**RESOLUÇÃO – RE Nº 398, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2004**

**(Publicada no DOU nº 219, de 16 de novembro de 2004)**

**(Revogada pela Resolução – RE nº 1, de 29 de julho de 2005)**

~~O~~ **~~Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária~~**~~, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria n.º 13, de 16 de janeiro de 2004,~~

~~considerando o § 3º do art. 111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000,~~

~~considerando a Resolução GMC N° 53/1996, sobre Estabilidade de Produtos Farmacêuticos harmonizada no âmbito do mercosul;~~

~~considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 8 de novembro de 2004, resolve:~~

~~Art. 1º Determinar a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, em anexo.~~

~~Art. 2º Fica revogada a RE N° 560, de 2 de abril de 2002, do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.~~

~~Art. 3° Esta Resolução deve ser aplicada aos lotes fabricados à partir da data de sua publicação.~~

~~Art. 4° Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.~~

**~~DAVI RUMEL~~**

**~~ANEXO~~**

**~~GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE~~**

~~A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.~~

**~~APLICABILIDADE~~**

~~Guia para realização dos testes de estabilidade de produtos farmacêuticos que contenham substâncias medicamentosas bem estabelecidas em formas farmacêuticas a fim de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade.~~

**~~1. DEFINIÇÕES~~**

**~~ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO~~**

~~Estudo projetado para acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte.~~

**~~ESTUDO DE ESTABILIDADE DE ACOMPANHAMENTO~~**

~~Estudo realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.~~

**~~ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO~~**

~~Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.~~

**~~LOTE~~**

~~Quantidade de um produto obtido em um único processo ou série de processos, cujas características essenciais são a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados.~~

**~~LOTE EM ESCALA PILOTO~~**

~~Um lote de produto farmacêutico produzido por um processo totalmente representativo simulando o lote de produção industrial e estabelecido por uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado.~~

**~~PERÍODO DE UTILIZAÇÃO~~**

~~Período de tempo durante o qual uma preparação reconstituída ou uma forma farmacêutica acabada em recipientes multidose abertos pode ser usada.~~

**~~PRAZO DE VALIDADE~~**

~~Data limite para a utilização de um produto farmacêutico definida pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidos.~~

**~~PRODUTO A GRANEL~~**

~~Qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os injetáveis na sua embalagem primária são considerados produto a granel.~~

**~~TESTE DE ESTABILIDADE~~**

~~Conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas.~~

**~~ZONAS CLIMÁTICAS~~**

~~Espaço ou zona geograficamente delimitada de acordo com os critérios de temperatura e umidade aplicável quando da realização de estudos de estabilidade.~~

~~O Brasil situa-se na Zona Climática IV (quente/úmida).~~

**~~2. DISPOSIÇÕES GERAIS~~**

~~2.1. Para concessão de prazo de validade provisório deverão ser apresentados:~~

~~a) Estudo de estabilidade acelerado conduzido a 40ºC ± 2ºC / 75% UR ± 5% UR por um período de 6 meses, acompanhados de estudo de longa duração com resultados preliminares referentes ao mesmo período;~~

~~b) Estudo de estabilidade acelerado conduzido a 50ºC ± 2ºC / 90% UR ± 5% UR por um período de 3 meses, acompanhados de resultados de estudo de longa duração de no mínimo 12 meses.~~

~~2.2. O prazo de validade deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração;~~

~~2.3. Fica estabelecido um prazo de validade provisório de 24 meses quando forem atendidas as seguintes condições:~~

~~a) A substância ativa é considerada estável; o estudo de estabilidade acelerado foi realizado segundo este Guia e nenhuma mudança significativa foi observada;~~

~~b) Formulações similares apresentam um prazo de validade de 24 meses ou mais;~~

~~c) O fabricante dará continuidade ao estudo de longa duração até atingir o prazo de validade proposto e os resultados obtidos deverão ser apresentados imediatamente após a conclusão do estudo.~~

~~2.4. Produtos semi-sólidos, vitaminas, polivitamínicos, oligoelementos, aminoácidos e cápsulas gelatinosas poderão ter um prazo de validade provisório de até 24 meses apresentando resultados satisfatórios para estudo de longa duração conduzido a 25ºC ± 2ºC / 60% UR ± 5% UR, e apresentando estudo de longa duração conduzido a 30ºC ± 2ºC / 65% UR ± 5% UR (concluído ou em andamento, com resultados satisfatórios ou não).~~

~~a) Para resultados de estudo conduzido a 25ºC ± 2ºC / 60% UR ± 5% UR por 6 meses: concessão de prazo de validade provisório de 12 meses.~~

~~b) Para resultados de estudo conduzido a 25ºC ± 2ºC / 60% UR ± 5% UR por 12 meses: concessão de prazo de validade provisório de 24 meses.~~

~~Para prazos de validade superior a 24 meses, deverá ser apresentado estudo de longa duração conduzido a 30ºC ± 2ºC / 65% UR ± 5% UR.~~

~~2.5. O estudo de estabilidade deve ser executado com o produto farmacêutico em sua embalagem final. Tratando-se de produtos a granel, devem ser apresentados estudos que garantam a manutenção das especificações propostas para o produto nesta condição. O prazo e as condições de armazenagem destes produtos até a etapa de embalagem primária, entre outros parâmetros que se fizerem necessários, devem ser estabelecidos.~~

~~2.6. Estudos adicionais, tais como: fotoestabilidade e outros que se façam pertinentes de acordo com as propriedades do produto em questão, poderão ser necessárias para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos.~~

~~2.7. Quando o produto farmacêutico for acondicionado em recipientes que representem uma barreira para o vapor de água, tais como: recipientes de vidro como ampola, seringas de vidro preenchidas, tubos de alumínio fechados mecanicamente e outras mediante comprovação técnica, não há necessidade de controle da umidade relativa.~~

~~2.8. O plano de estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e microbiológicas, quando for o caso. Deve-se avaliar também a presença ou formação qualitativa e quantitativa de subprodutos e/ou produtos de degradação, utilizando metodologia adequada e validada.~~

~~2.9. Para alterações pós-registro que não promovam um impacto detectável na qualidade e no desempenho do medicamento, o prazo de validade declarado no registro poderá ser mantido mediante apresentação de justificativa técnica acompanhada de resultados satisfatórios de estudo de estabilidade acelerado nas condições preconizadas neste Guia.~~

**~~3. SELEÇÃO DE LOTES~~**

~~3.1. Para fins de registro e alterações pós-registro, nos estudos de estabilidade acelerado e longa duração: um ou três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes.~~

~~3.2. Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto escala industrial.~~

~~3.3. Os lotes devem ser fabricados a partir de diferentes lotes de substância ativa. Quando da utilização do mesmo lote, deverá ser justificado tecnicamente.~~

~~3.3.1. Para os produtos cuja concentração do princípio ativo esteja na ordem de dosagem abaixo de 0.99 miligramas por unidade posológica, não serão permitidos lotes pilotos com quantitativos diferentes dos lotes industriais.~~

~~3.4. Os estudos de acompanhamento deverão ser realizados nas condições climáticas preconizadas neste Guia. A amostragem deve seguir os parâmetros abaixo descritos:~~

~~a) Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano;~~

~~b) Um lote a cada 2 anos, produção abaixo de 15 lotes/ano.~~

~~c) Para produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano.~~

~~3.5. O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração conforme preconizado neste Guia.~~

**~~4. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO~~**

~~4.1. O estudo de estabilidade acelerado deve ser conduzido a 40ºC ± 2ºC / 75% UR ± 5% UR. Como alternativa, tais estudos podem ser conduzidos a 50ºC ± 2ºC / 90% UR ± 5% UR.~~

~~4.1.1. Para produtos que devem ser armazenados em refrigerador o estudo de estabilidade acelerado deve ser conduzido a 25ºC + 2ºC / 60% UR + 5% UR.~~

~~4.1.2. Para produtos em base aquosa, embalados em recipientes semipermeáveis (soluções em bolsas plásticas, gotas nasais em frascos plásticos, e assemelhados), o estudo de estabilidade acelerado deve ser conduzido a 40ºC + 2ºC e não mais que 25% UR + 5% UR.~~

~~4.1.3. Quando mudanças significativas ocorrem durante o estudo de estabilidade acelerado, este será desconsiderado, e prevalecerão os dados do estudo de longa duração.~~

~~Uma mudança significativa numa condição acelerada é definida como:~~

~~a) Perda de 5% em relação ao valor do teor inicial do lote;~~

~~b) Qualquer produto de degradação fora do limite especificado;~~

~~c) O pH do produto fora do limite especificado;~~

~~d) A dissolução do produto fora do limite especificado para 12 cápsulas ou comprimidos;~~

~~e) O produto não atende às especificações para aparência e propriedades físicas como cor, separação de fase, dureza, etc.~~

~~4.2. O estudo de estabilidade de longa duração deve ser conduzido a 30ºC ± 2ºC e não menos que 65% UR ± 5% UR.~~

~~4.2.1. Para produtos que devem ser armazenados em refrigerador os estudos de estabilidade de longa duração devem ser conduzidos a 5ºC + 3ºC.~~

~~4.2.2. Para produtos que devem ser armazenados em freezer os estudos de estabilidade de longa duração devem ser conduzidos a - 20ºC + 5ºC.~~

~~4.2.3. Para produtos em base aquosa, embalados em recipientes semipermeáveis, os estudos de estabilidade de longa duração devem ser conduzidos a 30ºC + 2ºC / 35% UR + 5% UR.~~

**~~5. FREQÜÊNCIA DOS TESTES~~**

~~5.1. Estudo acelerado: Deverão ser realizados, no mínimo, todos os testes descritos em monografia específica de cada produto. Qualquer alteração na freqüência de testes durante o estudo deve ser justificada tecnicamente.~~

~~5.1.1. Estudo conduzido por 6 meses: 0, 1, 2, 3 e 6 meses.~~

~~5.1.2. Estudo conduzido por 3 meses: 0, 1, 2 e 3 meses.~~

~~5.2. Estudo de longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses; e anualmente após o segundo ano até o prazo de validade declarado no registro. Deverão ser realizados, no mínimo, todos os testes descritos em monografia específica cada produto. Qualquer alteração da freqüência de testes durante o estudo deve ser justificada tecnicamente.~~

~~5.3. Para estudo de acompanhamento, deverão ser realizados testes, no mínimo, a cada ano durante o prazo de validade do produto.~~

**~~6. TOLERÂNCIA NAS CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO~~**

~~O local de armazenamento deve manter suas condições num limite de + 2ºC e + 5% UR. A temperatura e umidade reais de armazenamento devem ser monitoradas durante o estudo de estabilidade. Pequenas variações devido à abertura de portas são consideradas inevitáveis. O efeito de variações devido à falha no equipamento deve ser acompanhado pela pessoa responsável e registrado e avaliado.~~

**~~7. RELATÓRIO DE ESTABILIDADE~~**

~~7.1. O relatório de estabilidade deve apresentar detalhes do plano do estudo, bem como resultados e conclusões. Os resultados devem ser apresentados em tabela e em gráfico.~~

~~7.2. No relatório devem constar, no mínimo:~~

~~a) Nome do produto;~~

~~b) Nome e número do lote do fabricante das substâncias ativas;~~

~~c) Número de lote do produto;~~

~~d) Tamanho do lote;~~

~~e) Condições de armazenamento;~~

~~f) Resultados dos testes;~~

~~g) Data de fabricação do lote;~~

~~h) Data de início do estudo de estabilidade (dia/mês/ano);~~

~~i) Tipo de material de acondicionamento primário;~~

~~j) Número de amostras testadas por lote;~~

~~l) Número de amostras analisadas por período;~~

**~~8. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO RECOMENDADAS~~**

~~8.1. Depois de avaliada a estabilidade do produto nas condições preconizadas neste Guia, uma das seguintes recomendações deve ser indicada na embalagem primária e secundária do produto farmacêutico:~~

~~a) Conservar a temperatura ambiente (15ºC à 30ºC);~~

~~b) Conservar abaixo de 25ºC;~~

~~c) Conservar entre 2ºC e 8ºC, sob refrigeração;~~

~~d) Conservar congelado (- 5ºC à - 20ºC);~~

~~e) Conservar abaixo de - 18 ºC;~~

~~8.1.1. Informações adicionais como: proteger da luz, manter em lugar seco e outras devem ser incluídas quando necessário;~~

**~~9. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS~~**

~~9.1. Em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição, deve constar o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas;~~

~~9.2. Os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável.~~

~~9.3. Se não puder ser demonstrado que o produto permanecerá dentro dos critérios de aceitação quando armazenados à 30ºC + 2ºC / 65% UR + 5% UR - a exceção dos produtos relacionados no item 2.4 deste Guia; para a duração do prazo de validade proposto, as seguintes opções podem ser consideradas:~~

~~a) Alterações no desenvolvimento do produto com realização de novo estudo de estabilidade nas condições preconizadas neste Guia;~~

~~b) Alteração do prazo de validade baseado nos resultados de longa duração;~~

~~c) Alteração da condição de armazenamento conforme as opções preconizadas neste Guia, com a realização de novo estudo de estabilidade.~~

**~~ANEXO I~~**

**~~PLANO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE REDUZIDO DE MEDICAMENTOS~~**

**~~1. INTRODUÇÃO~~**

~~Agrupamento e Matrização são modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade, baseados em princípios diferentes. Entretanto, considerações cuidadosas e justificativas científicas devem preceder o estudo utilizando estes modelos.~~

**~~2. DEFINIÇÕES~~**

**~~2.1. AGRUPAMENTO~~**

~~Modelo do plano de estabilidade no qual somente amostras dos extremos de certos fatores, por exemplo: dosagem e tamanho da embalagem, são testadas na mesma freqüência existente no estudo completo. O modelo assume que a estabilidade de qualquer nível intermediário é representada pelos extremos testados.~~

~~Agrupamento pode ser aplicado para recipientes com diferentes tamanhos ou mesmo recipiente, mas com enchimento diferente.~~

**~~2.2. MATRIZAÇÃO~~**

~~Modelo do plano de estabilidade no qual um sub-grupo da amostragem, selecionado de um número total de amostras possíveis para todos os fatores de combinação, é testado numa freqüência especificada. A intervalos de tempo subseqüentes, outro sub-grupo da amostragem de amostra para todos os fatores de combinações é testado. O modelo assume que a estabilidade de cada sub-grupo da amostragem de amostras testadas representa a estabilidade de todas as amostras a determinado intervalo de tempo. As diferenças nas amostras para o mesmo produto devem ser identificadas como, por exemplo: lotes com revestimentos diferentes, dosagens diferentes, tamanhos diferentes de um mesmo recipiente de embalagem e, em alguns casos, tamanhos diferentes de recipientes.~~

~~Este modelo pode ser aplicado a toda alteração e inclusão pós-registro.~~

**~~3. PROCEDIMENTO~~**

**~~3.1. AGRUPAMENTO~~**

**~~3.1.1. Fatores do modelo~~**

~~São variáveis tais como dosagem, tamanho do recipiente e/ou enchimento; a serem avaliadas no modelo do estudo por seu efeito na estabilidade do produto.~~

**~~3.1.2. Dosagem~~**

~~Pode ser aplicado para estudos com múltiplas dosagens de formulações idênticas ou próximas. Exemplos:~~

~~a) Cápsulas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com enchimento diferente;~~

~~b) Comprimidos de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com pesos diferentes;~~

~~c) Soluções orais com diferentes dosagens, mas com formulações que diferem somente nos excipientes menores, por exemplo: corantes e aromatizantes.~~

~~d) Géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação.~~

**~~3.1.3. Tamanho do recipiente e/ou enchimento~~**

~~Agrupamento pode ser aplicado a estudos nos quais tanto o tamanho do recipiente ou o enchimento variam, enquanto as outras características permanecem constantes. Deve-se selecionar cuidadosamente os extremos comparando-se as várias características do recipiente que podem afetar a estabilidade do produto. Essas características incluem a espessura da parede do recipiente, a geometria de fechamento, a área de superfície do volume, volume morto, taxa de permeabilidade do vapor d'água ou oxigênio por unidade de dosagem, peso ou volume, conforme apropriado.~~

**~~3.1.4. Considerações de modelo e potenciais de risco~~**

~~Se depois de iniciado os estudos, um dos extremos deixar de ser comercializado, o estudo pode ser mantido para apoiar as dosagens intermediárias.~~

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

~~Exemplo de um modelo de Agrupamento~~

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **~~TIPO DE EMBALAGEM~~** | **~~Dosagem/Lote do produto (L~~~~1~~~~, L~~~~2~~~~, L~~~~3~~~~)~~** | | | | | | | | |
|  | **~~50mg~~** | | | **~~75mg~~** | | | **~~100mg~~** | | |
|  | **~~L~~~~1~~** | **~~L~~~~2~~** | **~~L~~~~3~~** | **~~L~~~~1~~** | **~~L~~~~2~~** | **~~L~~~~3~~** | **~~L~~~~1~~** | **~~L~~~~2~~** | **~~L~~~~3~~** |
| **~~Blister~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~--~~** | **~~--~~** | **~~--~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~X~~** |
| **~~HDPE/15~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~--~~** | **~~--~~** | **~~--~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~X~~** |
| **~~HDPE/100~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~--~~** | **~~--~~** | **~~--~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~X~~** |
| **~~HDPE/500~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~--~~** | **~~--~~** | **~~--~~** | **~~X~~** | **~~X~~** | **~~X~~** |

~~X = Amostra testada~~

~~L = Lote do produto~~

~~HDPE = frasco de polietileno de alta densidade~~

**~~3.2. MATRIZAÇÃO~~**

**~~3.2.1. FATORES DE MODELO~~**

~~O modelo de matrização pode ser aplicado para dosagens com formulações idênticas ou próximas, tais como:~~

~~a) Cápsulas de diferentes dosagens utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com enchimento diferente;~~

~~b) Comprimidos de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação, com pesos diferentes;~~

~~c) Soluções orais com diferentes dosagens, mas com formulações que diferem somente nos excipientes menores, por exemplo: corantes e aromatizantes.~~

~~d) Géis, cremes e pomadas de diferentes dosagens, utilizando proporcionalmente os mesmos excipientes na fórmula, os mesmos equipamentos e o mesmo processo de fabricação.~~

**~~3.2.2. CONSIDERAÇÕES DO MODELO~~**

~~Para este modelo, em condição acelerada ou de longa duração de armazenamento, devem ser tomados cuidados para garantir a realização dos testes no mínimo em três pontos de tempo, incluindo inicial e final, para cada combinação de fatores selecionados.~~

~~Exemplo: Redução de 17/56, ou aproximadamente 1/3 das análises.~~

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

~~X = Amostra testada.~~

**~~4. AVALIAÇÃO DOS DADOS~~**

~~Os dados de estudo de estabilidade num modelo reduzido devem ser tratados da mesma maneira que os dados de um modelo de estudo completo.~~

**~~ANEXO II~~**

**~~ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE~~**

**~~1. FOTOESTABILIDADE~~**

~~O teste tem como objetivo demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significantes no produto.~~

~~São recomendados testes em:~~

~~a) Produto exposto~~

~~b) Produto em sua embalagem primária~~

~~c) Produto em sua embalagem final~~

**~~1.1. AS FONTES DE LUZ~~**

~~São descritas duas opções para a realização dos testes. Para o teste deve-se manter um controle apropriado da temperatura, a fim de minimizar os efeitos de alterações localizadas deste fator.~~

**~~OPÇÃO 1:~~**

~~Utilizar uma fonte de luz similar ao padrão de emissão D65/ID65, como uma lâmpada fluorescente artificial combinando emissão visível e UV. D65 é o padrão internacional reconhecido para luz do dia como definido na ISO 10977(1993). ID65 é o equivalente ao padrão de luz indireta de interiores. Para fonte de luz emitindo radiação significativa abaixo de 320nm, deve ser utilizado filtro(s) para eliminar tais radiações.~~

**~~OPÇÃO 2:~~**

~~A amostra deve ser exposta à combinação descrita abaixo:~~

~~a) Lâmpada branca fluorescente fria similar à ISO 10977(1993)~~

~~b) Lâmpada fluorescente UV com espectro distribuído entre 320nm e 400nm, e emissão máxima de energia entre 350nm e 370nm.~~

**~~1.2. PROCEDIMENTO~~**

~~Para estudos de confirmação, amostras devem ser expostas a não menos que 1,2 milhões de lux. hora, integrados a uma energia de ultra-violeta próxima de não menos que 200 watt horas/m~~~~2~~ ~~para permitir comparação direta entre o ativo e o produto.~~

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

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

**~~1.2.1. SISTEMA ACTINOMÉTRICO~~**

~~Trata-se de um sistema para monitoramento de exposições próximas à lâmpada fluorescente UV.~~

**~~OPÇÃO 1:~~**

~~a) pare uma solução aquosa de quinino monocloridrato dihidratado 2% peso/volume (se necessário, dissolva à quente).~~

~~b) stra: 10ml solução de quinino em ampola de 20ml incolor, selada hermeticamente.~~

~~c) trole: 10ml solução de quinino em ampola de 20ml incolor, selada hermeticamente, e embrulhada em papel alumínio.~~

~~d) Promova uma exposição luminosa da amostra e do controle em fonte de luz por um tempo apropriado.~~

~~e) Após a exposição, determine as absorbâncias da amostra e do controle à 400nm e cubeta de 1cm.~~

~~f) A alteração observada deve ser > 0,9AU.~~

**~~OPÇÃO 2:~~**

~~a) Preencha uma cubeta de quartzo de 1cm e use como amostra;~~

~~b) Separadamente preencha uma outra cubeta de quartzo de 1cm, embrulhe em papel alumínio para proteger completamente da luz, e use como controle;~~

~~c) Exponha a amostra e o controle à fonte de luz por um número apropriado de horas;~~

~~d) Depois de exposição determinar as absorbâncias da amostra (AT) e do controle (Ao) a 400 nm;~~

~~e) Calcule a mudança em absorbância, A = AT - Ao. O tempo de exposição deve ser suficiente para assegurar uma mudança na absorbância de pelo menos 0,5.~~

~~Os estudos são tratados iniciando com o teste de exposição total do produto e em seguida, se necessário na embalagem primária e secundária. Os testes dão seqüência à medida que os resultados demonstram que o produto é adequadamente protegido da exposição à luz.~~

~~Somente um lote da substância ativa é testado durante a fase de desenvolvimento; e depois as características de fotoestabilidade devem ser confirmadas em um lote selecionado, classificando a substância ativa como fotoestável ou fotossensível. Se os resultados dos estudos de confirmação se apresentarem divergentes, outros dois lotes devem ser testados. As amostras devem ser selecionadas conforme descrito no Guia.~~

~~Em alguns produtos onde tem sido demonstrado que a embalagem primária é completamente fotoprotetora, tais como: tubos de alumínio ou enlatados; os testes são direcionados apenas para o produto exposto.~~

~~Pode ser apropriado testar certos produtos como infusões líquidas, cremes tópicos, etc. para garantir sua fotoestabilidade em uso. A extensão destes testes depende do uso dos produtos.~~

~~Os processos analíticos usados devem ser adequadamente validados.~~

**~~1.3. APRESENTAÇÃO DAS AMOSTRAS~~**

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

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

~~Quando as amostras estão sendo testadas fora da embalagem primária, devem ser posicionadas de maneira a promover o máximo de exposição à fonte de luz.~~

~~Se a exposição direta não é adequada, por exemplo: devido oxidar o produto; a amostra deve ser colocada em um recipiente inerte, transparente e protegido adequadamente.~~

~~Se houver necessidade de testar o produto nas embalagens primária e secundária, as amostras devem ser colocadas horizontalmente ou transversalmente em relação à fonte de luz, definidas pela maior uniformidade na exposição. Alguns ajustes devem ser necessários, tratando-se de recipientes maiores.~~

**~~1.4. ANÁLISE DAS AMOSTRAS~~**

~~Ao final do período de exposição, as amostras devem ser examinadas para qualquer alteração das propriedades físicas, em geral: aparência, limpidez ou cor da solução; ou dissolução/desintegração para formas como cápsulas, teor e produtos de degradação, por métodos validados adequadamente para produtos desejados resultantes de processos de degradação fotoquímica.~~

~~Tratando-se de pós, as amostras devem utilizar porções representativas nos testes individuais. Para comprimidos, os testes devem ser conduzidos com 20 comprimidos ou cápsulas. Caso tenham sido utilizadas amostras protegidas como controle, as análises devem ser realizadas concomitantemente.~~

**~~1.5. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS~~**

~~Dependendo das alterações obtidas durante os estudos de fotoestabilidade, rótulos ou embalagens especiais podem ser necessários para evitar a exposição à luz, de maneira a assegurar a estabilidade do produto durante o prazo de validade proposto.~~