

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Impacto da RDC 318/2019 na determinação do prazo de validade e
na condução dos estudos de estabilidade de medicamentos**

Alane Sousa Silva

SÃO PAULO
2022

ALANE SOUSA SILVA

**Impacto da RDC 318/2019 na determinação do prazo de validade e
na condução dos estudos de estabilidade de medicamentos**

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientadora: Prof^a. Dra. Michele G. Issa

SÃO PAULO

2022

RESUMO

SILVA, A.S. **Impacto da RDC 318/2019 na determinação do prazo de validade e na condução dos estudos de estabilidade de medicamentos**. 2022. 37p. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

A garantia da qualidade e eficácia dos medicamentos comercializados no Brasil e a periodicidade com a qual as empresas lançam produtos inovadores no mercado, apresentam forte impacto na saúde pública. O registro, pós-registro, bem como o acompanhamento dos produtos no comércio é mediado pela regulação dos processos, requisitos e avaliações necessárias para implantação e consolidação de medicamentos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pela publicação de instrumentos normativos e não normativos pela resolução da diretoria colegiada (RDC), bem como os guias de caráter recomendatório e as diretrizes de qualidade que procuram atender as exigências do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH). Dentro deste contexto, a condução de estudos de estabilidade está intrinsecamente associada à determinação do prazo de validade de medicamentos e consequentemente à atualização do portfólio disponibilizado no comércio. Desse modo, realizar uma abordagem sistemática acerca das exigências para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos de origem sintética, mostra-se bastante pertinente, de modo a compreender o delineamento desses estudos nas indústrias farmacêuticas e o impacto decorrente das atualizações na legislação. Esse trabalho teve como objetivo avaliar o impacto da nova normativa na determinação do prazo de validade e nos estudos de estabilidade, avaliando de modo paralelo e comparativo a RE nº 01/2005, revogada após publicação da RDC nº 318/2019. Ao longo do texto foram abordados os estudos de estabilidade necessários para o peticionamento do registro e pós-registro, bem como a determinação do prazo de validade provisório e definitivo. Dentre as principais mudanças observadas com a atualização da normativa, destaca-se a consolidação das diretrizes de insumos ativos e medicamentos em um único documento, o aumento do número de lotes empregados para o estudo de acompanhamento e a aplicação de análise de tendência para avaliação estatística e predição do prazo de validade.

Palavras-chave: Estudos de estabilidade. Matrização. Agrupamento. Análise de tendência. Prazo de validade. Método indicador de estabilidade.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICH	<i>The International Council for Harmonisation of Technical Requirements Registration Pharmaceuticals Human Use</i>
NBT	Norma Brasileira
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
SCMED	Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
UR	Umidade Relativa
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	8
2.1. Objetivos gerais	8
2.2. Objetivos específicos	8
3. METODOLOGIA	9
3.1. Estratégias de pesquisa	9
3.2. Critérios de inclusão	9
3.3. Critérios de exclusão	9
3.4. Coleta e análise dos dados	10
4. REVISÃO DA LITERATURA	11
4.1. Estudos de estabilidade	11
4.1.1. Estudo de longa duração	14
4.1.2. Estudo acelerado	14
4.1.3. Estudo de acompanhamento	15
4.1.4. Validação de tempo de espera	17
4.1.5. Estudo de fotoestabilidade	18
4.1.6. Estudo de estabilidade em uso	20
4.1.7. Estudo pós-reconstituição ou diluição	21
4.1.8. Estudo de degradação forçada	22
4.1.9. Estudo específico	24
4.2. Impacto no registro e pós-registro de medicamentos	25
4.3. Estudo reduzido e análise estatística para a determinação do prazo de validade	27
4.3.1. Agrupamento e matrização	27
4.3.2. Prazo de validade	29
5. CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da humanidade o homem emprega substâncias de origem natural advinda de plantas medicinais com o objetivo de encontrar uma ação terapêutica (VIEGAS, 2006). De modo empírico, procurava-se avaliar os benefícios proporcionados pelas substâncias, a fim de compreender seus efeitos no organismo e diminuir as consequências decorrentes das enfermidades (BARREIRO, 2009).

A consolidação do conhecimento dos princípios ativos de origem natural, permitiu idealizar substâncias análogas de origem sintética, ou seja, por meio da síntese molecular, foi possível propor novas oportunidades de processos produtivos e tratamentos farmacológicos (SCHNITZER, 2020).

Os fármacos sintéticos representam um notório destaque no mercado. *“Até 1991, entre 866 fármacos usados na terapêutica, 680 (79%) eram de origem sintética. Os restantes 186 (21%), correspondiam àqueles de origem natural ou semi-sintética”* (MENEGATTI et al., 2001). Esse cenário propiciou estruturar e expandir a produção em alta escala, tornando a fabricação de medicamentos industrial e automatizada. O crescimento no consumo de medicamentos está intrinsecamente atrelado ao crescimento populacional, desenvolvimento científico e a globalização. Essa expansão revela forte impacto para a indústria farmacêutica que planeja-se para o lançamento de novos produtos no mercado. *“Foram identificados 5.897 produtos cadastrados no país em 2019, dos quais 40,4% são medicamentos similares, 39,6% medicamentos genéricos e 33,8% outros produtos”*, conforme índice estatístico estabelecido pela Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED) (ANVISA, 2021).

A Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, outorgou a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) responsável por regular, fiscalizar e estabelecer as atribuições, os requisitos e as condições necessárias para garantir a qualidade dos produtos e serviços de saúde, colaborando continuamente com a

definição e discussão para implantação de políticas de vigilância sanitária (BRASIL, 1999).

Para o adequado exercício de suas funções, no que tange o registro de medicamentos, a ANVISA é responsável pela elaboração, revisão e atualização recorrente das Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) que abordam normas pertinentes às etapas e requisitos de produção de medicamentos, dentre outros produtos, a fim de assegurar as Boas Práticas. Portanto, as RDCs norteiam as indústrias farmacêuticas para o registro e pós-registro de medicamentos, tal como o constante acompanhamento dos produtos comercializados.

A RDC nº 318 deferida em 6 de novembro de 2019 consiste em uma normativa responsável pela condução dos estudos de estabilidade, determinando os parâmetros que norteiam a predição do prazo de validade dos insumos farmacêuticos e medicamentos. A resolução contempla distintas classificações de medicamentos, como por exemplo os genéricos, similares, inovadores, fitoterápicos e importados (BRASIL, 2019).

A RDC nº 318/2019 contempla os procedimentos para a condução dos estudos de estabilidade de acompanhamento, longa duração, acelerado, fotoestabilidade, degradação forçada e estabilidade em uso, revelando os indicadores de qualidade, como a análise de tendência e a possibilidade da condução de estudos reduzidos por intermédio da matrização e agrupamento. Em decorrência das novas abordagens propostas na RDC nº 318/2019, legislações anteriores, como a RE nº 1, de 29 de julho de 2005 e a RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012 foram revogadas (BRASIL, 2019).

A RE nº 1 trata dos requisitos para a condução dos estudos de estabilidade, como os testes, os períodos, condições e exigências de adequabilidade, enquanto a RDC nº 45 discorre sobre a data de reteste do IFA, a qual também é conduzida por meio de um estudo de estabilidade de longa duração (BRASIL, 2005; BRASIL, 2012).

A RDC nº 318/2019 compilou a legislação referente aos estudos de IFAs e medicamentos no mesmo documento, a fim de facilitar a compreensão das exigências. A série de atualizações propostas nas legislações é reflexo do cenário em que o Brasil

adentrou, em 2016, como membro no Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), tornando-se parte das autoridades reguladoras do comitê internacional, constituído pela União Europeia, Japão e Estados Unidos, que pertencem como membros permanentes e Coreia do Sul, China, Singapura e Brasil como membros eleitos (ANVISA, 2018).

Do ponto de vista regulatório, as mudanças promovidas foram estabelecidas a fim de atender às diretrizes do ICH, padronizando o processo de registro de medicamentos à nível internacional, acarretando maior competitividade no mercado nacional e qualidade dos produtos (ANVISA, 2018).

O estudo de estabilidade é elaborado durante a fase inicial do processo de desenvolvimento do produto, utilizando-se de diretrizes regulatórias que possuem embasamento nos guias do ICH, como o ICH Q1A que refere-se aos testes de estabilidade de novas substâncias, ICH Q1B que trata-se dos testes de fotoestabilidade e o ICH Q3A e Q3B que abordam as impurezas nas substâncias e produtos. Desse modo, as diretrizes regulatórias no Brasil caminham frente às normas do ICH, que atingiram a harmonização em diferentes áreas da qualidade (SENGUPTA et al., 2018).

As peculiaridades estabelecidas em legislações, como por exemplo RDC nº 318/2019 e o Guia da Estabilidade nº 28/2019 exercem impacto direto para a indústria farmacêutica e apresentam-se em constante atualização a fim de corroborar com a qualidade dos estudos desempenhados e por conseguinte, dos produtos farmacêuticos e tratamentos farmacológicos à disposição da sociedade. Além disso, é reflexo direto da entrada do Brasil como membro do ICH, revelando como a ANVISA preocupa-se em atender as padronizações de qualidade internacional (ANVISA, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

O presente trabalho tem como objetivo analisar o impacto da RDC nº 318/2019 na determinação do prazo de validade e na condução dos estudos de estabilidade para medicamentos de origem sintética, bem como realizar notória comparação com a RE nº 01/2005, revogada após publicação da referida resolução.

2.2. Objetivos específicos

Discutir os diferentes tipos de estudo de estabilidade;

Determinar a aplicação e objetivo da análise de tendência;

Compreender o racional para determinação de uma matrização e agrupamento;

Assimilar o tratamento estatístico para predição de prazo de validade.

3. METODOLOGIA

3.1. Estratégias de pesquisa

As fontes empregadas para o desenvolvimento do presente trabalho são regulamentos oficiais publicados pela ANVISA, como a RDC nº 318/2019, RE nº 01/2005, RDC nº 658/2022 e o Guia de estabilidade nº 28/2019, documentos oficiais do ICH e da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization* - WHO) . As pesquisas bibliográficas empreendidas abrangem bases de dados de bibliotecas eletrônica científica, como SciELO, Pubmed e Science Direct sob os descritores em português e inglês: matrização, análise de tendência, técnicas de agrupamento, estabilidade, ICH, método indicador de estabilidade.

3.2. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão integraram compêndios oficiais brasileiro e internacional vigentes e documentos oficiais sob domínio da regulação pela ANVISA, pertinentes às etapas de pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos sintéticos.

3.3. Critérios de exclusão

Foram desconsiderados do presente trabalho, a avaliação de regulamentos revogados, com exceção da Resolução RE nº 01/2005, pois o trabalho teve como foco confrontar as diferenças implantadas pela RDC nº 318/2019, em substituição a RE nº 01/2005. De modo similar, foram desconsiderados para avaliação e investigação as resoluções que tratam de medicamentos de origem biológica.

3.4. Coleta e análise dos dados

A leitura exploratória foi conduzida atentando-se para possíveis implicações na realização dos estudos de estabilidade e nas técnicas estatísticas empregadas, a fim de realizar uma descrição objetiva condensada sobre os impactos verificados para a indústria farmacêutica. Principalmente, no que concerne a predição do prazo de validade de medicamentos.

Com essa finalidade, será empreendida uma abordagem sistemática contemplando as principais diferenças de requisitos no que tange a condução dos estudos de estabilidade, a seleção de lote e o processo de registro, incluindo tabelas comparativas com a finalidade de elucidação.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Estudos de estabilidade

A execução dos estudos de estabilidade fundamenta-se em exigências regulatórias para predição e comprovação do prazo de validade, sendo realizados em registro, pós-registro, desvio e acompanhamento dos lotes comerciais. Os estudos possuem como objetivo a simulação das condições que o medicamento será exposto durante sua vida de prateleira, garantindo por intermédio da realização das análises físico-químicas e microbiológicas, a qualidade, segurança e consequentemente, a eficácia do medicamento (*WHO*, 2018).

As temperaturas e umidades preconizadas para os estudos de estabilidade são estipuladas considerando as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) que separa o mundo em diferentes zonas climáticas (I a IV). O Brasil está territorialmente localizado na zona tropical, caracterizado por se enquadrar na zona quente e úmida, correspondente a zona IV (*WHO*, 2018).

Um estudo realizado pela OMS estabeleceu a separação da zona IV em IVa e IVb, sendo a segunda caracterizada em virtude da maior umidade relativa (UR), portanto, o Brasil pertence a zona climática IVb e para garantir o prazo de validade, mediante as necessidades de transporte no país, deve-se comprovar estabilidade sob as condições expressas na Tabela 1 (BRASIL, 2019).

O estudo de estabilidade deve ser executado com o produto farmacêutico armazenado em sua embalagem primária e as condições derivam das indicações de armazenamento do medicamento ou IFA, conforme expresso na Tabela 2. Para isso, são utilizadas câmaras ou salas climáticas que são monitoradas por programa gerenciador capaz de gerar gráficos instantâneos de temperatura e umidade, comprovando a condução adequada do estudo.

Tabela 1 - Condições preconizadas para condução dos estudos de estabilidade.

Estudo de estabilidade	Condições
Longa Duração, Acompanhamento, Em Uso, Pós-reconstituição ou diluição, <i>Holding Time</i>	30°C / 75% UR
Acelerado	40°C / 75% UR
Fotoestabilidade	UV - 200 watt.horas/m ² VIS - 1.200.000 lux.horas

Fonte: Adaptado Guia de Estudos de Estabilidade Nº 28/2019.

Tabela 2 - Faixas de temperatura e umidade empregadas nos estudos de estabilidade de medicamentos em função da condição de armazenamento.

Condição do armazenamento	Estudo de longa duração ou acompanhamento	Estudo acelerado
-25°C a -15°C	-20°C ± 5°C	Não se aplica
Refrigeração (2 a 8°C)	5 ± 3°C	25°C±2°C/60%UR±5%UR 30°C±2°C/75%UR±5%UR 30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C) - Produtos de base aquosa	30°C±2°C/35%UR±5%UR	40°C±2°C/25%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C) - Demais produtos	30°C±2°C/75%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR

Fonte: Guia de Estudos de Estabilidade Nº 28/2019.

Os testes exigidos na resolução nº 318/2019 abrangem aspectos físicos, químicos e microbiológicos, indicados para as diferentes formas farmacêuticas, entre eles, podem ser citados: aspecto, teor, dissolução, pH, quantificação de produtos de

degradação, quantificação de antimicrobianos e antioxidantes, quando aplicável (BRASIL, 2019).

A formação de produtos de degradação origina-se da reação das substâncias presentes na formulação, provenientes da interação fármaco-fármaco, interação fármaco-excipiente ou solvente, tal como também pode ser oriundo da embalagem e das condições de armazenamento que acarreta a formação de substâncias tóxicas e reduz o teor dos medicamentos, diminuindo o potencial farmacológico (FACCI et al, 2020).

As análises usualmente empregadas para garantir a qualidade microbiológica dos medicamentos, são determinadas pela Farmacopéia Brasileira, que também apresenta os ensaios necessários para avaliação da água no processo produtivo. A RDC nº 318/2019 determina que as análises devem ocorrer no início e fim de cada estudo de estabilidade de longa duração e acelerado, e consistem principalmente na testagem de microrganismos da família *Enterobacteriaceae*, cujos principais representantes são as bactérias do gênero *Escherichia coli* e *Salmonella*, microrganismos da família *Pseudomonadaceae*, que possui como representante a *Pseudomonas*, bem como a família *Staphylococcaceae*, que contém as bactérias do gênero *Staphylococcus* (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

A Farmacopéia Brasileira determina que a pesquisa de microrganismos patogênicos ocorra em duas etapas: a primeira consiste no enriquecimento da cultura em meio não seletivo e a segunda etapa consiste na identificação empregando meio de cultura seletivo. Ademais, formas farmacêuticas, como soluções injetáveis e colírios, precisam comprovar esterilidade durante o andamento do estudo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Em relação à resolução RE nº 01/2005, que foi revogada, na nova normativa, além dos três tipos de estudos de estabilidade: longa duração, acelerado e acompanhamento, foram incluídos os estudos de estabilidade em uso e degradação forçada, bem como o estudo de estabilidade pós-reconstituídos.

4.1.1. Estudo de longa duração

Em geral, o estudo de longa duração é desenvolvido em estufas ou salas climatizadas a 30°C e 75% UR, cujas análises químicas devem ser executadas antes das amostras serem incubadas, denominado tempo inicial, posteriormente com uma periodicidade de três meses, no primeiro ano, seis meses no segundo ano e anualmente a partir do terceiro ano (Quadro 1), conforme determinado no Art. 96º da RDC nº 318/2019 (BRASIL, 2019). As análises físicas e microbiológicas são executadas no início e fim do estudo de estabilidade, como por exemplo dureza, contagem e pesquisa microbiana.

O estudo de longa duração é conduzido para estabelecer o prazo de validade do medicamento, bem como as condições de armazenamento. A presente norma estabelece que os resultados das análises físico-químicas obtidas ao decorrer do estudo podem ser classificadas como mudanças significativas se apresentar perda de 5% de teor em relação ao período inicial, perda de peso de 5% em 3 meses, dissolução com resultado fora de especificação (12 unidades) e perda de 10% no teor de IFA vegetal (BRASIL, 2019 - Art. 94º).

4.1.2. Estudo acelerado

O estudo acelerado compreende análise nos períodos de 3 e 6 meses, com amostras incubadas em câmaras climáticas de 40°C e 75% UR, é realizado com o intuito de forçar a degradação do produto em um curto período de tempo, simulando as possíveis condições de transporte, a fim de garantir a sua qualidade. O Quadro 1 apresenta a periodicidade dos testes executados no estudo. O Art. 7º da RDC nº 318/2019 estabelece que o estudo de estabilidade acelerado deve ser apresentado à

ANVISA, mesmo que o estudo de longa duração esteja finalizado, a fim de assegurar a possível exposição do produto a condições extremas (BRASIL, 2019).

Quadro 1 - Periodicidade dos testes realizados no estudo de longa duração e acelerado

Testes	Condição	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Descrição	30°C ± 75%UR	x	x	x	x	x	x	x
	40°C ± 75%UR		x	x				
Teste físico-químico*	30°C ± 75%UR	x						x
	40°C ± 75%UR			x				
Dissolução**	30°C ± 75%UR	x	x	x	x	x	x	x
	40°C ± 75%UR		x	x				
Teor	30°C ± 75%UR	x	x	x	x	x	x	x
	40°C ± 75%UR		x	x				
Produto de degradação	30°C ± 75%UR	x	x	x	x	x	x	x
	40°C ± 75%UR		x	x				
Contagem total de bactérias aeróbias	30°C ± 75%UR	x						x
	40°C ± 75%UR			x				
Contagem total de bolores e leveduras	30°C ± 75%UR	x						x
	40°C ± 75%UR			x				
Pesquisa de patógenos	30°C ± 75%UR	x						x
	40°C ± 75%UR			x				

Fonte: Autoria própria.

* Os testes físicos dependem da forma farmacêutica e via de administração. O Guia nº 28/2019 aborda a lista de testes físicos específicos.

** O teste de dissolução pode ser substituído por outro teste de desempenho conforme forma farmacêutica, descrito no Guia nº 28/2019.

4.1.3. Estudo de acompanhamento

Para a realização dos estudos de acompanhamento são mantidas as condições utilizadas no estudo de longa duração, na maior parte dos casos 30°C/75% UR em 12 e

24 meses. Tal estudo se faz necessário a fim de certificar a eficácia dos medicamentos que já estão no mercado, portanto com prazo de validade determinado, garantindo a efetividade do tratamento farmacológico. Realiza-se todos os testes nos períodos determinados, viabilizando a manutenção do prazo de validade, como exemplificado no Quadro 2.

Quadro 2 - Periodicidade dos testes realizados no estudo de acompanhamento

Testes	Condição	Inicial	12 meses	24 meses
Descrição	30°C ± 75%UR	x	x	x
Teste físico-químico*	30°C ± 75%UR	x	x	x
Dissolução**	30°C ± 75%UR	x	x	x
Teor	30°C ± 75%UR	x	x	x
Produto de degradação	30°C ± 75%UR	x	x	x
Contagem total de bactérias aeróbias	30°C ± 75%UR	x	x	x
Contagem total de bolores e leveduras	30°C ± 75%UR	x	x	x
Pesquisa de patógenos	30°C ± 75%UR	x	x	x

Fonte: Autoria própria

* Os testes físicos dependem da forma farmacêutica e via de administração. O Guia nº 28/2019 aborda a lista de testes físicos específicos.

** O teste de dissolução pode ser substituído por outro teste de desempenho conforme forma farmacêutica, descrito no Guia nº 28/2019.

A legislação vigente determina a seleção de um lote por ano para estudo de acompanhamento de todos os produtos fabricados, incluindo todas as dosagens e apresentações. A seleção é proveniente do tempo de fabricação, sendo necessário selecionar o lote que apresenta maior tempo na linha de produção, com a finalidade de avaliar o caso mais crítico. A amostragem de seleção de lote de acompanhamento,

determinado pela RE nº 01, acontecia conforme o número de lotes produzidos pela empresa, sendo um lote selecionado para estudo de acompanhamento em produções superior a 15 lotes por ano e um lote a cada dois anos para produções abaixo de 15 lotes no ano. Para produtos de concentrações diferentes ou proporcionais, era possível selecionar o caso em que houvesse mais lotes produzidos durante o ano.

É válido ressaltar que tal alteração gera impacto no número de lotes que devem ser testados, e, conseqüentemente, em espaço para armazenamento nas câmaras climáticas, assim como, na quantidade de análises a serem realizadas. Para exemplificar essa questão, uma empresa que tenha 20 produtos na forma de comprimidos e que cada produto seja apresentado em duas dosagens com formulação proporcional, na norma anterior seriam amostrados para o estudo de acompanhamento 20 lotes a cada dois anos, na norma vigente, nesse mesmo período seriam amostrados 80 lotes, um aumento de quatro vezes, podendo ocasionar a necessidade de mais recursos para a condução desses estudos e respectivas análises.

Entretanto, dependendo do caso é possível reduzir a quantidade de amostras analisadas utilizando modelos de estudo reduzidos, como será abordado mais adiante.

4.1.4. Validação de tempo de espera

O estudo para validação de tempo de espera (*holding time*) de medicamentos é tratado no Anexo 4 “*General guidance on hold-time studies*” do TRS 922 da OMS. A RDC nº 658/2022 cita a necessidade de estudo para validar o tempo de expedição na produção, conforme Art. 274:

Art. 274. O impacto sobre a estabilidade do produto embalado deve ser avaliado e estudado sob as condições de estabilidade de longa duração quando o produto a granel é armazenado por um longo período antes de ser embalado e/ou expedido de um local de fabricação para um local de embalagem.

§ 1º Deve ser avaliada a estabilidade dos intermediários que são armazenados e utilizados durante períodos prolongados.

§ 2º Deve ser avaliada a estabilidade do produto reconstituído caso esta seja impactada pelas condições de armazenamento de produto a granel (BRASIL, 2022).

O escopo de desenvolvimento dos estudos de *holding time* leva em consideração as diferentes fases de produção do medicamento, sendo necessário avaliar se existe um tempo de espera e as condições de armazenamento entre as etapas produtivas, como por exemplo se o produto apresenta tempo de expedição até o produto final (WHO, 2015).

Dentre as etapas contempladas estão a manipulação, o envase, o encapsulamento, a compressão, o revestimento, a emblistagem e as demais etapas pertinentes à rota produtiva. O plano de amostragem para retirada das amostras é considerado a partir das etapas críticas do processo produtivo, parâmetros como por exemplo tempo, temperatura, homogeneização, condição de armazenamento entre outros, são avaliados criticamente. As amostras são coletadas respeitando as condições determinadas de acondicionamento real da rotina produtiva (WHO, 2015).

O estudo de *holding time* é caracterizado como um estudo complementar à validação de processos. Os lotes avaliados precisam ser submetidos a estudo de estabilidade de longa duração, para determinar a estabilidade no processo produtivo, garantindo que o produto permanece dentro das especificações (BRASIL, 2022).

4.1.5. Estudo de fotoestabilidade

O estudo de fotoestabilidade é realizado com a finalidade de certificar que a embalagem desempenha proteção adequada à exposição das amostras sob condições de luminosidade. As diretrizes definidas na legislação brasileira baseiam-se no ICH Q1B que trata dos testes de fotoestabilidade de medicamentos. A câmara de fotoestabilidade baseia-se em um sistema actinométrico, o qual possibilita a exposição da amostra em

ciclos de radiação ultravioleta e luz visível. Para proceder com o estudo é necessário garantir o controle de temperatura, para comprovar que as mudanças verificadas, referem-se apenas à exposição da luz e não induzidas pela temperatura, para isso utiliza-se uma amostra controle, a qual é envolvida em papel alumínio, de modo a impedir a incidência de luz (SENGUPTA et al, 2018).

A exposição ocorre com as amostras totalmente expostas, fora do seu material de embalagem, veiculada a material quimicamente inerte como por exemplo vidro, de modo que todas as unidades tenham exposição direta à luz. Também ocorre a exposição das amostras controle e as amostras em sua embalagem proposta para comercialização, determinando se o medicamento é considerado fotoestável ou se há necessidade de embalagem fotoprotetora. A RDC nº 318/2019 determina a quantidade de lotes necessários em registro e pós registro, conforme citado abaixo.

Art. 82. O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado com 1 (um) lote representativo de produção do IFA (BRASIL, 2019).

Art. 102. Para fins de registro ou inclusão de novas concentrações ou formas farmacêuticas, o Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado inicialmente em 1 (um) lote que tenha a mesma fórmula e que simule o processo de produção que se pretende registrar (BRASIL, 2019).

Art. 103. Para mudanças pós-registro em que não é dispensado o Estudo de Fotoestabilidade, este pode ser realizado em apenas 1 (um lote) (BRASIL, 2019).

Caso os estudos sejam inconclusivos para IFA e medicamento, deve-se realizar estudo em dois lotes adicionais. O estudo será conclusivo se a embalagem proposta apresentar proteção a degradação da luz. Desse modo, caso a análise revele resultado fora da especificação, o estudo deve ser realizado dentro de uma embalagem primária fotoprotetora. Após a comprovação dos resultados dentro da especificação, é possível determinar que o produto é fotoestável desde que armazenado em sua embalagem primária. Se mesmo assim o produto não apresentar fotoestabilidade, é possível realizar o estudo em sua embalagem primária com a adição de outra proteção, o qual

pode ser uma embalagem secundária ou envoltório intermediário (SENGUPTA et al., 2018).

A condução deste estudo vai determinar as precauções de uso a serem indicadas na embalagem e sob quais circunstâncias o medicamento apresenta fotoestabilidade (BRASIL, 2019).

Por meio do estudo de fotoestabilidade é possível determinar a necessidade de uma atmosfera inerte para o manuseio do medicamento, a necessidade de antioxidantes em sua formulação, bem como as interações entre os excipientes e os materiais de embalagem. Portanto, constitui-se como um estudo capaz de prever a sensibilidade do fármaco, sendo este necessário no ciclo de desenvolvimento do medicamento (SENGUPTA et al., 2018).

4.1.6. Estudo de estabilidade em uso

O estudo de estabilidade em uso é desempenhado em câmaras climáticas de 30°C/75% UR para produtos cuja apresentação é multidosagem, no qual a administração de uma dose resulta na abertura e exposição das demais doses, desta maneira, conduz-se a simulação de utilização do medicamento conforme a descrição na bula. Por meio desse estudo é possível avaliar sucessivas aberturas e fechamento de frascos de armazenamento (BAWAZIR et al., 2018).

O estudo deve abranger o período de administração do medicamento, realizando-se os testes físico-químicos e microbiológicos após a simulação de utilização, a fim de garantir a manutenção da qualidade do medicamento do período inicial ao final de uso (FACCI et al., 2020). Desse modo, é possível o estabelecimento do prazo de validade após a abertura. A legislação atual exige a relação de lotes abaixo descritos para o andamento do estudo de estabilidade em uso (BRASIL, 2019).

Art. 31. O Estudo de Estabilidade em Uso deve ser realizado minimamente em 2 (dois) lotes dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no momento do registro

e em 1(um) lote em mudanças pós-registro, sendo que pelo menos um lote precisa ser avaliado no final do prazo de validade (BRASIL, 2019).

O estudo em uso é realizado no período inicial e final de estudo de longa duração, tal como em um período intermediário, antes do peticionamento, para os estudos de estabilidade que apresentam-se em progresso, conforme exigência em legislação.

Para o delineamento do estudo, avalia-se a administração descrita em bula, pois pretende-se dispensar as amostras em sua menor posologia, sendo este o caso mais crítico, devido maior tempo de exposição das demais doses. Realiza-se a análise após simulação da primeira administração, tida como tempo zero (T0), prossegue-se com as dispensações até restar uma dose, avaliando-se a última dose conforme método e especificação preconizado em protocolo de estudo. Caso ainda sobre amostra, após a administração de posologia mínima, é necessário realizar a análise nas doses restantes após a exposição da amostra até o final do prazo de validade, desta maneira é possível certificar que o medicamento poderá ser utilizado até o prazo de validade final ou se deve apresentar prazo de validade menor após abertura (BRASIL, 2019).

Para medicamentos de administração esporádica é necessário comprovar a estabilidade após abertura até o final do prazo de validade, neste caso considera-se dois planos amostrais, o primeiro constituído por amostras na qual foi dispensada uma dosagem posológica e o segundo no qual restou uma dose, assim avalia-se ambas as possibilidades, certificando a estabilidade do produto (BAWAZIR et al., 2018).

4.1.7. Estudo pós-reconstituição ou diluição

O estudo de estabilidade de pós-reconstituição ou diluição ocorre após exposição das amostras em câmaras climáticas de 30°C/75%UR, o estudo tem como objetivo analisar a estabilidade do produto frente a administração do produto, veiculadas por diluentes de distinta composição e concentração, especificados em bula.

A RDC nº 318/2019 determina a utilização de sete diluentes para produtos que irão solicitar registro, os diluentes são: "água para injeção, cloreto de sódio 0,9%, cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, solução glicofisiológica, solução de Ringer e solução de Ringer com lactato". Esse estudo é conduzido em paralelo com o estudo de estabilidade em uso, com a finalidade de otimizar análise, caso a embalagem de apresentação seja multidose. O Art. 23º determina a quantidade de lotes necessários na apresentação do estudo de estabilidade de pós diluídos/pós reconstituídos.

Art. 23. O Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição deve ser realizado minimamente em 2 (dois) lotes dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no momento do registro e em 1 (um) lote em mudanças pós-registro (BRASIL, 2019).

Em vista disso, a análise deve ser realizada imediatamente após a reconstituição e após o tempo máximo de uso recomendado em bula, no período inicial e final do estudo de estabilidade de longa duração, bem como em um período intermediário antes do peticionamento (BRASIL, 2019).

A RDC nº 318/2019 exige apresentação de comprovação das amostras expostas às condições ambientes de utilização, ou seja, exige que as amostras sejam expostas nas condições de luminosidade durante seu tempo de uso após a reconstituição/diluição, podendo abranger desde um ambiente hospitalar (1000 lux) até um ambiente de escritório (500 lux), essa medição é realizada por intermédio de luxímetro, conforme a Associação Brasileira de Normas Técnicas NBR ISO/CIE 8995-1 que trata da iluminância dos interiores (ABNT, 2013). Como recomendação, o Guia nº 28/2019 estabelece a exposição da amostra ao dobro de iluminação recomendada para uso do medicamento, para assim avaliar o caso mais crítico (BRASIL, 2019).

4.1.8. Estudo de degradação forçada

O estudo de estabilidade de degradação forçada, de modo similar é identificado como estudo de estresse, cujo objetivo é promover, deliberadamente, a degradação da molécula para determinar os produtos de degradação, bem como seu mecanismo de formação, a partir da exposição do produto a fatores catalíticos externos e internos mais intensos que os fatores determinados para o desempenho do estudo de estabilidade acelerado. Desse modo, identifica-se e caracteriza-se os produtos de degradação, determinando a estabilidade intrínseca do composto e promovendo a adequação do método analítico (CAMPBELL et al., 2022)

O ICH Q1A (R2) trata-se dos testes de estabilidade de novas substâncias medicamentosas e produtos farmacêuticos e aborda as definições e os requisitos para o desenvolvimento do estudo de estresse, enquanto a RDC nº 318/2019 aborda a quantidade de lote necessário e sua definição. Conforme legislação brasileira, exige-se a condução de um lote no estudo de estresse e a avaliação dos efeitos da temperatura, calor, umidade, oxidação e hidrólise (BRASIL, 2019). Os parâmetros de degradação não são definidos em legislação, podem seguir o racional da empresa, baseado em artigos e compêndios oficiais, porém é necessário apresentar justificativas técnicas, sendo este planejado em função do desenvolvimento de validação analítica e metodologia indicativa de estabilidade.

Conforme citado por Saranjit Singh, o objetivo do teste não é degradar completamente a molécula e ocasionar a formação de produtos secundários, porém estabelecer uma degradação de 10 a 30% da perda do teor, caso não seja formado produto de degradação após 10 dias, a molécula é tida como estável sob tais condições de estresse (SINGH et al., 2013, SENGUPTA et al., 2018).

Dessa maneira, o estudo de degradação forçada é desempenhado com o objetivo de determinar metodologia analítica capaz de detectar as alterações de identidade, pureza e potência do ativo, sendo este executado durante a fase de desenvolvimento clínico do produto, pode ser estendido para mudanças pós-registro,

com o objetivo de avaliar a mudança no processo produtivo. O método desenvolvido deve ser sensível às impurezas em concentrações baixas, bem como a faixa de linearidade deve corresponder a resposta do pico desejado (SENGUPTA et al., 2018).

4.1.9. Estudo específico

Com o objetivo de estabelecer o adequado armazenamento e transporte dos medicamentos, o guia de estabilidade vigente recomenda que os estudos de estabilidade sejam realizados mediante ciclos de congelamento e descongelamento para produtos armazenados em refrigeração, sendo necessário desenvolver 3 ciclos, conforme ciclo discriminado na Tabela 3, procedendo com a análise completa. Assim sendo, para medicamentos que são semissólidos, realiza-se 3 ciclos, conforme Tabela 4, para avaliar a exposição a grandes variações de temperatura. Diante disso, em ambos os casos é possível estabelecer a variação de temperatura permitida para o medicamento e discriminar em sua embalagem de acondicionamento (SENGUPTA et al, 2018).

Tabela 3 - Ciclo térmico de congelamento e descongelamento para medicamentos refrigerados

Temperatura	Período
-10°C a -20°C	4 dias
30°C	3 dias

Fonte: Adaptado Guia de estabilidade nº 28/2019.

Tabela 4 - Ciclo térmico para semissólidos

Temperatura	Período
40°C	4 dias
30°C	3 dias

Fonte: Adaptado Guia de estabilidade nº 28/2019.

4.2. Impacto no registro e pós-registro de medicamentos

Dentre as abordagens citadas na RDC nº 318/2019 cabe destacar as principais mudanças nos procedimentos regulatórios, que diz respeito ao deferimento de prazo de validade provisório e definitivo, tal como a seleção de lotes e o modo de incubação das amostras.

Para petição de regularização de IFA e registro de medicamento novo no país, deve-se submeter o estudo de longa duração em andamento, em conjunto com o estudo de estabilidade acelerado concluído, como revelado no Art. 5º da RDC nº 318/2019. O Art 6º revela a distinção para a petição de IFA já registrado no país, como evidenciado abaixo.

Art. 5º Para petições de regularização de IFA, registro de medicamento com novo IFA no país, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 12 (doze) meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos (BRASIL, 2019).

Art. 6º Para petições de registro de medicamentos com IFA já registrado no país, de pós-registro de medicamento, bem como para registro de novas concentrações e novas formas farmacêuticas de IFA já existentes no Brasil, e para mudanças pós-regularização de IFA, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 6 (seis) meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos (BRASIL, 2019).

Para o deferimento de prazo de validade definitivo é necessário a submissão dos estudos de longa duração e acelerado concluídos, porém é possível o deferimento de prazo de validade provisório com a submissão de estudo de longa duração com duração mínima de 12 meses, em conjunto com o estudo acelerado, assim pode-se obter o deferimento com a adição de no máximo 12 meses por meio da análise estatística (BRASIL, 2019).

Contudo, se o produto apresentar mudanças significativas no andamento do estudo de estabilidade acelerado, o produto pode peticionar o prazo de validade provisório baseando-se no período real dos estudos de longa duração, essa medida baseia-se no Guia Q1A(R2) do ICH (ICH, 2003). A aceitabilidade dos dados extrapolados relaciona-se diretamente com o conhecimento do padrão de alterações do

fármaco, plano amostral de dados e o tratamento estatístico empregado (SENGUPTA et al., 2018).

Uma importante alteração com a atualização da legislação vigente foi a diferença do racional para realização do teste de perda de peso, no qual na legislação RE nº 01/2005 procedia com a incubação de 10 amostras, devidamente identificadas e avaliava-se nos períodos pré-determinados a diferença de peso entre as 10 amostras pesadas frente a massa pesada no período inicial, antes da incubação. A legislação RDC nº 318/2019 requer a incubação de 6 frascos cheios e 6 frascos vazios, com a finalidade de certificar que a relação obtida no teste não é proveniente do acúmulo de umidade pela embalagem primária. Importante enfatizar que alterações maiores que 5% na perda de peso, considerando um intervalo de 3 meses, é tida como mudança significativa (BRASIL, 2005 ; BRASIL, 2019).

O prazo para execução das análises é de 30 dias após a retirada das amostras da sala/câmara climática, com a finalidade que a análise seja realizada mais próxima ao tempo de saída, correspondendo assim ao período em questão, possibilitando a avaliação de tendência dos resultados obtidos no estudo. Caso esse prazo não seja desempenhado, deve ser realizada análise crítica, considerando o período referente à análise em questão. Sendo possível, a determinação do comprometimento para a análise de tendência e o impacto no estudo de estabilidade, possibilitando a abertura de desvio (BRASIL, 2019).

Outra importante implementação promovida com a legislação vigente é a alteração na posição das amostras incubadas nas salas climáticas, as quais podem abranger três diferentes situações, descritas abaixo:

I - Realizar dois estudos, um com as amostras incubadas na posição invertida e o outro na posição vertical

II - Alternar a posição das amostras entre os *time points*

III - Realizar o estudo com as amostras na posição invertida ou horizontal

Dessa maneira, a posição de incubação da amostra permite a avaliação do sistema de fechamento das embalagens e interação entre o produto e a embalagem primária. A prioridade é selecionar o caso mais crítico para avaliação e condução dos estudos de estabilidade (BRASIL, 2019).

As mudanças pós-registro são classificadas de acordo com o seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Alterações de maior impacto no produto, são as alterações maiores de formulação e alteração do tipo de processo, dos quais são tidos como redesenvolvimento de produto. A RDC nº 73/2016 trata da classificação das mudanças pós-registro e cancelamento de registro (BRASIL, 2016).

4.3. Estudo reduzido e análise estatística para a determinação do prazo de validade

4.3.1. Agrupamento e matrização

O agrupamento e a matrização são classificadas como modelos de estudo de estabilidade reduzido, conforme Guia nº 28/2019, as técnicas exercem impacto para a indústria farmacêutica, pois implica na otimização de análise e por conseguinte, diminuição de custos por viabilizar a redução de testes por subgrupos criados (LEBLOND, 2009).

O protocolo de estudo de estabilidade preconizado determina o racional da matrização ou agrupamento aplicado ao estudo, este precisa apresentar argumentação técnica que corrobore com a justificativa da amostragem determinada, a qual pode ser aplicada para diferentes formas farmacêuticas. O agrupamento é determinado com base nos fatores apresentados, sejam estes a proporcionalidade na formulação, volume de apresentação do produto, volume de enchimento ou sistema de fechamento, porém deve-se considerar que o produto apresenta semelhança frente aos outros fatores de

produção. Desse modo, é viável a determinação do agrupamento por concentração se existe proporcionalidade entre os excipientes e se a formulação apresenta a mesma rota produtiva, ou seja, não apresenta qualquer outra variável no sistema, pode-se adotar planejamento estratégico aplicando mais fatores no agrupamento, conforme exemplo expresso na Figura 1 (BRASIL, 2019).

Figura 1 - Agrupamento duplo de concentração e volume.

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

Fonte: Guia de Estudos de Estabilidade N° 28/2019.

O estudo reduzido por agrupamento baseia-se no pressuposto que as variáveis extremas representam as intermediárias, para isso adota-se a análise completa dos fatores mais críticos (SENGUPTA et al., 2018). A determinação do agrupamento por fatores qualitativos é viabilizada com o embasamento de dados anteriores, dado que a formulação precisa apresentar comportamento previsível (BRASIL, 2019).

Em contrapartida, a matrização baseia-se na definição de subgrupos, onde estes não precisam ser caracterizados como fatores extremos, como ocorre no agrupamento, porém são fatores potencialmente determinantes na estabilidade, que serão avaliados de modo alternado. Para estabelecer o uso da matrização, exige-se racional estatístico de tal modo que comprove a relação dos subgrupos criados, os possíveis fatores de matrização são definidos no Guia nº 28/2019, como por exemplo a concentração, lote, tamanho do recipiente, enchimento, composição e sistema de fechamento do produto (BRASIL, 2019).

Diferente do agrupamento, na matrização não é imprescindível a proporcionalidade entre as formulações, bem como é possível estabelecer a matrização em produtos com concentrações de diferente composição qualitativa, desde que

comprove a estabilidade e compatibilidade do produto, baseado em estudos prévios. Desse modo, é possível estabelecer subgrupos que torna o estudo representativo do grupo criado e que a análise ocorra em quantidade equivalente entre os grupos, além de balancear o estudo de modo que nenhum time point fique sem testar os subgrupos. Cabe destacar a necessidade de avaliação inicial, final e um ponto intermediário para avaliação completa de todos os pontos dos subgrupos, como pode ser elucidado da Figura 2 (BRASIL, 2019).

Figura 2 - Matrização de soluções por sabor

Tempos de Análise	Sabor	Laranja			Morango			Cassis		
	Lote	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	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

Fonte: Guia de Estudos de Estabilidade N° 28/2019.

4.3.2. Prazo de validade

Os estudos de estabilidade acelerados são desempenhados com o objetivo de extrapolar o prazo de validade, visto que é vantajoso, do ponto de vista gerencial, determinar o prazo de validade provisório para o lançamento de novos produtos. Desse modo, a análise de tendência e o tratamento estatístico são abordados na legislação vigente como um aditivo na extrapolação de dados, a fim de garantir a qualidade e a capacidade do produto de manter sua segurança e eficácia ao decorrer do seu prazo de validade.

A análise de tendência é um modelo estatístico de estudo de dados para identificar padrões ao longo do tempo e pode ser utilizada para identificar resultados

atípicos e também prever comportamento futuro. No caso de estudos de estabilidade pode ser utilizada para prever o tempo de validade do produto (SENGUPTA et al., 2018).

Existem diferentes metodologias estatísticas para interpretação dos dados obtidos no desenvolvimento dos estudos de estabilidade, como por exemplo a análise de regressão linear por meio da equação de Arrhenius, análise de covariância e modelagem estatística (BRASIL, 2019). De modo complementar, é possível a análise por meio de gráficos obtidos na análise de tendência realizada no *Minitab™ Statistical Software* ou outro *software* estatístico.

Reações químicas entre os constituintes da formulação são processos cinéticos que englobam a formação de compostos de degradação, tal como a redução do teor, sendo a temperatura do sistema responsável pelo aumento da taxa de reação (ORIQUI et al., 2013). A equação de Arrhenius relaciona a taxa de reação (k) com a temperatura (T) dada em Kelvin, conforme discriminado abaixo:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (1)$$

Onde: k: taxa de reação, T: temperatura, A: Fator-A de proporcionalidade, R: constante gasosa, Ea: energia de ativação.

O gráfico de Arrhenius trata-se da relação de $\ln k$ versus $1/T$, o qual revela a predição de formação de produtos de degradação por intermédio da determinação da energia de ativação, a qual é determinada pela inclinação do gráfico. Em vista disso, o prazo de validade é o tempo necessário para atingir o limiar dos produtos de degradação e/ou do teor (ORIQUI et al., 2013).

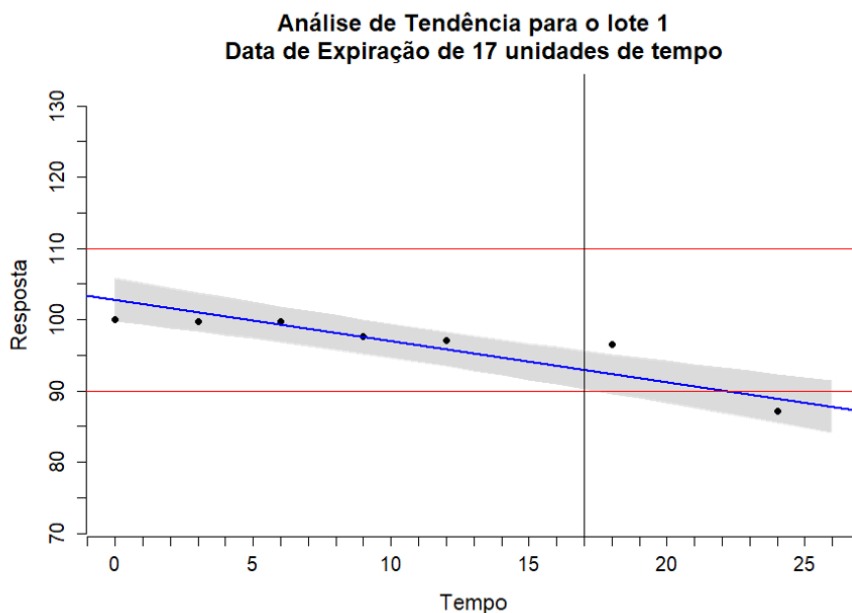
De acordo com Kim Huynh-Ba (apud ORIQUI et al., 2013, p.344) determina-se o prazo de validade por meio da equação abaixo:

$$\text{Prazo de validade} = \frac{[D] - [D_o]}{A \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right)} \quad (2)$$

Onde: [D]: limite de produtos de degradação, [Do]: produto de degradação determinado inicialmente.

Desse modo, é possível estabelecer o prazo de validade por meio da análise de regressão linear, a qual é realizada com a determinação de variáveis quantitativas, como a taxa de formação de produto de degradação. Porém, essa metodologia é usualmente utilizada quando o padrão de alterações do produto é conhecido, além deste não apresentar alterações significativas, pois assume-se que o produto manterá esse padrão com a extrapolação. A Figura 3 mostra o gráfico de tendência para o tratamento estatístico de um exemplo hipotético no qual é verificada a queda na determinação do teor, por meio dessa análise é possível deferir um prazo de validade de 17 meses, o produto apresenta limite superior de aceitação definido por 110% e limite inferior de aceitação definido por 90%.

Figura 3 - Regressão linear realizado com um lote.

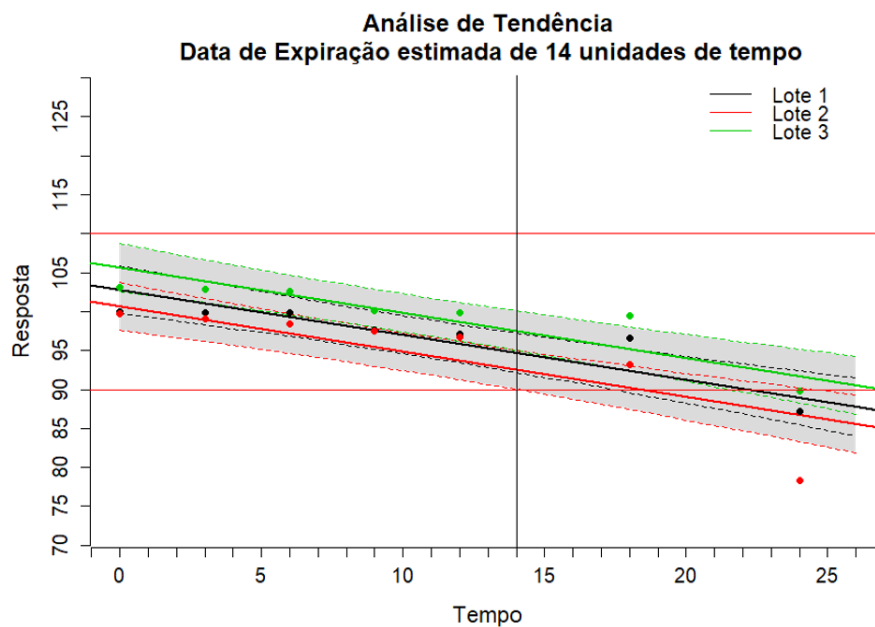


Fonte: Obtido em software *Action Stat*® versão 3.6.331.450.

Na avaliação de tendência, entende-se que a validade do produto é o período em que se pode ter 95% de confiança que 50% da resposta analítica estará de acordo com as respectivas especificações do produto (BRASIL, 2019). Com base em todos os resultados obtidos através do estudo de estabilidade de longa duração e acelerado e por meio da avaliação estatística, estipula-se o prazo de validade provisório, podendo este ser determinado com a adição de no máximo 12 meses, considerando o tempo de estudo de estabilidade de longa duração em andamento e o estudo de estabilidade acelerado concluído (ANVISA, 2019).

Aprofundando a análise estatística da Figura 3 e complementando o estudo com três lotes é possível obter resultados mais robustos, como por exemplo o gráfico expresso na Figura 4, no qual estabelece como prazo de validade de 14 meses.

Figura 4 - Regressão linear com análise consecutiva de três lotes.



Fonte: Obtido em software *Action Stat*® versão 3.6.331.450

Para fins de prazo de validade definitivo, somente será aprovado o relatório de estabilidade que apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas ou proveniente de metodologia validada do produto de acordo com a RDC nº 166/2017, que trata da validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

O uso de ferramentas para análise de tendência foi estabelecido com a vigência da RDC nº 318/2019, porém não foi estabelecido um protocolo para o tratamento dos dados, estes podem ser desenvolvidos por meio de *software* estatístico, capaz de identificar alteração significativa na concentração do IFA. No entanto, a extrapolação dos dados baseia-se no pressuposto que o produto manterá o mesmo padrão de mudanças, para isso deve-se possuir grande número de dados do produto, bem como adequação do modelo matemático para identificar os padrões de alteração.

Desse modo, o prazo de validade provisório determinado por extrapolação precisa ser confirmado mediante a apresentação dos dados adicionais do estudo de estabilidade de longa duração, sendo este apresentado na forma de tabela e gráfico, onde consta os aspectos qualitativos e quantitativos ao decorrer do período estabelecido (SENGUPTA et al., 2018).

Caso seja observado mudança significativa no estudo de estabilidade acelerado, é possível determinar o prazo de reteste ou prazo de validade com o estudo de longa duração, porém não é possível realizar a extrapolação dos dados, nesse caso é possível a determinação de prazo de validade menor que o estudo de longa duração (BRASIL, 2019).

A RDC nº 318/2019 foi publicada com o objetivo de atender a diretriz Q1E, a qual refere-se à avaliação de dados de estabilidade. Os resultados estatísticos podem ser apresentados de forma gráfica para facilitar a visualização de padrões de mudanças e identificar possíveis *outliers* (ICH, 2003).

5. CONCLUSÃO

Com a análise sistemática, foi possível obter um panorama geral sobre a condução dos estudos de estabilidade realizados pela indústria farmacêutica em diferentes fases de desenvolvimento de medicamentos de origem sintética, além de compreender a implicação da atualização da legislação nesse processo e na determinação de prazo de validade. Dentre as mudanças, destacam-se a consolidação das diretrizes de insumos ativos e medicamentos em um único documento, a inclusão de testes como estabilidade em uso, o aumento do número de lotes empregados para o estudo de acompanhamento e utilização de ferramentas estatísticas para a redução do volume de análises e para predição do prazo de validade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. Anvisa novo membro do ICH. 26 de jul. de 2018. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-e-novo-membro-do-ich>> Acesso em 17 de fev. de 2022.

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. Dados do anuário sobre a indústria farmacêutica no Brasil. 13 de set. de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/divulgados-dados-do-anuario-sobre-a-industria-farmaceutica-no-brasil>>. Acesso em 20 de fev. de 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR ISO/CIE 8995-1: Iluminação de ambientes de trabalho. Rio de Janeiro, 2013.

BARREIRO, Eliezer J.; BOLZANI, Vanderlan da Silva. Biodiversity: potential source for drug discovery. Química Nova, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.

BAWAZIR, A. S., RAZVI. F. R., RASHID, S. M., DAGA, V., HASHMI, S. Shelf Life Assessment of Drug Product after opening Container for the first time. International Journal of Scientific Development and Research, v. 3, n. 8, p. 88-91, 2018.

Brasil, Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial, 27 jan. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº45, de 09 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos* Brasília: Diário Oficial da União, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº73, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências*. Brasília: Diário Oficial da União, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº318, de 06 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências*. Brasília: Diário Oficial da União, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos*. Brasília: Diário Oficial da União, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RE nº01, de 29 de julho de 2005. Autoriza, ad referendum, a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade* Brasília: Diário Oficial da União, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de Estudos de Estabilidade Nº 28/2019, versão 1. Instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante*. Brasília: Diário Oficial da União, 2019.

CAMPBELL, John M. et al. Assessing the relevance of solution phase stress testing of solid dosage form drug products: a cross-industry benchmarking study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 111, n. 2, p. 298-305, 2022.

FACCI, Julia et al. Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos. *Química Nova*, v. 43, p. 959-973, 2020.

Farmacopeia Brasileira. 6 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION et al. Guidance for industry Q1A (R2) stability testing of new drug substances and products. Food and Drug Administration, Rockville, MD.(Online.) <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm128204.pdf>, 2003.

Huynh-Ba, K. Em *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development - Regulations, Methodologies and Best Practices*; Huynh-Ba, K., ed.; Springer: New York, 2008, chaps. 2-3.

LEBLOND, David. Statistical Design and Analysis of Long-term Stability Studies for Drug Products. In: *Developing Solid Oral Dosage Forms*. Academic Press, 2009. p. 539-561.

MENEGATTI, R. FRAGA, C.A.M. BARREIRO, E.J. A importância da síntese de fármacos. São Paulo: Caderno Temático de Química Nova na Escola, n. 3, p. 16-22, 2001.

ORIQUI, Luciana R.; MORI, Milton; WONGTSCHOWSKI, Pedro. Guia para a determinação da estabilidade de produtos químicos. *Química nova*, v. 36, p. 340-347, 2013.

SCHNITZER, Tobias; VANTOMME, Ghislaine. Synthesis of complex molecular systems—The foreseen role of organic chemists. *ACS Central Science*, v. 6, n. 11, p. 2060-2070, 2020.

SENGUPTA, Pinaki; CHATTERJEE, Bappaditya; TEKADE, Rakesh Kumar. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review. *International journal of pharmaceuticals*, v. 543, n. 1-2, p. 328-344, 2018.

SINGH, Saranjit et al. Forced degradation studies to assess the stability of drugs and products. TrAC Trends in Analytical Chemistry, v. 49, p. 71-88, 2013.

VIEGAS JR, Cláudio; BOLZANI, Vanderlan da Silva; BARREIRO, Eliezer J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. Química nova, v. 29, p. 326-337, 2006.

WHO Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products: Stability conditions for WHO Member States by Region. Technical Report Series 953, 2018. Disponível em: <[https://www.who.int/publications/m/item/stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients-and-finished-pharmaceutical-products-stability-conditions-for-who-member-states-by-region-\(update-march-2021\)](https://www.who.int/publications/m/item/stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients-and-finished-pharmaceutical-products-stability-conditions-for-who-member-states-by-region-(update-march-2021))>. Acesso em 16 de Abril 2022.

WHO General guidance on hold-time studies. Technical Report Series 922, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs992-annex4.pdf?sfvrsn=2a1980f0_2#:~:text=Hold%E2%80%91time%20studies%20establish%20the,holding%20time%20at%20each%20stage>. Acesso em 19 de Maio 2022.

Alane Sousa Silva
20/05/2022

Data e assinatura da aluna

Elisabete Gurgis Lima

20/05/2022

Data e assinatura da orientadora