas pelo processo de selagem por calor.

### **III. ESTUDOS DE ESTABILIDADE ESPECÍFICOS**

Os estudos de estabilidade são realizados para assegurar a qualidade, segurança e eficácia do IFA e do medicamento dentro de determinado intervalo de tempo. Para obtenção de dados mais robustos, que suportem mudanças sazonais ou na cadeia de transporte, é importante realizar estudos adicionais, que simulem excursões de temperatura. Principalmente para produtos mais sensíveis, que podem perder a eficácia e segurança a depender da condição e período de exposição fora do intervalo testado e permitido.

É recomendável que a influência do congelamento seja avaliada para IFA e medicamentos armazenados sob refrigeração, ou então que exista clara orientação no rótulo para que o produto não seja congelado. O estudo adicional é importante para verificar se o congelamento pode ter influência sobre atributos de qualidade que tenham impacto potencial na eficácia e segurança. Caso o congelamento tenha impacto negativo em algum dos atributos, deve ser incluído no rótulo alerta para que o produto não seja congelado.



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

É previsto pela RESOLUÇÃO que o efeito de pequenos intervalos de permanência do IFA ou medicamento armazenados de -25 °C a -15 °C fora das Condições de Armazenamento seja avaliado. O estudo é importante para avaliar os efeitos da temperatura durante a manipulação, expedição e transporte. Podem ser feitos ciclos de congelamento-descongelamento, por exemplo: 3 ciclos de temperatura, em que cada ciclo inclua exposição do produto a -10°C a -20°C por 4 dias e a 30°C por 3 dias. Após a exposição, o produto deve ser avaliado (8).

Para medicamento semissólido, é importante avaliar a necessidade de se realizar estudo adicional sobre a influência de ciclos de temperaturas altas e baixas em sua eficácia, segurança e qualidade. Os ciclos térmicos devem ser projetados para simular diferenças de temperatura que possam ocorrer durante a utilização do produto, por exemplo: 3 ciclos de temperatura, em que cada ciclo inclua exposição do produto a 40°C por 4 dias e a 15°C por 3 dias. Após a exposição, o produto deve ser avaliado. Caso os ciclos de temperatura tenham impacto negativo em algum dos atributos mencionados, deve ser incluído alerta para que o produto não seja exposto a grandes variações de temperatura.

O estudo de estabilidade do produto intermediário ou granel pode ser realizado para determinar o seu prazo de armazenamento sem comprometimento do prazo de validade do produto terminado.

Adicionalmente, é interessante iniciar o estudo de estabilidade de longa duração do produto após a excursão de temperatura e umidade. Caso seja detectada alguma sensibilidade específica, esta deve ser indicada na bula e rotulagem.

### IV. ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE ACOMPANHAMENTO

Para monitoramento do prazo de reteste do IFA ou do prazo de validade do IFA e do medicamento, são realizados os estudos de estabilidade de acompanhamento.

Para seleção dos lotes que serão utilizados no Estudo de Estabilidade de Acompanhamento de medicamentos, é importante considerar o lote que demande maior período de tempo para a conclusão de sua fabricação. Ou seja, devem ser selecionados lotes com maior tempo de estocagem do intermediário ou granel para verificar se há impacto no prazo de validade determinado para o produto terminado.

Também é importante selecionar o produto que representar o pior caso para realização de Estudo de Estabilidade de Acompanhamento nas seguintes situações, por exemplo: entre medicamentos com diferentes concentrações, mesma composição qualitativa e mesma relação fármaco/excipientes; entre medicamentos dinamizados enquadrados como formas farmacêuticas comparadas; e entre medicamentos líquidos com a mesma concentração e diferentes volumes. A seleção do pior caso deve ser tecnicamente justificada pela empresa, já que o pior caso irá variar de acordo com o produto em avaliação.

### V. CONDIÇÕES DO ESTUDO

É previsto na RESOLUÇÃO que o impacto da composição da embalagem e de seu sistema de fechamento seja avaliado durante o estudo de estabilidade.

Para avaliação do sistema de fechamento, as amostras devem ser posicionadas na câmara de maneira que pelo menos parte delas tenha contato com o sistema de fechamento. Naturalmente, esta necessidade não se aplica a embalagens que não tenham sistema de fechamento bem definido, como blísteres.



Recomenda-se, como procedimento padrão, que metade das amostras seja acondicionada sem contato com o sistema de fechamento e que a outra metade tenha este contato, para cada tempo de análise. Para aquelas amostras posicionadas de maneira que o produto tenha contato com o sistema de fechamento, recomendam-se as posições **invertida** ou **horizontal**.

Antes de utilizar a posição invertida, recomenda-se que seja verificada a possibilidade de vazamento das amostras nas condições da câmara. Muitas vezes, embora não haja vazamento em temperatura ambiente controlada, na temperatura da câmara (principalmente a de 40°C) é possível haver aumento de pressão interna do frasco, com consequente vazamento.

Para que seja possível rastrear a posição que determinada amostra estava na câmara, sugere-se a identificação individual de cada frasco, sendo a informação posteriormente registrada nos dados brutos de análise da amostra.

Os componentes lixiviáveis da embalagem devem ser avaliados durante o estudo de estabilidade, a depender da embalagem utilizada, forma farmacêutica e via de administração. Recomenda-se consultar os capítulos específicos sobre extraíveis e lixiviáveis da Farmacopeia Americana ou outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa.

## VI. ESPECIFICAÇÕES NO ESTUDO DE ESTABILIDADE

O termo “especificações” é definido como o conjunto de testes físicos, químicos e microbiológicos, referenciados em procedimentos analíticos, bem como critérios de aceitação, propostos como limites ou faixas, que devem ser cumpridos para assegurar qualidade adequada do IFA ou medicamento durante todo o prazo de reteste do IFA ou prazo de validade do IFA e do medicamento.

As especificações são, portanto, o conjunto de critérios com os quais determinado IFA ou medicamento deve cumprir, a fim de que seja considerado adequado ao uso, estando então tal conjunto diretamente relacionado à eficácia, segurança e qualidade do IFA ou medicamento. É importante que haja justificativa técnica para todos os critérios adotados nas especificações.

### A. Especificações no estudo de estabilidade

Em medicamentos, pode ser necessário o estabelecimento de critérios de aceitação mais rígidos na liberação (principalmente de teor e produtos de degradação), a fim de que o produto cumpra com os critérios de aceitação ao longo de todo o seu prazo de validade. Nesse sentido, em alguns casos, é aceitável, ou mesmo esperado, que as especificações de liberação sejam mais restritivas que as de estabilidade.

Ressalta-se, porém, que mesmo as especificações menos restritivas (ou seja, as de estabilidade) devem cumprir com os parâmetros mínimos necessários para que não haja comprometimento da eficácia e da segurança do produto.

No caso de especificações definidas em normas (como a RDC 53/2015, conforme próximo item), ou ainda especificações farmacopeicas, as especificações de liberação podem ser mais restritivas que as previstas, a fim de que se assegure que o produto esteja adequado durante todo o seu prazo de validade.

É fundamental notar a importância da análise de tendência na definição das especificações de liberação.

### B. Impurezas/Produtos de degradação

Para produtos de degradação em medicamentos novos, similares e genéricos, recomenda-se que as especificações sejam baseadas nos limites preconizados em Resolução específica que trata sobre o tema, como segue:



- Impurezas desconhecidas: limite de especificação = limite de identificação;
- Impurezas conhecidas: limite de especificação = limite de qualificação; e
- Impurezas específicas que tenham sido qualificadas (nos termos da referida Resolução) podem ter especificação acima do limite de qualificação.

Pode ser necessário um limite menor em casos específicos, quando preconizado em literatura (por exemplo, monografias farmacopeicas), devido ao risco reconhecido de alguma impureza.

Para impurezas totais, recomenda-se que a especificação seja estabelecida mediante consideração dos limites individuais de impurezas e do número de impurezas esperadas, considerando preferencialmente estudo de estabilidade já realizado ou, caso não disponível, o estudo do perfil de degradação.

Para os demais medicamentos, os limites de especificação dos produtos de degradação devem ser definidos com base nas referências farmacopeicas ou com base na qualificação realizada, quando se tratar de produtos de degradação que podem impactar na eficácia e na segurança do medicamento.

A análise dos produtos de degradação gerados nos estudos de degradação forçada pode ser utilizada para o estabelecimento da rota de degradação e o desenvolvimento de validação dos métodos analíticos.

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

Para os medicamentos específicos e de notificação simplificada, a empresa deverá verificar se há monografia para o produto acabado ou para o IFA e, quando houver produtos de degradação listados nas monografias farmacopeicas, estes devem ser quantificados nos estudos de estabilidade, ainda que a empresa não adote os métodos farmacopeicos para controle de qualidade do medicamento.

Para medicamentos específicos e de notificação simplificada que não possuem monografia farmacopeica ou que não possuem substâncias relacionadas listadas na monografia, durante a validação de metodologia analítica, devem ser conduzidos estudos de degradação forçada que comprovem que o método utilizado na estabilidade é seletivo. Se o método for comprovadamente seletivo e a variação de teor de ativo na estabilidade não for elevada (inferior aos limites estabelecidos na precisão intermediária do método analítico), nenhum teste adicional é necessário. Nos casos em que houver variação de teor do IFA superior à variação da precisão intermediária, a empresa deverá apresentar dados de literatura com a identificação das principais rotas e dos principais produtos de degradação do IFA.

Se o produto de degradação identificado na literatura não tiver toxicidade relevante, a empresa deverá apresentar justificativa técnica correlacionando o teor de ativo obtido ao final do estudo de estabilidade e a eficácia do medicamento e, em sendo comprovado que o teor de ativo ao final do estudo de estabilidade ainda é elevado o suficiente para manter a eficácia do medicamento, nenhum teste adicional é necessário. Nos casos em que não houver nenhum dado de literatura sobre a degradação do IFA e nos casos em que os dados da literatura indicarem que os produtos de degradação são tóxicos, a empresa deverá qualificar o(s) produto(s) de degradação, estabelecer os limites aceitáveis e dosar o(s) produto(s) de degradação nos estudos de estabilidade subsequentes. Nos casos em que nenhum dado de literatura estiver disponível, será necessário identificar e qualificar o produto de degradação.

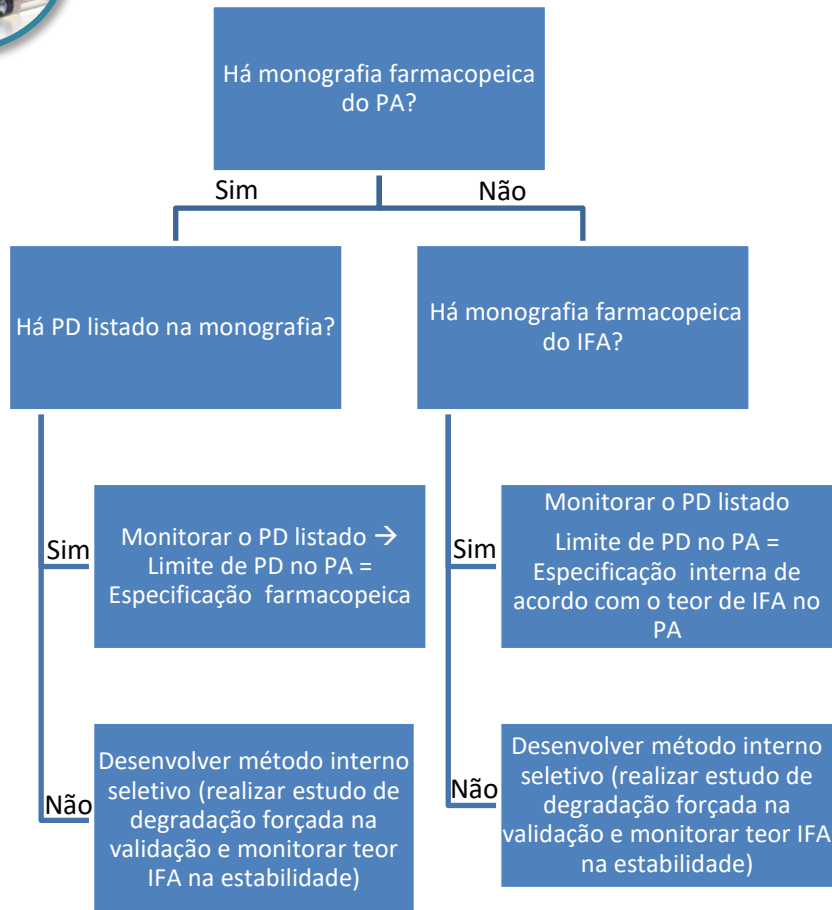


Figura 4 - Fluxogramas para avaliação de produtos de degradação em medicamentos específicos e de notificação simplificada (seguir os dois fluxogramas). Legenda: IFA – insumo farmacêutico ativo; IFAV – insumo farmacêutico ativo vegetal; PD – produto de degradação.

Para os medicamentos contendo IFAV (específicos, fitoterápicos, dinamizados contendo tintura-mãe em concentração igual ou superior a 1/10000), quando houver produtos de degradação listados na monografia farmacopeia para o IFAV ou para o produto final, estes devem ser quantificados nos estudos de estabilidade, ainda que a empresa não adote os métodos da farmacopeia para fins de controle de qualidade do medicamento.

Quando a monografia farmacopeica se referir ao produto final, o limite a ser estabelecido deve ser o fixado na monografia farmacopeica. Nos casos em que o produto de degradação estiver listado na monografia do IFAV, a especificação para o produto final deve ser estabelecida pela empresa e o racional para definição da especificação deve ser apresentado, considerando-se a quantidade de IFAV adicionada ao medicamento. Se houver limites diferentes fixados em monografias diferentes, o valor mais crítico deve ser adotado.

Nos casos em que não houver monografia farmacopeica nem para o produto acabado nem para o IFAV, a empresa deverá verificar na literatura se há relatos de produtos de degradação descritos para a espécie, e, não encontrando este dado na literatura, deve verificar também a informação para o gênero e família da espécie vegetal que está sendo utilizada para obtenção do medicamento. Aqueles produtos descritos como tóxicos devem ser monitorados nos estudos de estabilidade. As especificações, neste caso, devem ser definidas com base nos dados de toxicidade disponíveis para a substância, ou classe de substâncias, que está sendo monitorada.



Nos casos em que não houver nenhum dado de literatura sobre a espécie, gênero ou a família do IFAV que está sendo utilizado, a empresa deverá realizar investigação sobre os constituintes fitoquímicos presentes no IFAV utilizado e verificar a presença de compostos possivelmente tóxicos, conforme dados prévios de literatura. Sendo encontrados compostos tóxicos, devem ser monitorados na estabilidade do medicamento.

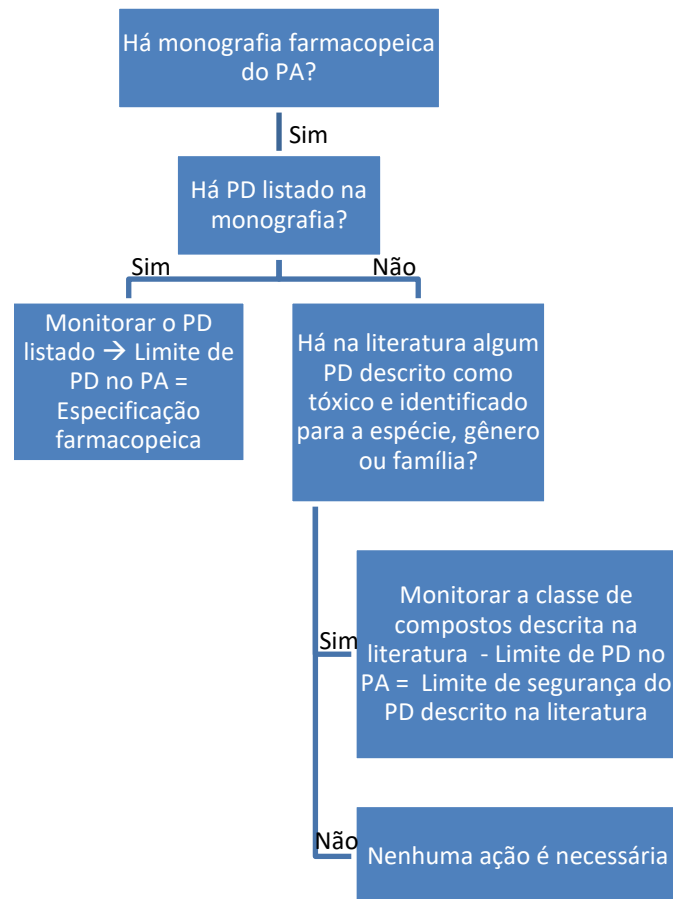


Figura 5-A - Fluxograma para avaliação de produtos de degradação em medicamentos contendo IFAV.

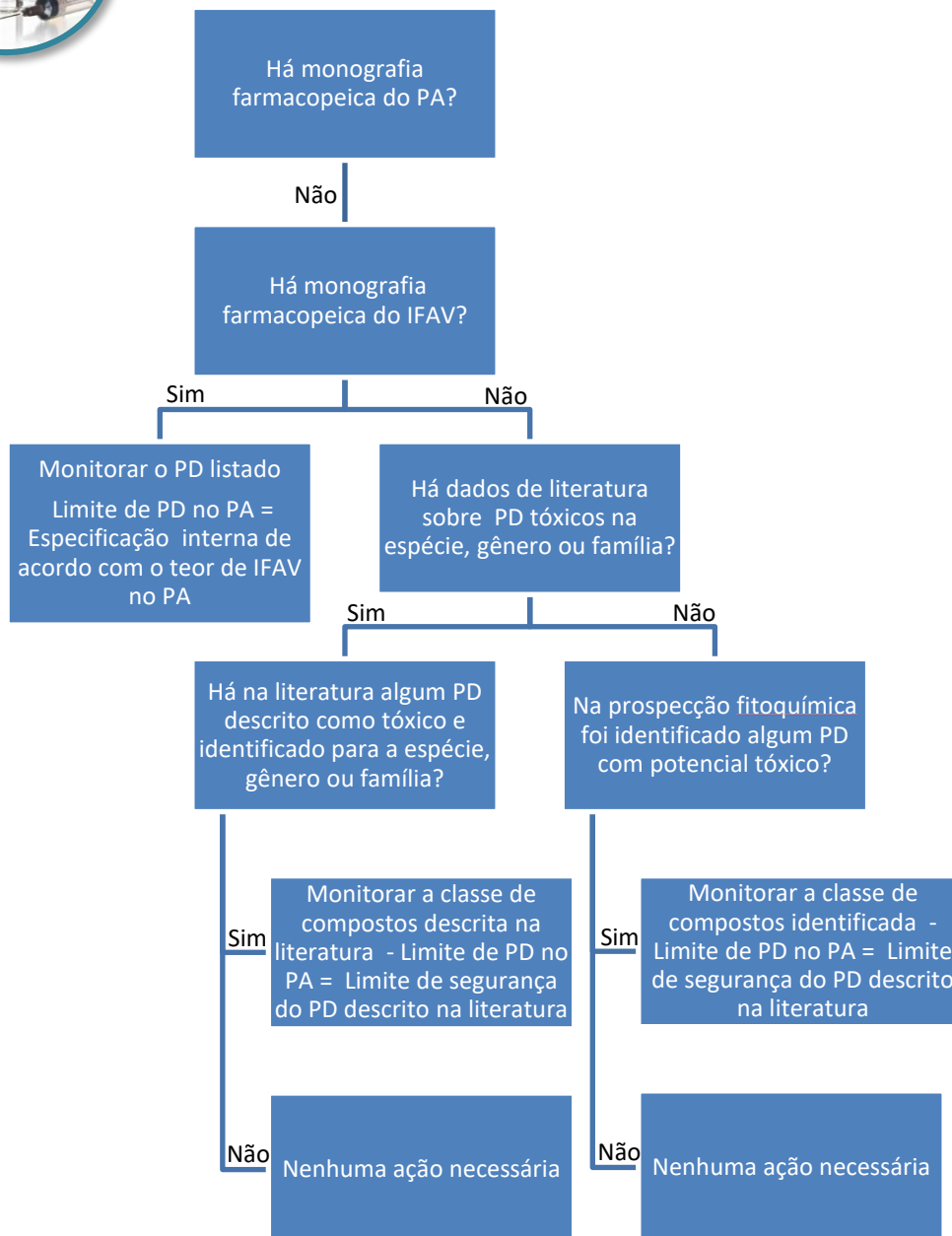


Figura 6-B - Fluxograma para avaliação de produtos de degradação em medicamentos contendo IFAV (continuação).

### C. Polimorfismo

No contexto deste Guia, o termo “polimorfismo” se refere a diferentes arranjos ou conformações do retículo cristalino (polimorfismo, propriamente dito), bem como arranjos desordenados que não possuem um retículo cristalino definido (amorfismo) e “solvatos” ou formas cristalinas que contenham solventes em seu retículo cristalino (pseudopolimorfismo).

Para IFA em estado sólido e medicamentos que contenham IFA em estado sólido, é importante avaliar durante o estudo de estabilidade se ocorre conversão em diferentes polimorfos durante o processo de fabricação e durante o prazo de validade do produto e qual o impacto em sua qualidade.

Em alguns casos, diferentes formas cristalinas de um mesmo princípio ativo podem ter distintas propriedades, e podem, assim, afetar a qualidade ou o desempenho do medicamento (9; 10).





Nos casos em que a diferença entre as formas cristalinas tem impacto potencial no desempenho do produto, é importante monitorar possíveis interconversões durante o prazo de validade do produto, por meio de técnicas capazes de discriminar formas cristalinas diferentes, tais como procedimentos de análise térmica (DSC, TGA, DTA), difração de raios-X (XRD), infravermelho (IR) no estado sólido, entre outras.

Recomenda-se que seja seguida a árvore de decisão descrita na Figura 7, na Figura 8 e na Figura 9, para que a qualidade e o desempenho do produto sejam devidamente comprovados (11).

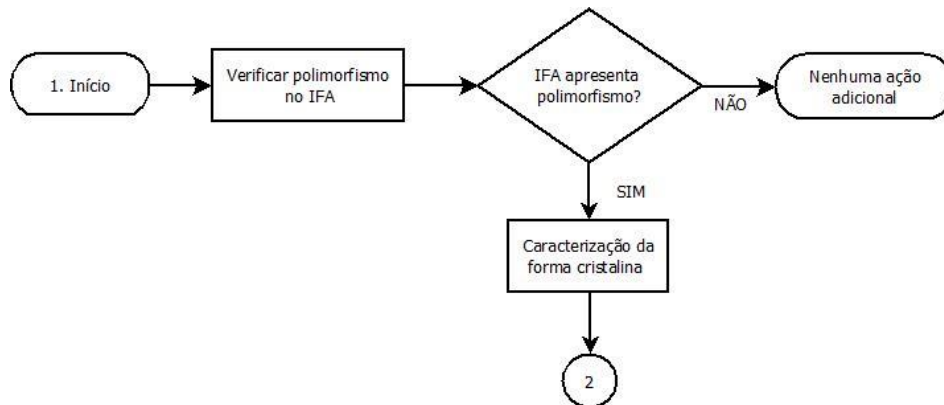


Figura 7 - Primeira etapa da decisão de monitoramento de polimorfismo na estabilidade.

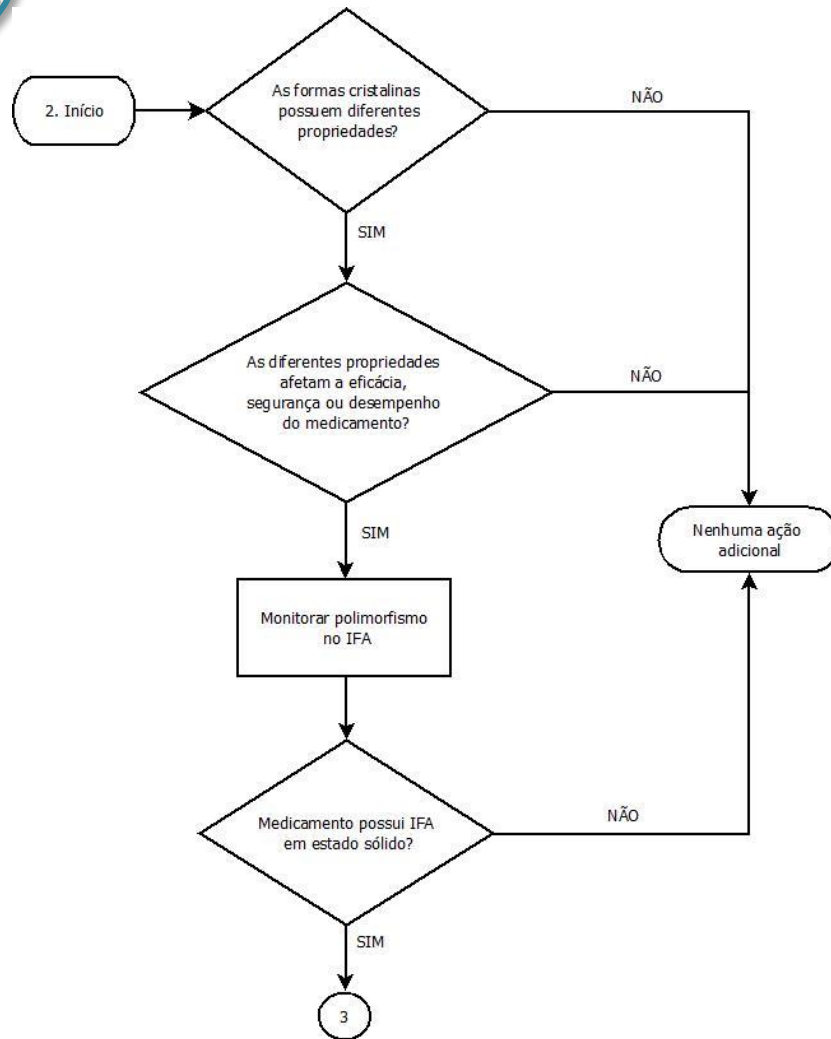


Figura 8- Segunda etapa da decisão de monitoramento de polimorfismo na estabilidade.

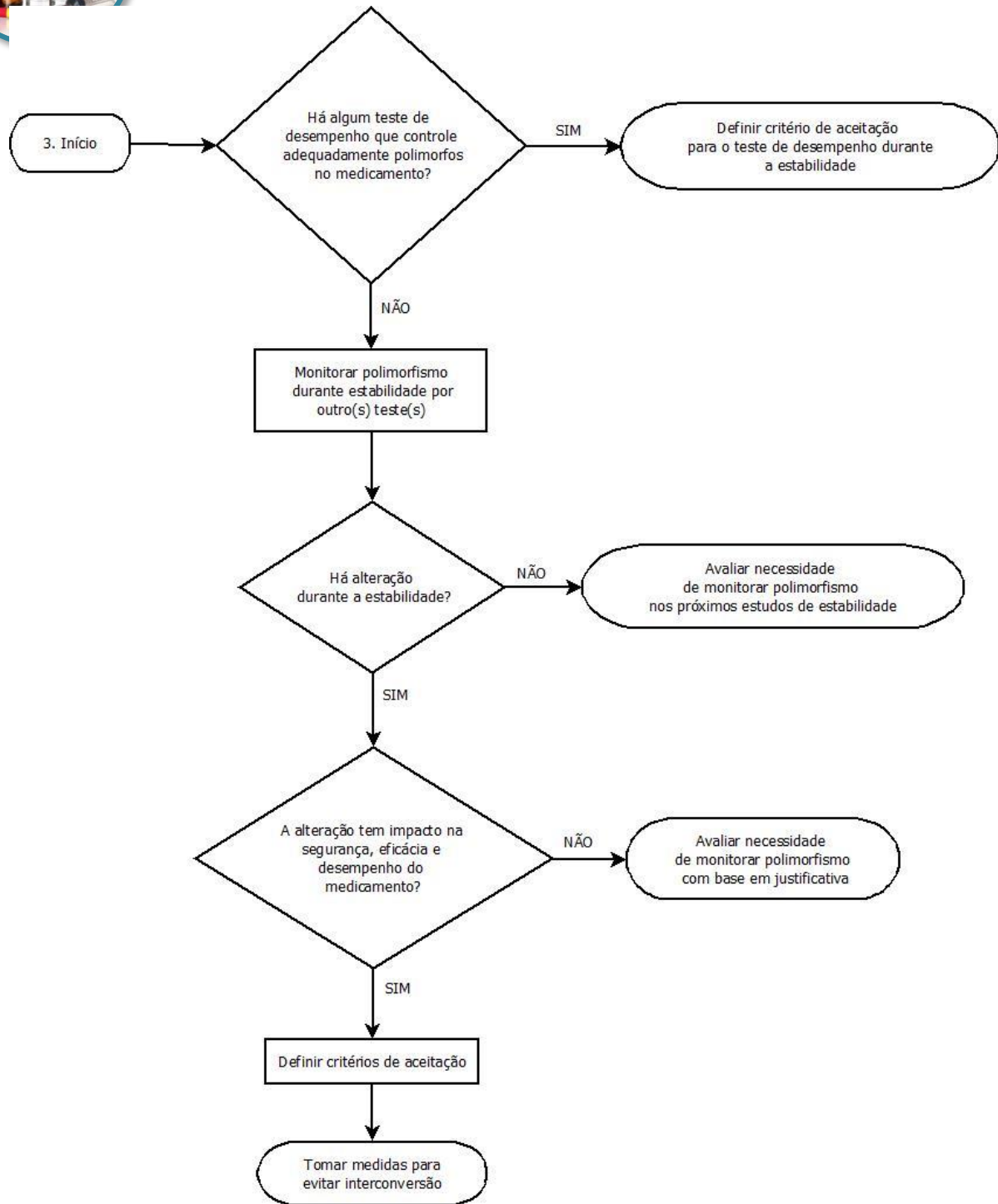


Figura 9 - Terceira etapa da decisão de monitoramento de polimorfismo na estabilidade. Aplicável somente para formas farmacêuticas que tenham princípio ativo em estado sólido (por exemplo: comprimidos e suspensões).

#### D. Perfil Cromatográfico

Para medicamentos contendo IFAs vegetais e opoterápicos, a RESOLUÇÃO prevê, como alterações significativas, variações significativas no perfil cromatográfico.

Para perfis cromatográficos obtidos por métodos instrumentais (HPLC/UV, LC/MS, etc.), os picos considerados relevantes para controle de qualidade do produto acabado devem ser previamente informados no desenvolvimento do método analítico, acompanhado de justificativa para a sua escolha, no protocolo do estudo de estabilidade. Os critérios de



aceitação devem ser previamente definidos e devem incluir descrição detalhada do perfil cromatográfico esperado. Os critérios de adequabilidade do sistema devem ser atendidos, principalmente a resolução entre os picos e o fator de cauda.

Os perfis cromatográficos devem ser avaliados criticamente por meio de:

- Sobreposição dos perfis cromatográficos obtidos ao longo do estudo de estabilidade. Cada perfil deve estar devidamente identificado; e
- Comparação dos perfis espectrais dos principais picos que tenham sido definidos previamente no desenvolvimento do método analítico com os obtidos em cada tempo do estudo.

Para perfis cromatográficos obtidos por métodos não instrumentais (Cromatografia em Camada Delgada, por exemplo), os critérios de aceitação devem ser definidos previamente incluindo descrição detalhada do perfil cromatográfico esperado. Uma avaliação crítica comparativa do perfil obtido deve ser realizada em relação ao do perfil obtido no tempo inicial, devendo, em todos os tempos, ser cumprida a especificação definida.

## **VII. TESTES REALIZADOS NO ESTUDO DE ESTABILIDADE (12)**

### **A. IFA**

São necessários os testes de aspecto, teor e impurezas relacionadas. Já que algumas impurezas relacionadas podem só ser identificadas como produtos de degradação com base nos estudos de estabilidade, todas as impurezas especificadas devem ser monitoradas nos estudos de estabilidade do IFA. Outros atributos de qualidade do IFA que podem ser suscetíveis a mudanças também devem ser avaliados, se aplicável (por exemplo, tamanho de partícula, polimorfismo e/ou pureza enantiomérica, quando relevante).

Quando não forem testados os limites microbianos no IFA, solicita-se justificativa técnica para a ausência deste teste.

### **B. Medicamentos**

#### **Todas as formas farmacêuticas**

Para todas as formas farmacêuticas, geralmente são necessários os testes de aspecto, teor e produtos de degradação, bem como a quantificação de antioxidantes e conservantes se estes estiverem presentes.

O teste de teor não se aplica a medicamentos dinamizados que contenham todos os IFA em diluição igual ou superior a 1 (uma) parte em 10.000 (dez mil) partes de veículo. Caso o medicamento dinamizado possua um ou mais IFA em diluição inferior a 1 (uma) parte em 10.000 (dez mil) partes do veículo, o teste de teor desses IFA deve ser realizado.

É esperado que os ensaios microbiológicos sejam realizados em todas as formas farmacêuticas, principalmente em embalagens multidoses e em produtos estéreis. Além disso, testes de eficácia de conservantes devem ser realizados, se o produto contiver conservantes.

Na maioria dos casos, testes de endotoxinas ou pirogênios não precisam ser repetidos durante a estabilidade, mas é imprescindível que seja demonstrada a esterilidade do produto e a ausência desses contaminantes na liberação do lote.

A perda de peso deve ser avaliada para todas as embalagens que não são comprovadamente impermeáveis, conforme descrito anteriormente neste Guia. É importante que a perda de peso seja avaliada também em líquidos que não são de base aquosa. Porém, nesse caso, a correção pela umidade demonstrada neste Guia não se aplica.

Se a pureza enantiomérica for importante para a eficácia e segurança do medicamento, deve ser comprovado que não ocorre racemização durante o estudo de estabilidade.



A forma cristalina do IFA no medicamento deve ser avaliada durante o estudo de estabilidade sempre que for verificado que o polimorfismo tem impacto na eficácia e na segurança do medicamento, conforme discutido anteriormente.

Para medicamentos que contenham IFA vegetais e opoterápicos, também deverá ser realizada a avaliação do perfil cromatográfico.

Para fitoterápicos, medicamentos específicos, dinamizados, radiofármacos e de notificação simplificada, a quantificação dos produtos de degradação nos estudos de estabilidade deve ser realizada quando:

- Estes forem citados em monografias presentes em compêndios oficiais; ou
- Houver produtos de degradação que apresentem relevante toxicidade ou que possam gerar ineficácia terapêutica.

Ainda, para medicamentos contendo IFA vegetal e opoterápicos, será requerido o teste de dissolução quando disposto em monografia de compêndio específico.

Além desses testes que se aplicam a todas as formas farmacêuticas em todas as vias de administração, são recomendados testes específicos para cada forma farmacêutica, a seguir:

#### **Cremes, pomadas, loções, pastas, géis, soluções e sprays de uso tópico**

Limpidez (no caso de soluções), homogeneidade, pH, suspensibilidade (para loções), consistência, viscosidade e distribuição de tamanho de partícula (para suspensões).

Ainda, no caso de sprays, avaliar pressão, peso líquido dispersado, taxa de liberação, padrão do spray, conteúdo de água (exceto soluções aquosas) e distribuição de tamanho de partículas (para suspensões).

#### **Comprimidos**

Dissolução, desintegração, umidade, dureza e friabilidade. No caso de comprimidos dispersíveis, recomenda-se uma especificação de não mais que três minutos para a desintegração e, também, é necessário testar o grau de dispersão.

#### **Cápsulas**

- Cápsulas gelatinosas duras: resistência da cápsula, desintegração, dissolução e umidade;
- Cápsulas gelatinosas moles: dissolução, desintegração, pH, teste de vazamento e formação de película.

#### **Soluções**

Formação de precipitado, limpidez, pH, viscosidade e quantificação de lixiviáveis.

#### **Suspensões**

Dispersibilidade, pH, viscosidade e outras propriedades reológicas, dissolução, tamanho médio da partícula, distribuição de tamanho de partículas e quantificação de lixiviáveis. Pode ser necessário avaliar a conversão entre diferentes formas polimórficas.

#### **Emulsões**

Separação de fase, pH, viscosidade, tamanho médio da gotícula/glóbulo, distribuição de tamanho de gotículas/glóbulos e quantificação de lixiviáveis.



### Pó para solução ou suspensão

- Antes da reconstituição: umidade;
- Tempo de reconstituição;
- Após reconstituição: conforme recomendado para soluções ou suspensões.

### Formas farmacêuticas de uso oftálmico ou otológico

Além dos testes específicos para a forma física (solução, suspensão, etc.), é importante testar a esterilidade, os materiais particulados e o volume extraível.

### Formas farmacêuticas injetáveis – Soluções Parenterais de Pequeno Volume

Além dos testes específicos para a forma física (solução, suspensão, etc.), é importante testar a esterilidade, os materiais particulados e, se necessário, as endotoxinas. Nestas formas farmacêuticas, é ainda mais importante que a coloração seja parte da avaliação de aspecto.

Para suspensões injetáveis que formam um depósito (“depot”), considerar também a uniformidade de conteúdo.

O tamanho de glóbulos e a distribuição de tamanho de glóbulos são considerados testes essenciais para emulsões injetáveis.

### Formas farmacêuticas injetáveis – Soluções Parenterais de Grande Volume

Como regra, os mesmos testes aplicáveis para as soluções de pequeno volume. Porém, nesse caso, os critérios de aceitação podem ser mais restritivos.

### Aerossóis, dispositivos para inalação e sprays nasais

Além dos testes aplicáveis à forma física (sólido, solução ou suspensão), considerar os testes específicos para esses dispositivos. Recomenda-se aplicar os testes listados na Nota Técnica nº 01/2013-CEFAR-GTFAR-GGMED.

### Adesivos transdérmicos

Liberção *in vitro*, vazamento, força adesiva e descamação. Outros ensaios específicos podem ser necessários, dependendo da substância adesiva utilizada.

### Outras formas farmacêuticas

Serão tratadas caso a caso.

## VIII. MÉTODOS INDICATIVOS DE ESTABILIDADE

Conforme definição da RESOLUÇÃO, um método indicativo de estabilidade deve ser capaz de detectar possíveis mudanças em um ou mais atributos de qualidade do produto, durante seu prazo de validade. Essa é uma definição abrangente, que depende do objetivo do método. Por exemplo:

- Um método indicativo de estabilidade para teor deve ser capaz de detectar o(s) fármaco(s) sem interferência de seus produtos de degradação. Assim, se o teor for reduzido por uma degradação, o método será capaz de detectar a redução. Em outras palavras, o método precisa ser seletivo para o fármaco frente aos produtos de degradação;



- Um método indicativo de estabilidade para produtos de degradação, além de diferenciar esses produtos do IFA, precisa diferenciá-los entre si e precisa ser capaz de identificar corretamente as rotas de degradação de determinado fármaco. Naturalmente, é necessário demonstrar que o método utilizado tem sensibilidade suficiente para detectar impurezas no nível necessário, considerando o limite de especificação. Do contrário, os métodos não são adequados para o objetivo proposto. Como critério de aceitação da sensibilidade do método de produtos de degradação, o limite de quantificação a ser considerado deve ser menor ou igual ao limite de notificação previsto na RESOLUÇÃO que trata sobre produtos de degradação; e
- Um método indicativo de estabilidade para dissolução precisa detectar adequadamente alterações no desempenho do produto durante seu estudo de estabilidade. Daí a necessidade de escolha correta de rotação, meio e tempo de dissolução, por exemplo.

## IX. ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE (13)

### A. Considerações teóricas

O estudo de fotoestabilidade tem a finalidade de demonstrar que o produto não sofre alterações indesejadas na presença de luz. Também pode trazer informações sobre o grau de estabilidade do produto nessas condições, estabelecer graus de proteção e cuidados para garantir a qualidade do produto ao usuário.

É importante ressaltar que a fotoestabilidade, conforme definida na RESOLUÇÃO e neste Guia, é um desafio ao produto, com ou sem sua embalagem primária. A capacidade do método em monitorar produtos de degradação por luz é verificada no estudo de degradação forçada. As diferenças entre o estudo de fotoestabilidade e a parte do estudo de degradação forçada por luz estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação de estudos de fotoestabilidade e estudos de degradação forçada por luz.

	<b>Fotoestabilidade</b>	<b>Degradação forçada por luz</b>
<b>Objetivo</b>	Verificar estabilidade do produto	Degradar o produto (desafiar o método)
<b>Intensidade de luz</b>	Determinada na RESOLUÇÃO	Variável
<b>Resultado desejável</b>	Produto fotoestável	Método indicativo de estabilidade
<b>Condição do produto</b>	Inicialmente exposto, depois nas embalagens (se necessário)	Sempre exposto

É importante lembrar que um estudo de fotoestabilidade é caracterizado por uma **grande exposição de luz, por um curto período (horas ou dias)**, enquanto o que ocorre com o produto em sua vida útil é a exposição a **pequenas quantidades de luz, por um longo período (toda a sua vida útil)**. Essa diferença deve ser sempre considerada no momento da avaliação de estudos de fotoestabilidade, porém, **não é correto afirmar que a condição do estudo é sempre mais crítica que a condição real**, pelos seguintes motivos:

- A fotodegradação pode ocorrer por diversos mecanismos, alguns dos quais não são dependentes da quantidade de luz a que o sistema é exposto (14). Assim, pode-se inferir que algumas reações de fotodegradação ocorrem mesmo se a exposição for a pequena quantidade de luz; e
- A luz pode atuar apenas como agente promotor de uma reação, que continua a ocorrer mesmo depois de cessada a exposição. Isso ocorre, por exemplo, para o sulfato de quinino (15). Por isso, em alguns casos, pode ser mais crítica uma combinação de pouca luz e muito tempo, quando comparada a uma combinação de muita luz e pouco tempo.



Mesmo com essas ressalvas, o modelo de estudo proposto na RESOLUÇÃO é amplamente utilizado e representa a opção com maior razoabilidade técnica disponível.

#### B. Realização do estudo em IFA e medicamentos

É importante que o estudo de fotoestabilidade seja iniciado com o produto no menor grau de proteção possível. Isso assegura que a avaliação da sensibilidade do produto à luz será completa.

O menor grau de proteção possível é a exposição total do produto, fora de sua embalagem primária. Estudar a fotoestabilidade do produto nesta condição fornece informações quanto a **qualquer** cuidado quanto à luz que deve ser tomado. Quando um produto totalmente exposto demonstra sensibilidade à luz, isto não significa que este produto possua um desvio na qualidade, mas sim que a embalagem primária necessita promover melhor proteção.

Para evitar testes desnecessários, a empresa pode escolher não fazer o teste no produto exposto, quando já possuir dados prévios (de literatura ou estudos anteriores) que comprovem que o IFA ou o medicamento é fotossensível. Porém, nesse caso, o produto deverá ser tratado como se tivesse sido reprovado nesta etapa do estudo.

Caso o teste no medicamento exposto não tenha resultado satisfatório, deve-se realizar o estudo na embalagem primária. Caso o teste no IFA exposto não tenha resultado satisfatório, o estudo pode ser realizado diretamente na embalagem fotoprotetora.

Deve-se considerar que o produto exposto é normalmente o caso mais crítico, porém, esta generalização não é sempre verdadeira, e deve ser avaliada criteriosamente em cada caso, considerando o tipo de produto e o material de embalagem. Especialmente para medicamentos líquidos ou semissólidos, existe a possibilidade de interação entre o produto e a embalagem (16). Quando houver possibilidade de interação entre o produto e a embalagem primária, o estudo de fotoestabilidade na embalagem primária deve ser realizado. A não realização do estudo deve ser justificada tecnicamente, comprovando-se que a interação não é possível.

A fim de assegurar sua qualidade até o uso pelo paciente, é recomendável que o medicamento seja projetado para ser fotoestável em sua embalagem primária, sempre que for possível, quando o teste no medicamento exposto não tenha resultado satisfatório. Por isso, recomenda-se que a apresentação do estudo com o produto em sua embalagem secundária ou em envoltório intermediário seja tida como último recurso, quando não é praticável a utilização de material de embalagem primária mais fotoprotetor (como vidro âmbar mais espesso ou alumínio).

O fluxo a seguir, conforme

Figura 10, é recomendado para estudos de fotoestabilidade de medicamentos.



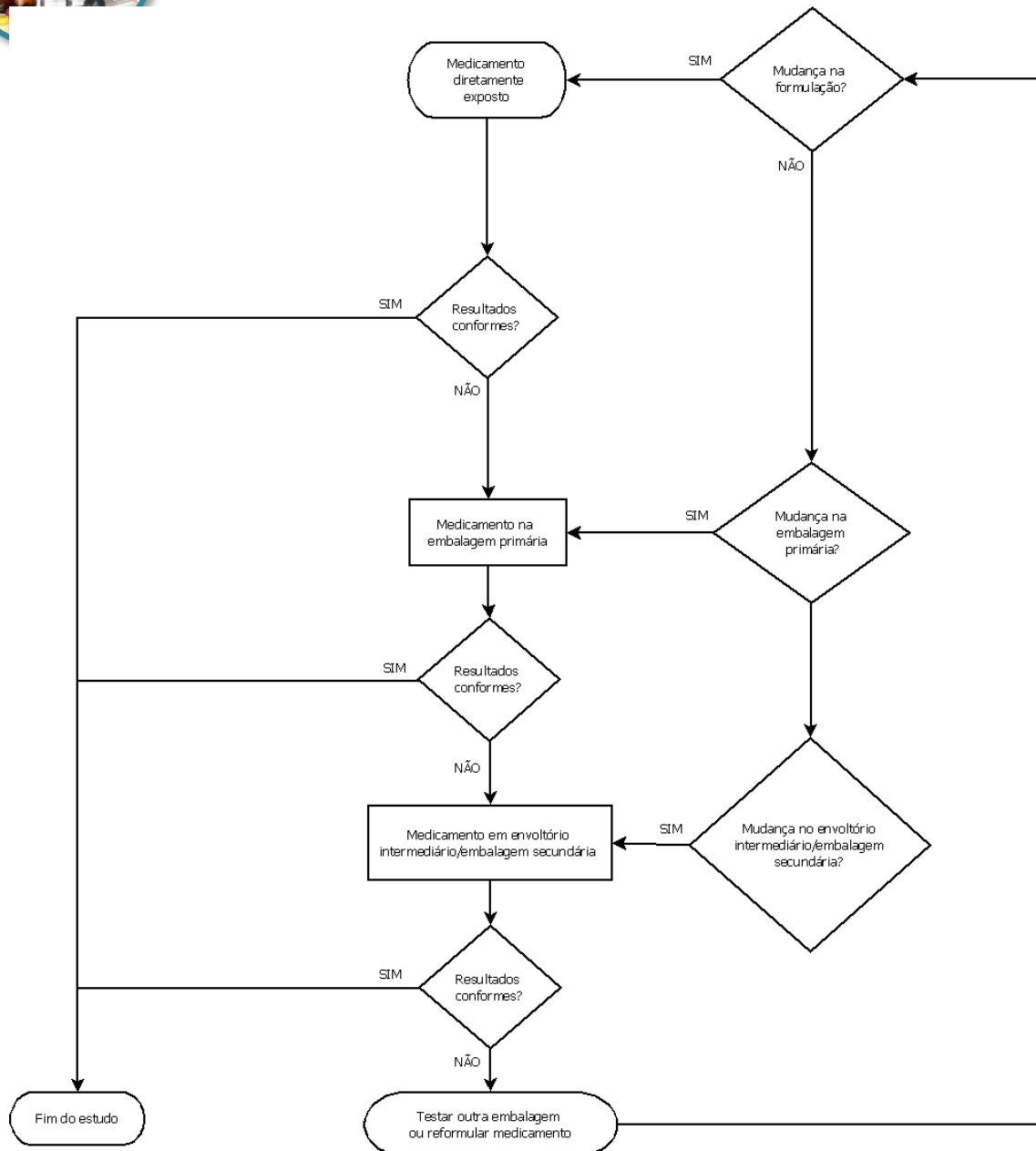


Figura 10 - Fluxograma para realização de estudos de fotoestabilidade.

Para IFA, o estudo de fotoestabilidade deve ser realizado em 1 lote representativo da produção de IFA. Caso haja resultado inconclusivo, o estudo deve ser repetido com 2 lotes adicionais representativos de produção do IFA. Um resultado inconclusivo pode ser aquele cujo resultado está no limiar da especificação ou que não seja esperado, com base no conhecimento da empresa a respeito do seu IFA. Por exemplo, a especificação para aparência é de branco a levemente amarelado e o resultado obtido é amarelo.

Para medicamentos que necessitam de reconstituição/diluição, deve-se também demonstrar, conforme previsto na RESOLUÇÃO, que a exposição à luz não afeta sua qualidade. Para tanto, o produto deverá manter sua qualidade, quando exposto ao ambiente no qual ele será utilizado, por, no mínimo, tempo equivalente ao recomendado para uso do produto reconstituído/diluído. Não se espera que seja realizado um estudo de fotoestabilidade nas mesmas condições de exposição que o estudo descrito na RESOLUÇÃO.



Para que a demonstração seja inequívoca e exista margem de segurança, sugere-se, para este caso, exposição à quantidade de luz equivalente a duas vezes a quantidade prevista, considerando-se o tempo de validade do produto após reconstituição/diluição, bem como exposição média à luz ambiente.

Caso a quantidade de luz calculada nesta exposição seja inferior à quantidade mínima aceitável na calibração da câmara de fotoestabilidade, é aceito, mediante justificativa, que o estudo seja feito fora da câmara (por exemplo, em luz de bancada do laboratório), desde que comprovada a exposição à luz.

### **C. Condições do estudo**

Conforme estabelecido na RESOLUÇÃO, a exposição das amostras durante o estudo de estabilidade deve ser à luz visível a à luz ultravioleta.

A medida prevista para luz visível é o lux (unidade de luminosidade), enquanto a medida para luz ultravioleta é watt.horas/m<sup>2</sup> (unidade de radiação). É importante que o sistema actinométrico utilizado seja adequado para a medida de ambos os tipos de luz.

Vale destacar que há outros sistemas actinométricos além dos que utilizam solução de quinino, que se trata de um exemplo de sistema actinométrico químico. Radiômetros e luxímetros são exemplos de sistemas actinométricos físicos e também podem ser utilizados (17).

Conforme descrito na RESOLUÇÃO, a fonte de luz deve ter padrão espectral conhecido. Recomenda-se um padrão similar ao padrão D65 ou ID65, como uma lâmpada fluorescente artificial combinando emissão visível e UV. D65 é o padrão internacional reconhecido para luz do dia, como definido na ISO 10977(1993). ID65 é o equivalente ao padrão de luz indireta de interiores.

O uso de filtros para eliminar radiações abaixo de 320nm (ou seja, ultravioleta distante e radiações mais energéticas) é indicado, de modo a evitar exposição das amostras a composições de luz que, na prática, não ocorrerão em sua vida útil.

Quanto ao posicionamento das amostras, é importante que todos os cuidados sejam tomados a fim de assegurar:

- Que a exposição das amostras à luz será completa; e
- Que uma eventual alteração na qualidade das amostras realmente se deve à exposição à luz.

Para assegurar esses pontos, recomenda-se que as amostras sejam acondicionadas e, se necessário, cobertas com material inerte e transparente à faixa de comprimento de onda utilizada no teste.

Recomenda-se, também, que a disposição das amostras dentro da câmara seja realizada de modo a garantir a maior superfície de contato e a maior exposição possíveis. Por exemplo:

- Amostras em pó, grânulos, líquidos e semissólidos: espalhar de forma a não ultrapassar a espessura de 3mm; e
- Amostras de comprimidos ou cápsulas: dispor em uma única camada.

Além disso, para assegurar a correta avaliação da mudança de qualidade do produto frente à exposição à luz, é importante que sejam tomados cuidados, como resfriamento e/ou posicionamento das amostras em recipientes lacrados, além do uso de amostras controle (sem exposição), com vistas a minimizar possíveis alterações de estado físico, como sublimação, evaporação e fusão.

### **X. ESTUDOS DE ESTABILIDADE PÓS-RECONSTITUIÇÃO E PÓS-DILUIÇÃO**

Os estudos de estabilidade pós-reconstituição devem ser realizados para que se demonstre que determinado produto é estável em suas condições de uso, nos casos em que essas condições são diferentes daquelas apresentadas no estudo de



estabilidade. A estabilidade pós-reconstituição é informação fundamental que deve constar na bula de um medicamento, pois dela depende o seu uso correto e racional.

Mesmo para medicamentos que sejam equivalentes farmacêuticos, não é correto assumir que suas estabilidades e compatibilidades com diversos diluentes sejam as mesmas, pois as diferentes formulações podem ter impacto considerável na estabilidade do produto. Por outro lado, diferentes instruções de estabilidade pós-reconstituição ou pós-diluição para medicamentos que são equivalentes farmacêuticos precisam ser evitadas, visto que dificultam a avaliação, por parte dos profissionais da saúde, da estabilidade e compatibilidade de todos os medicamentos disponíveis no mercado. Dessa forma, o medicamento genérico ou similar não pode acarretar em aumento do risco de eventos adversos ou de erros de medicação e, conseqüentemente, não pode reduzir a segurança dos pacientes.

Portanto, conforme descrito na RESOLUÇÃO, para medicamentos genéricos e similares, devem-se testar todos os diluentes descritos no medicamento de Referência (ou do medicamento de composição assemelhada, nos casos de medicamento enquadrados como Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados ou de Notificação Simplificada). As informações da bula devem incluir os prazos de validade e os cuidados de conservação após reconstituição ou diluição com cada um dos diluentes. Se o medicamento Genérico, Similar ou de composição assemelhada não for estável em algum dos diluentes nos quais o Medicamento de Referência ou de composição assemelhada é estável, deve-se avaliar o risco que tal diferença pode acarretar e incluir no texto de bula um alerta de que o medicamento Genérico, Similar ou de composição assemelhada não é estável em determinado diluente.

Já para medicamentos novos, e para aqueles que não possuem um Medicamento de Referência (ou medicamento de composição assemelhada), recomenda-se testar todos os diluentes comuns de uso hospitalar (SPPV: água para injeção, cloreto de sódio 0,9%; SPGV: cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, solução glicofisiológica, solução de Ringer e solução de Ringer com lactato), além de qualquer outro que a empresa pretenda indicar em bula. Recomenda-se incluir na bula as informações sobre os diluentes recomendados, bem como os prazos de validade e cuidados de conservação em cada diluente.

Conforme descrito na RESOLUÇÃO, o medicamento é dispensado do estudo de estabilidade pós-reconstituição ou diluição quando a administração imediata for recomendada em bula e quando a embalagem primária não for multidose. A administração imediata é definida conforme o produto e, em geral, não se refere a casos de administração lenta.

## XI. ESTUDOS DE ESTABILIDADE EM USO

O prazo de validade de um medicamento é atribuído para o produto em sua embalagem primária fechada e lacrada. O prazo de validade determinado com base no estudo de estabilidade de longa duração não é, necessariamente, aplicável para produtos em embalagem multidose, após esta embalagem ser aberta.

É importante notar que a definição de embalagem multidose se aplica a qualquer caso em que não seja possível retirar uma unidade posológica sem expor as demais; portanto, o conceito de embalagem multidose pode ser aplicado, por exemplo, a frascos, bisnagas ou até mesmo a blisters, neste último caso, quando a unidade posológica é um comprimido partido.

Para produtos multidose acondicionados em frasco-ampola, o estudo de estabilidade em uso deverá avaliar, também, a capacidade de o sistema de fechamento resistir às repetidas inserções e retiradas da agulha.

O protocolo do estudo de estabilidade em uso deve simular, da melhor maneira possível, o uso do produto, nas condições mais críticas. O número de amostras colocadas na câmara de estabilidade deve ser suficiente para todas as análises planejadas. Desse modo, sempre que houver uso claramente definido, o estudo deve ser planejado considerando todas



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

as aberturas e fechamentos da embalagem primária decorrentes dessa forma de uso, sempre levando em consideração a posologia mínima, que é o pior caso, conforme exemplos ilustrativos a seguir:

Exemplo 1: a posologia mínima é de um comprimido a cada 12 horas, por 10 dias, e a apresentação é de frasco com 20 comprimidos. O estudo deve ser planejado abrindo-se o frasco e retirando-se um comprimido a cada 12 horas. A análise final deve ser feita no último comprimido que restar após 9 dias e 12 horas (pior caso).

Exemplo 2: a posologia mínima é de um comprimido a cada 12 horas, por 10 dias, e a apresentação é de frasco com 30 comprimidos. O estudo deve ser planejado abrindo-se o frasco e retirando-se um comprimido a cada 12 horas. Ao final do tratamento simulado, restarão 10 comprimidos sem previsão de uso. O estudo para os frascos com 10 comprimidos restantes deve continuar, preferencialmente, até o prazo de validade do produto quando fechado, com a finalidade de demonstrar que os comprimidos restantes poderão ser usados durante todo o prazo de validade do produto.

Quando não houver posologia definida ou o produto for de uso esporádico, deve ser comprovado, preferencialmente, que o produto, após aberto e com qualquer quantidade de unidades posológicas, pode ter o mesmo prazo de validade que o produto fechado. Para isso, sugere-se que o estudo seja planejado seguindo racional de modelo de agrupamento, no qual os “extremos” consistem (i) na retirada de todas as doses do recipiente, conforme posologia, sendo deixada uma única dose (recipiente o mais vazio possível), e (ii) na retirada de uma única dose do recipiente (recipiente o mais cheio possível).

Quanto à frequência dos testes, os tempos de análise devem ser planejados tendo por base o conhecimento prévio da empresa quanto à estabilidade do produto (quanto mais estável, menos tempos de análise serão necessários). Caso não haja conhecimento prévio, sugere-se frequência maior de análise no início do estudo, com redução gradativa (por exemplo, 1 dia, 7 dias, 30 dias, 3 meses, 6 meses, 12 meses e 24 meses) ao longo do estudo. O tempo comprovado de estabilidade após abertura da embalagem será o último tempo em que todos os testes tiverem resultados dentro das especificações. Para melhor entendimento, ver Figura 11 e Figura 12 a seguir.

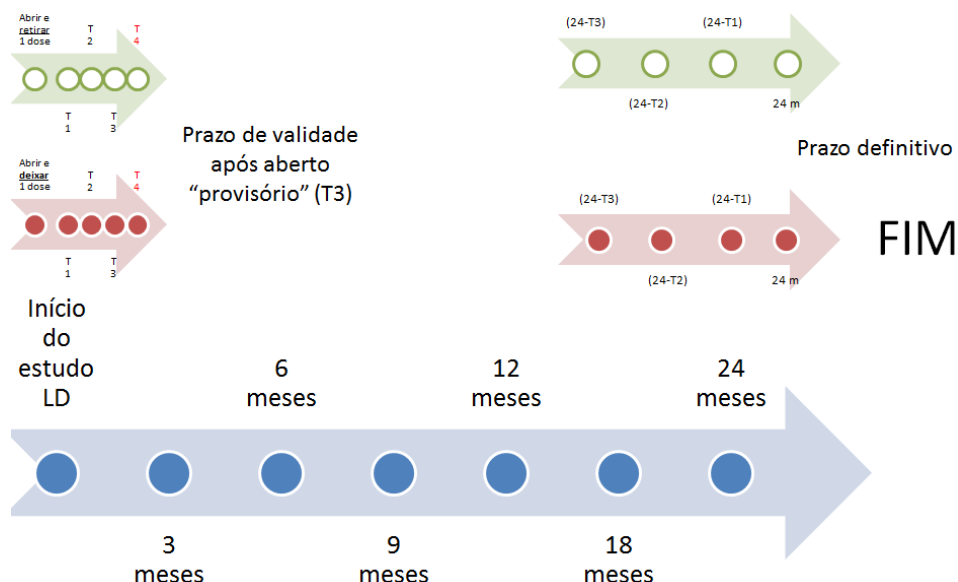


Figura 11 - Proposta de estudo de estabilidade em uso para produtos de uso esporádico. Nesta ilustração, o produto foi reprovado no tempo T4. A seta em azul representa o estudo de estabilidade de longa duração e as setas em vermelho e verde, os testes do estudo de estabilidade em uso.

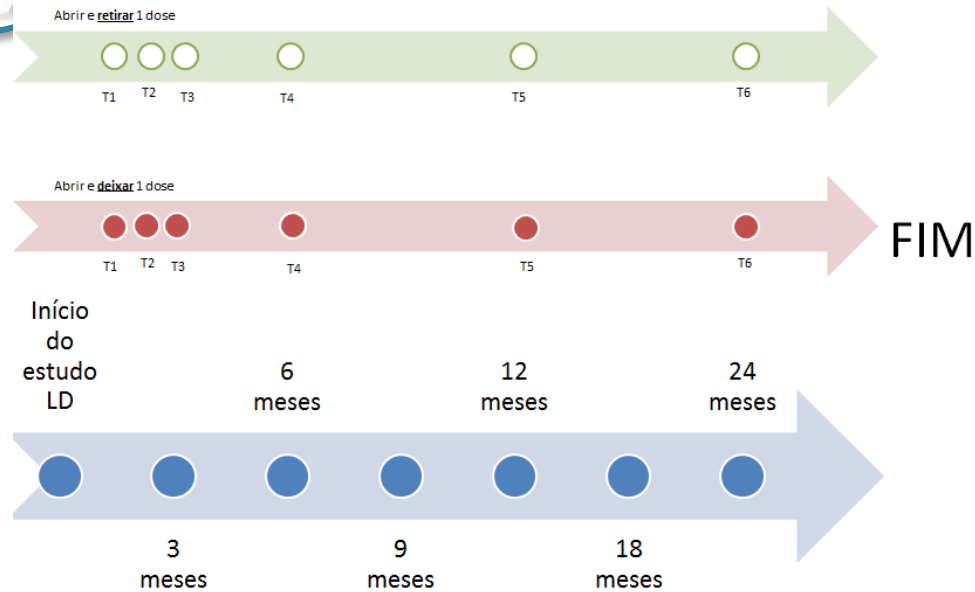


Figura 12 - Proposta de estudo de estabilidade em uso para produtos de uso esporádico. Nesta ilustração, o produto foi aprovado em todos os tempos, de T1 a T6. A seta em azul representa o estudo de estabilidade de longa duração e as setas em vermelho e verde, os testes do estudo de estabilidade em uso.

Considerando que a estabilidade em uso está relacionada à manutenção da qualidade do produto após aberto, entende-se que tal estudo deva ser realizado e, por isso, está previsto na RESOLUÇÃO. Entretanto, o entendimento da RESOLUÇÃO pode ser aplicado de outras formas e, deste modo, é possível que sejam propostos protocolos de estabilidade em uso com igual ou maior grau de comprovação da estabilidade do medicamento.

Por exemplo, outra opção possível de comprovação de estabilidade em uso seria demonstrar que o produto ainda cumpre com os critérios de qualidade, mesmo quando exposto completamente (fora de sua embalagem primária) a condições de estresse de temperatura e umidade elevadas, por tempo tão prolongado quanto nas condições de uso. Este procedimento pode ser proposto em substituição aos estudos em uso, mas sua aplicação deve ser avaliada conforme objetivos estabelecidos na RESOLUÇÃO.

## XII. ESTUDOS DE ESTABILIDADE REDUZIDOS (18)

### A. Introdução

Um modelo de estudo de estabilidade reduzido pode ser uma alternativa ao modelo convencional quando o estudo envolver simultaneamente vários lotes com diferentes fatores. Qualquer modelo reduzido deve ter a capacidade de determinar o prazo de validade do produto (18).

São considerados modelos de estudo de estabilidade reduzidos:

- Agrupamento; e
- Matrização.

Recomenda-se que, antes do início de um estudo de estabilidade reduzido, seja avaliada a aplicabilidade de cada pressuposto intrínseco a esse modelo. Essa avaliação deve ser criteriosa, pois a inaplicabilidade de um pressuposto elimina a aplicabilidade do modelo, podendo resultar em não aceitação do estudo de estabilidade como um todo.



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

Portanto, sugere-se enviar para a ANVISA, juntamente com o estudo de estabilidade reduzido, cada pressuposto que sustentou a adoção do modelo, bem como o embasamento técnico para o pressuposto.

Para efeito da RESOLUÇÃO ou deste guia, **não** são considerados estudos de estabilidade reduzidos, por não se enquadrarem na definição adotada na norma:

- Estudos nos quais não foi (foram) realizado (s) um ou mais parâmetros previstos na RESOLUÇÃO (como dureza, umidade, etc.); e
- Estudos nos quais nenhuma amostra foi avaliada em um tempo de análise previsto na RESOLUÇÃO.

Estudos de estabilidade reduzidos podem, a princípio, ser aplicados em qualquer tipo de formulação. O embasamento técnico para subsidiar os pressupostos do modelo, porém, é mais difícil em formulações que tenham sistemas de liberação mais elaborados, como comprimidos e cápsulas de liberação modificada.

Estudos de estabilidade reduzidos não são geralmente usados para IFA, uma vez que, para IFA, é mais difícil estabelecer fatores com pressupostos que possam ser embasados. Para IFA, porém, é possível utilizar o modelo de matrização, desde que corretamente estabelecido.

Os modelos de estudo de estabilidade reduzido são baseados em **fatores**, isto é, características de um mesmo produto que podem ter suas estabilidades testadas simultaneamente.

Para designar um estudo reduzido, deve-se apontar o tipo de redução e o fator utilizado. Assim, por exemplo, podemos ter um estudo de estabilidade “agrupado por concentração” (modelo de agrupamento, fator concentração) ou “matrizado por tamanho de recipiente” (modelo de matrização, fator tamanho do recipiente).

Naturalmente, se não existem variações do fator, a aplicação do conceito de estudo de estabilidade reduzido não é possível. Ou seja, não é possível fazer uma matrização por concentração, se não existem várias concentrações; não é possível fazer agrupamento por volume, se não existem vários volumes.

“Estudos anteriores” mencionados nesta seção se referem a estudos de estabilidade realizados antes de se adotar o modelo reduzido, com o mesmo produto, mantidas as mesmas características de produção e formulação, ou quando essas características são ligeiramente diferentes, de maneira que seja provável que o produto testado no estudo de estabilidade reduzido tenha comportamento semelhante ao produto nas condições dos estudos anteriores.

### B. Agrupamento

Modelo de estudo que tem como pressuposto que os extremos de fatores representem fatores intermediários.

São fatores aplicáveis ao modelo de agrupamento:

- A concentração;
- O tamanho de recipiente;
- O volume de enchimento; e
- O sistema de fechamento.

#### Agrupamento por concentração

Recomenda-se que o modelo de agrupamento por concentrações seja aplicado somente em concentrações exatamente proporcionais, como, por exemplo, quando comprimidos e cápsulas de diferentes concentrações têm fórmula e processo iguais até a etapa de compressão ou encapsulamento.



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

O uso de agrupamento por concentrações não proporcionais com a mesma composição qualitativa, ou com composição qualitativa que só difere em corantes e aromatizantes, deve ser cuidadosamente avaliado. Recomenda-se que este modelo só seja aplicado se já houver dados de estabilidade anteriores que comprovem de forma inequívoca que o comportamento de estabilidade varia entre as concentrações, de maneira previsível, para as fórmulas utilizadas.

O agrupamento de diferentes concentrações deve ser realizado no mesmo material de embalagem, pois a utilização de materiais de embalagem diferentes acrescenta uma variável ao teste, de modo a invalidar o pressuposto de que os extremos representam os intermediários.

### Concentrações exatamente proporcionais

- Agrupamento possível
- Racional técnico necessário

### Concentrações não proporcionais, mas qualitativamente iguais

- Avaliar cuidadosamente
- Racional técnico e dados de estabilidade anteriores necessários

### Diferença qualitativa

- Agrupamento não aplicável.

Figura 13 - Ilustração do agrupamento por concentração.

### Agrupamento por tamanho do recipiente e/ou enchimento

O agrupamento por um desses fatores está condicionado ao fato de nenhuma outra característica do produto ou da embalagem variar entre os lotes testados.

No caso de somente um dos fatores ser modificado, os extremos são evidentemente o maior e o menor tamanho ou volume de enchimento.

No caso de alteração dos dois fatores, a definição dos extremos não é trivial. Para defini-los, todas as características dos recipientes que podem afetar a estabilidade devem ser consideradas. Isso inclui:

- A espessura da parede do recipiente;
- A geometria do fechamento;
- A área da superfície do volume;
- O volume morto;
- A taxa de permeabilidade do vapor de água ou oxigênio por unidade de dosagem; e
- O peso e o volume.

### Diferente Tamanho OU Enchimento

- Agrupamento possível
- Considerar extremos de tamanho ou enchimento

### Diferente Tamanho E Enchimento

- Avaliar cuidadosamente
- Definir extremos com base em todas as características que podem afetar estabilidade

### Diferentes materiais de embalagem, diferentes fórmulas

- Agrupamento não previsto (não é possível determinar extremos).



Figura 14. Agrupamento no caso de diferentes tamanhos e/ou volumes de enchimento.

Também é possível aplicar o agrupamento para diferentes sistemas de fechamento, desde que não haja diferença em nenhuma outra característica (como material de embalagem, inclusive da tampa, tamanho e enchimento). Nesse caso, os extremos serão os modelos de fechamento mais e menos permeáveis.

### Agrupamento por sistema de fechamento

O agrupamento por sistema de fechamento é mais complexo, porque antes de adotar o modelo é necessário saber com certeza quais são os extremos de sistema de fechamento.

Para definição dos extremos, é necessário determinar quais sistemas de fechamento têm a maior e a menor permeabilidade relativa.

A determinação da permeabilidade relativa exige dados experimentais, e é importante que qualquer experimento seja feito exatamente nas mesmas condições da embalagem que virá a ser utilizada, do contrário, não será possível extrapolar os dados obtidos para o produto.

Torna-se mais fácil o agrupamento por sistema de fechamento quando estudos de estabilidade anteriores estão disponíveis e há dados para determinar de forma inequívoca as permeabilidades de cada um dos sistemas (por exemplo, dados de perda de peso, desde que os resultados sejam consistentes e sigam uma tendência).

### Exemplos

#### Aceitáveis

A Tabela 2 traz um exemplo de agrupamento no caso de um medicamento que tem forma farmacêutica **comprimido simples**, e no qual as concentrações são fabricadas através do mesmo granulado.

Tabela 2 - Exemplo de agrupamento aceitável por concentração, no caso de concentrações proporcionais.

	Concentração 50mg			75mg			100mg		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Inicial	T	T	T	*	*	*	T	T	T
3 meses	T	T	T	*	*	*	T	T	T
6 meses	T	T	T	*	*	*	T	T	T
9 meses	T	T	T	*	*	*	T	T	T
12 meses	T	T	T	*	*	*	T	T	T
18 meses	T	T	T	*	*	*	T	T	T
24 meses	T	T	T	*	*	*	T	T	T

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.





## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

A Tabela 3 traz um exemplo de agrupamento de **pó para solução oral**, acondicionado em frascos de diferentes tamanhos. No exemplo, a **mesma quantidade de pó** foi colocada nos frascos, que só diferem quanto ao volume, sendo feitos do mesmo material e tendo o mesmo sistema de fechamento.

Tabela 3 - Exemplo de agrupamento aceitável por tamanho do frasco.

	V frasco		5mL			10mL			15mL			20mL		
	Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tempos de Análise	Inicial		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	3 meses		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	6 meses		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	9 meses		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	12 meses		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	18 meses		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	24 meses		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.

A Tabela 4 traz um agrupamento duplo, por concentração e volume do frasco, considerando uma **solução oral** de fórmula proporcional entre as concentrações, sendo todos os frascos do mesmo material. Nesse caso, deve ser também demonstrado que o maior e o menor volume do frasco realmente correspondem aos extremos (com base nas características de estabilidade mencionadas anteriormente).

Tabela 4 - Exemplo de agrupamento duplo, por concentração e volume do frasco.

	Concentração		0,5mg/mL			1,0mg/mL			1,5mg/mL			2,0mg/mL		
	Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Volume do frasco	50mL		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	100mL		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	200mL		T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T

Legenda: T – testado em todos os tempos, \* - não testado em nenhum tempo, devido ao modelo reduzido.

### Não aceitáveis

A

Tabela 5 traz um exemplo de agrupamento que não seria aceito, devido à ausência de testes para alguns tempos de análise. O procedimento **não está de acordo** com o preconizado na RESOLUÇÃO.



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

Tabela 5 - Exemplo de agrupamento não aceitável por concentração.

	Lote	Concentração 50mg			75mg			100mg		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tempos de Análise	Inicial	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	3 meses	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	6 meses	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	9 meses	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	12 meses	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	18 meses	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	24 meses	T	T	T	T	T	T	T	T	T

Legenda: T – testado, \* - não testado.

A Tabela 6 traz um exemplo de agrupamento que não seria aceito porque o acompanhamento da maior concentração ao longo de todo o estudo não foi apresentado. Conforme previsto na RESOLUÇÃO, mesmo que um dos extremos deixe de ser comercializado, o estudo a ele correspondente deve continuar, a fim de apoiar os intermediários.

Tabela 6 - Exemplo de agrupamento não aceitável porque não foi testado o mesmo extremo do início até o final do estudo. O correto, nesse caso, seria continuar o estudo para a concentração de 100 mg, mesmo que essa concentração tenha sido abortada, a fim de assegurar a estabilidade dos meios através dos mesmos extremos.

	Lote	Concentração 25mg			50mg			75mg			100mg		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tempos de Análise	Inicial	T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	3 meses	T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	6 meses	T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	9 meses	T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	12 meses	T	T	T	*	*	*	*	*	*	T	T	T
	18 meses	T	T	T	*	*	*	T	T	T	DC	DC	DC
	24 meses	T	T	T	*	*	*	T	T	T	DC	DC	DC

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido, DC – não testado, porque a concentração foi abortada.

### C. Matrização

A matrização é um modelo com o pressuposto de que o subconjunto testado representa o conjunto de amostras avaliadas em cada tempo de análise. A aplicação deste modelo depende totalmente da validade desse pressuposto.



Ao contrário do agrupamento, na matrização não é necessário definir extremos, mas subgrupos de fatores, supondo-se que cada subgrupo possa ter um potencial diferente de estabilidade, sem necessariamente saber se um subgrupo será mais ou menos estável que os outros subgrupos.

Outra diferença em relação ao agrupamento é que, no racional técnico da matrização, é imprescindível uma avaliação estatística capaz de demonstrar que os subgrupos escolhidos efetivamente representam o grupo.

Torna-se mais difícil a representatividade por subgrupos quanto maior for a variação no grupo, por isso, é necessário ter dados de estudos anteriores para que se possa avaliar a variabilidade dos resultados, antes de decidir por um modelo de matrização.

Existem mais fatores passíveis de matrização do que de agrupamento, e isso ocorre principalmente por não ser necessário definir os extremos para se adotar um modelo por matrização.

Os fatores passíveis de matrização são:

- a concentração;
- o lote;
- o tamanho do recipiente;
- o enchimento;
- a composição de fechamento; e
- o sistema de fechamento.

Outra característica específica da matrização é o grau de redução, que é a fração de amostras do grupo que é efetivamente testada. Quanto maior a variabilidade encontrada em estudos anteriores, menor é o grau de redução que se pode utilizar.

### Matrização por concentração

É possível propor um estudo por matrização para diferentes concentrações do produto, proporcionais ou não, desde que tecnicamente justificado por meio de racional, conforme mencionado a seguir. O mesmo se aplica no caso de soluções em concentrações diferentes, com corantes ou aromatizantes diferentes.

Para concentrações diferentes com composição qualitativamente diferente, é necessário desenvolver racional técnico muito mais robusto antes de se aplicar o modelo. Esse racional também deve incluir dados de estudos anteriores capazes de demonstrar claramente que o produto não tem qualquer tendência à instabilidade na referida fórmula.

#### Concentrações com mesma composição qualitativa

- Matrização possível
- Racional técnico e dados de estabilidade anteriores necessários

#### Concentrações de soluções com diferentes corantes/aromatizantes

- Matrização possível
- Racional técnico, dados de estabilidade anteriores, avaliação da compatibilidade dos corantes/aromatizantes necessários

#### Concentrações com outras diferenças qualitativas

- Avaliar cuidadosamente
- Racional técnico, dados anteriores que não demonstrem instabilidade, avaliação da compatibilidade necessários



### Matrização por lotes

A matrização por lote pode ser aplicada quando o estudo de estabilidade avaliar simultaneamente vários lotes do produto.

Cabe ressaltar que, para a matrização, é necessário que disponham de estudos anteriores que confirmem o modelo. Por isso, em geral, no caso de registro de medicamento, ou inclusão de nova concentração ou forma farmacêutica, não será possível apresentar estudo reduzido por matrização.

Ressalta-se também que, conforme previsto na RESOLUÇÃO, para que esta modalidade de matrização seja usada, os lotes devem ter a mesma fórmula e terem sido produzidos exatamente da mesma maneira, já que a existência de outras variáveis impossibilita a criação dos subgrupos característicos da matrização.

### Matrização por lote e concentração

Esse tipo de matrização por dois fatores é aceito, desde que todos os pressupostos da matrização por cada um desses fatores sejam válidos.

Caso não tenha sido realizado estudo anterior completo nas concentrações com mesma fórmula e com os mesmos métodos de análise, não se recomenda utilizar matrização por lote e concentração, dado que o pressuposto não será suficientemente robusto.

### Matrização por sabores

Este tipo de matrização é aplicável a soluções orais, nas quais a variação da composição diz respeito somente a corantes, flavorizantes e edulcorantes.

### Matrização por tamanho do recipiente e/ou enchimento e matrização por sistema de fechamento

Este tipo de matrização deve seguir o mesmo racional do agrupamento, com duas ressalvas:

- São sempre necessários dados de estabilidade anteriores; e
- Não é necessário definir quais são os extremos, mas sim dividir o grupo em subgrupos, com base nas características previstas na RESOLUÇÃO.

### Matrização por composição do fechamento

Para este tipo de matrização, os subgrupos são definidos conforme a composição do fechamento.

Por “composição do fechamento”, entende-se a composição química da tampa, dos lacres e de qualquer outro sistema que impeça contato do produto com o ambiente, inclusive a embalagem primária.

### Exemplos:

#### Aceitáveis

A

Tabela 7 traz um exemplo de matrização, por concentração e lote de um **comprimido simples**, com redução pela metade.

A Tabela 8 traz o mesmo exemplo, mas com redução de um terço.

A Tabela 9 traz um exemplo de matrização por sabor.



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

Tabela 7 - Exemplo de matrização por concentração e lote. Este estudo poderia ter sido submetido à ANVISA no tempo 12 meses (Observar como, nos tempos em que houve redução, foram testadas 1 ou 2 amostras em cada subgrupo, de modo a balancear o estudo).

	Concentração 50mg			100mg		
	Lote 1	2	3	1	2	3
Inicial	T	T	T	T	T	T
3 meses	T	*	T	*	T	*
6 meses	*	T	*	T	*	T
9 meses	T	*	T	*	T	*
12 meses	T	T	T	T	T	T
18 meses	*	T	*	T	*	T
24 meses	T	*	T	*	T	*
36 meses	T	T	T	T	T	T

Tempos de Análise

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.

Tabela 8 - Exemplo de matrização por concentração e lote. Este estudo poderia ter sido submetido à ANVISA no tempo 12 meses (Observar como, nos tempos em que houve redução, foram testadas 2 amostras em cada subgrupo, de modo a balancear o estudo).

	Concentração 50mg			100mg		
	Lote 1	2	3	1	2	3
Inicial	T	T	T	T	T	T
3 meses	T	T	*	*	T	T
6 meses	*	T	T	T	*	T
9 meses	T	*	T	T	T	*
12 meses	T	T	T	T	T	T
18 meses	*	T	T	T	*	T
24 meses	T	*	T	T	T	*
36 meses	T	T	T	T	T	T

Tempos de Análise

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.

Tabela 9 - Exemplo de matrização de soluções por sabor. Este estudo poderia ter sido submetido à ANVISA no tempo 12 meses (Observar como, nos tempos em que houve redução, testou-se 1 amostra em cada subgrupo, de modo a balancear o estudo).



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

	Sabor	Laranja			Morango			Cassis		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tempos de Análise	Inicial	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	3 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*
	6 meses	*	T	*	*	T	*	*	T	*
	9 meses	*	*	T	*	*	T	*	*	T
	12 meses	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	18 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*
	24 meses	T	T	T	T	T	T	T	T	T

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.

### Não aceitáveis

A Tabela 10 traz um exemplo de matrização não aceitável, devido ao fato de não terem sido testadas todas as amostras nos tempos inicial e final, impossibilitando assim a correta comparação dos resultados.

A Tabela 11 traz um exemplo de matrização não aceitável, dado que os subgrupos não foram testados em um número equivalente de vezes (estudo não balanceado), o que torna o estudo não representativo do grupo testado.

A Tabela 12 traz um exemplo de matrização não aceitável porque nenhum subgrupo foi testado em um dado tempo de análise.

A

Tabela 13 traz um exemplo de matrização por sabor não aceitável porque apenas um lote de cada sabor foi testado.

Tabela 10 - Exemplo de matrização não aceitável, dado que não foram testadas todas as amostras nos tempos inicial e final.

	Concentração	50mg			100mg		
		1	2	3	1	2	3
Tempos de Análise	Inicial	*	T	*	T	*	T
	3 meses	T	*	T	*	T	*
	6 meses	*	T	*	T	*	T
	9 meses	T	*	T	*	T	*
	12 meses	T	T	T	T	T	T
	18 meses	*	T	*	T	*	T



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

24 meses	T	*	T	*	T	*
36 meses	*	T	*	T	*	T

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.

Tabela 11- Exemplo de matrização não aceitável, dado que os subgrupos não foram testados em quantidade equivalente (observar que sempre foram testadas 2 ou 3 amostras de uma concentração e 1 ou nenhuma amostra da outra).

	Concentração 50mg			100mg		
	Lote 1	2	3	1	2	3
Inicial	T	T	T	T	T	T
3 meses	T	T	T	*	*	*
6 meses	T	T	*	*	*	T
9 meses	T	*	T	*	T	*
12 meses	T	T	T	T	T	T
18 meses	*	T	T	T	*	*
24 meses	T	T	T	*	*	*
36 meses	T	T	T	T	T	T

Tempos de Análise

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.

Tabela 12- Exemplo de matrização não aceitável, dado que nenhum subgrupo foi testado no tempo de 6 meses.

	Concentração 50mg			100mg		
	Lote 1	2	3	1	2	3
Inicial	T	T	T	T	T	T
3 meses	T	*	T	*	T	*
6 meses	*	*	*	*	*	*
9 meses	*	T	*	T	*	T
12 meses	T	T	T	T	T	T
18 meses	*	T	*	T	*	T
24 meses	T	*	T	*	T	*
36 meses	T	T	T	T	T	T

Tempos de Análise



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.

Tabela 13- Exemplo de matrização não aceitável, dado que apenas um lote de cada sabor foi testado. Observar que o estudo não se encaixa nem no conceito de agrupamento, que significa testar os extremos, nem no conceito de matrização, que significa deixar de fazer alguns testes em alguns lotes, de forma alternada, nos tempos intermediários e todos os testes em todos os lotes, no começo e no fim do estudo.

Sabor	Abacaxi			Guaraná			Laranja		
Lote	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Inicial	T	*	*	T	*	*	T	*	*
3 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*
6 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*
9 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*
12 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*
18 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*
24 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*
36 meses	T	*	*	T	*	*	T	*	*

Tempos de Análise

Legenda: T – testado, \* - não testado, devido ao modelo reduzido.

### XIII. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE (19)

O estudo de estabilidade é um estudo que visa acompanhar o comportamento do produto durante seu prazo de validade. Por isso, é necessário que os resultados dos estudos de estabilidade sejam avaliados durante e após sua realização.

A avaliação é a ferramenta através da qual um **resultado ou conjunto de resultados** de lotes específicos é traduzido em um **padrão de comportamento** de todos os lotes daquele produto, permitindo, mediante as margens de segurança necessárias, a definição do prazo de reteste do IFA ou do prazo de validade do IFA e do medicamento e das especificações de liberação.

A avaliação dos estudos de estabilidade tem dois objetivos:

- Extrapolar, tanto quanto seja possível, para todos os lotes iguais do produto, o comportamento verificado no(s) lote(s) do estudo, permitindo assim a determinação das especificações de liberação; e
- Determinar um prazo de reteste ou de validade provisório, no caso de estudos em andamento.

Todos os estudos de estabilidade devem passar por avaliação, independentemente do tipo (longa duração, acelerado, acompanhamento) ou do modelo (completo ou reduzido). Pode ser necessário adaptar as ferramentas de avaliação para cada caso.





## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

Na avaliação do estudo de estabilidade, devem ser definidos os atributos de qualidade do produto passíveis de alteração durante o prazo de reteste do IFA ou o prazo de validade do IFA e do medicamento, e deve-se assegurar que esses parâmetros se manterão dentro das especificações para todos os lotes. Cada parâmetro deve ser avaliado

separadamente, e o prazo de reteste ou validade a ser estabelecido não deve exceder o que foi previsto para cada um dos parâmetros.

Como exemplo, considere-se um medicamento com especificação de teor (baseada em sua faixa terapêutica) de 90%-110%, que inicia sua estabilidade com teor de 100% (valor médio dos lotes testados) e, no último tempo, tem teor de 95% (valor médio dos lotes testados). Observa-se, por análise estatística de tendência, que o produto tem uma tendência de perda de 5% do ativo no prazo de validade. Extrapolando-se este comportamento para todos os lotes, depreende-se que qualquer lote liberado com menos que 95% não cumprirá com as especificações de teor durante todo o seu prazo de validade. Daí, observa-se a necessidade de criação de **especificações de liberação** mais restritivas. Ou seja, um produto com resultado de 92%, por exemplo, não poderia ser liberado, já que, embora cumpra com as especificações logo após sua fabricação, provavelmente não o fará durante todo o seu prazo de validade.

A análise estatística dos resultados do estudo de estabilidade é a ferramenta que torna possível a extrapolação dos resultados obtidos para o comportamento dos demais lotes, com a devida margem de segurança. Porém, nem sempre a extrapolação do prazo de reteste ou validade será possível. Irá depender do conhecimento a respeito do padrão de modificação do produto ao longo do tempo, do enquadramento dos dados ao modelo matemático estatístico e à existência de dados históricos relevantes.

Nos casos em que não houver variação estatisticamente significativa entre o início e o final do estudo, a ausência de análise de tendência poderá ser justificada.

A análise estatística e a margem de segurança serão consideradas, com base no estudo de estabilidade apresentado, quando da determinação das especificações de liberação e do prazo de reteste do IFA ou do prazo de validade do IFA e do medicamento. Caso elas sejam desnecessárias, por não haver variação significativa em nenhum dos parâmetros, o prazo de validade concedido poderá ser de até 12 meses acima do prazo suportado pelos dados apresentados.

A **análise de tendência** faz parte da análise estatística e é uma ferramenta importante na análise dos estudos de estabilidade. Ela permite verificar a **tendência** de alteração do produto, ou seja, como determinado parâmetro varia em função do tempo. Parâmetros quantitativos como teor e produtos de degradação são geralmente passíveis de análise de tendência, enquanto parâmetros de desempenho, como dissolução, geralmente não tem tendência tão facilmente determinada (20).

Na maioria dos casos, pode-se supor que os atributos quantitativos (como teor, produtos de degradação e conteúdo de conservantes) seguem uma cinética de ordem zero, o que significa que a taxa de degradação não depende das concentrações dos compostos envolvidos e que a tendência é **linear**.

Entretanto, literatura recente tem demonstrado a existência de ordens de reação diferentes de zero em alguns casos, principalmente em meio líquido (21; 22). Por isso, recomenda-se análise de tendência em todos os estudos de estabilidade de longa duração, a fim de verificar se a degradação é de ordem zero, que é muito mais previsível e controlável. No caso de detecção de reações de diferentes ordens, será necessária maior cautela na determinação do prazo de reteste provisório do IFA ou do prazo de validade provisório do IFA e do medicamento e nas especificações de liberação.

No caso de marcadores de IFAV e fitoterápicos, a análise de tendência não se aplica uma vez que é muito improvável prever ou considerar um comportamento estatisticamente equivalente de degradação visto que, dificilmente trabalha-se com um único marcador (molécula única) e que os marcadores estão inseridos em uma matriz de alta complexidade.



## MEDICAMENTOS – GUIA nº 28, versão 1, de 11 de novembro de 2019

Para os casos de IFAV e fitoterápicos, deve-se considerar os critérios de liberação e estabilidade, conforme norma específica.

Para atributos que estão relacionados ao desempenho do produto, como dissolução, geralmente não é possível estabelecer uma tendência clara, devido ao elevado número de fatores que podem interferir no resultado. Entretanto, sempre que possível, análise de tendência para esses parâmetros deve ser feita.

Também faz parte da análise estatística a avaliação da variação interlotes. Essa variação será determinante na avaliação da confiança na análise de tendência e na possibilidade de aplicação de modelos de estudo de estabilidade reduzido.

É importante definir se variações interlotes são devidas apenas a desvios de análise ou se há algum fator relacionado ao lote que causa a variação. Por isso, variações que não sejam coerentes com variação de análise esperada devem ser investigadas e justificadas.

Tal investigação deve envolver revisão dos processos de fabricação dos lotes e tentativa de identificar qual(is) diferença(s) na produção levou(aram) à variabilidade. Caso ela seja atribuída a algum fator específico de produção, pode ser necessário melhorar os controles sobre este fator, ou definir o prazo de reteste do IFA ou o prazo de validade do IFA e do medicamento apenas com base no lote fabricado com a combinação de fatores que resultou em menor estabilidade (pior caso).

Recomenda-se que os resultados fora de tendência (ou seja, aqueles resultados que, durante a análise de tendência, não foram coerentes com o comportamento observado) tenham as causas para o desvio apresentadas. O motivo dessa requisição é a necessidade de avaliar o modelo como um todo e evitar distorções relacionadas a erros diversos, que podem comprometer a análise estatística. Para demonstrar que determinado resultado está fora da tendência, recomenda-se um teste estatístico adequado para apontar *outliers*.

Embora todos os tipos de estudo precisem ser avaliados, o tipo de avaliação será diferente para cada estudo. O estudo de longa duração permite análise estatística e, principalmente, análise de tendência muito mais robustas, porque tem mais tempos de análise. Estudos acelerados e de acompanhamento também permitem análise estatística, mas em muito menos detalhes.

Para os estudos acelerados, as mudanças significativas devem ser consideradas na avaliação, conforme definido na RESOLUÇÃO. Ressalta-se, porém, que a fusão de supositórios e a redução dos resultados de dissolução em cápsulas de gelatina que não persiste após adição de enzima ao meio de dissolução, por exemplo, não são consideradas mudanças significativas no Estudo de Estabilidade Acelerado.

Considerando as diferentes condições de realização do estudo, recomenda-se que a determinação do prazo de reteste provisório do IFA ou do prazo de validade provisório do IFA e do medicamento siga as árvores de decisão das Figuras 13 e 14.

Dados históricos relevantes devem ser considerados quando há variabilidade entre lotes ou diferenças significativas entre os resultados. Compreendem estudos de longa duração de lotes anteriores com resultados satisfatórios, que podem incluir lotes de desenvolvimento, com formulação e material de embalagem semelhantes aos lotes em estudo.

Regressão linear, análise de covariância e modelagem estatística são exemplos de ferramentas estatísticas que podem ser utilizadas na avaliação de dados de estabilidade passíveis de análise estatística de um atributo quantitativo para o qual existe um critério de aceitação proposto (19).



Avaliar cada um dos atributos em função do tempo

Estudo acelerado com alteração significativa?

É possível análise estatística do estudo de longa duração?

Estudo de longa duração tem (1) variabilidade entre lotes ou (2) diferenças significativas?

É possível análise de tendência do estudo?

Prazo provisório será igual ao estudo de longa duração até o momento

Caso haja dados históricos relevantes, prazo provisório pode ser até 6 meses ou 1,5 vezes maior que o estudo de longa duração até o momento, o que for menor

Caso haja dados históricos relevantes, prazo provisório pode ser até 12 meses ou 2 vezes maior que o estudo de longa duração até o momento, o que for menor

Prazo provisório pode ser até 12 meses ou 2 vezes maior que o estudo de longa duração até o momento, o que for menor



Figura 15- Processo de decisão para determinação do prazo de reteste provisório do IFA ou do prazo de validade provisório do IFA e do medicamento armazenados EM TEMPERATURA AMBIENTE.

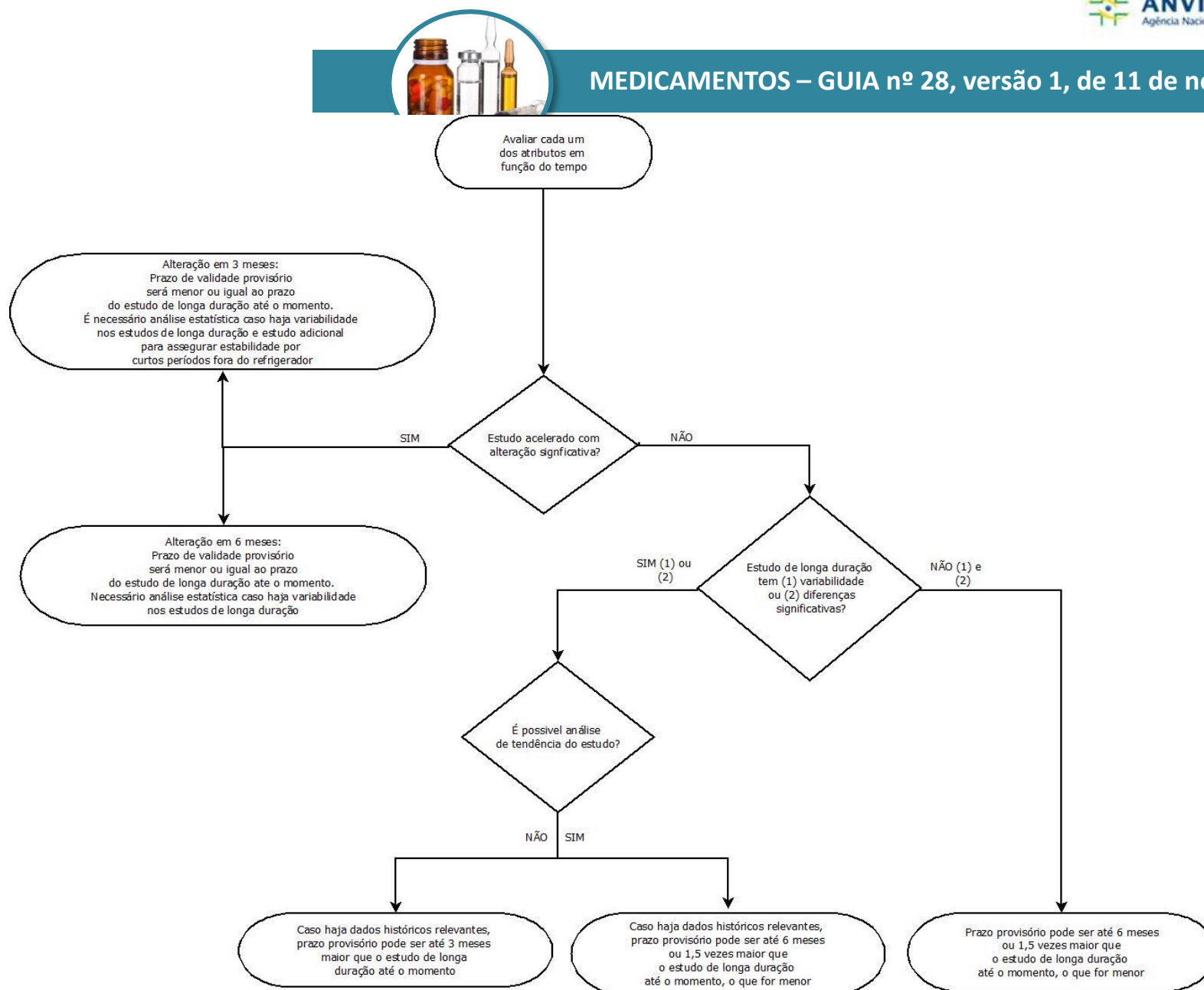


Figura 16- Processo de decisão para determinação do prazo de reteste provisório do IFA ou do prazo de validade provisório do IFA e do medicamento armazenados SOB REFRIGERAÇÃO.

#### XIV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **International Conference of Harmonization - ICH.** Stability testing of New Drug Substances and Products - Q1A(R2). 2003.
2. **Ali, M S, et al.** Simultaneous Determination of Metformin Hydrochloride, Cyanoguanidine and Melamine in Tablets by Mixed-Mode HILIC. *Chromatographia*. 2008, Vol. 67, 7-8.
3. **World Health Organization.** WHO Technical Report Series, No. 953 - Annex 2. 2009.
4. **Health Canada .** Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: New Drug Submissions (NDSs) and Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs). *Guidance Document*. 2017.
5. **Food and Drug Administration.** *Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products - Questions and Answers*. 2014.
6. **World Health Organization - WHO.** *Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products - DRAFT FOR COMMENT*. 2017.
7. —. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Forty-third report*. Suíça : World Health Organization, 2009.
8. **Huynh-Ba, Kim.** *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development* . s.l. : Springer, 2008.
9. **Ayala, A P, Siesler, H W e Cuffini, S L.** Polymorphism incidence in commercial tablets of mebendazole: a vibrational spectroscopy investigation. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2008, Vol. 39, 9.
10. **Otsuka, M, Hasegawa, H e Matsuda, Y.** Effect of Polymorphic Forms of Bulk Powders on Pharmaceutical Properties of Carbamazepine Granules. *Chem. Pharm. Bull.* 47, 1999, Vol. 6.
11. **International Conference of Harmonization - ICH.** Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances - Q6A. 1999.
12. **World Health Organization - WHO.** STABILITY TESTING OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS (DRAFT FOR COMMENT). 2017.
13. **International Conference of Harmonization - ICH.** Stability Testing: photostability testing of new drug substances and products - Q1B. 1996.
14. **Fasani, E e Albin, A.** Photostability Stress Testing. [A. do livro] J Swarbrick. *Pharmaceutical Stress Testing*. 2005.
15. **Christensen, K L, et al.** Influence of temperature and storage time after light exposure on the quinine monohydrochloride chemical actinometric system. *Eur J Pharm Sci.* 9, 2000, Vol. 3.
16. **Food and Drug Administration - FDA.** Guidance for Industry. *Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics*. 1999.
17. **Tonnesen, Hanne Hjorth.** *Photostability Of Drugs And Drug Formulations*. s.l. : Taylor & Francis Ltd, 1996.
18. **International Conference of Harmonization - ICH.** Bracketing and Matrixing designs for stability testing of new drug substances and products - Q1D. 2002.
19. —. Evaluation of Stability Data - Q1E. 2003.
20. **Carstensen, J T e Rhodes, C.** *Drug Stability - Principles and Practices*. s.l. : CRC Press, 2000.
21. **Moreno, A H e Salgado, H R N.** Stability Study and Degradation Kinetics of Ceftazidime in Pharmaceutical Preparations. *Advances in Analytical Chemistry.* 2, 2012, Vol. 1.
22. **Khan, S R, et al.** Stability Characterization, Kinetics and Mechanism of Degradation of Dantrolene in Aqueous Solution: Effect of pH and Temperature. *Pharmacology & Pharmacy.* 3, 2012.