**RESOLUÇÃO – RE Nº 560, DE 2 DE ABRIL DE 2002**

**(Publicada em DOU nº 63, de 3 de abril de 2002)**

**(Revogada pela Resolução – RE nº 398, de 12 de novembro de 2004)**

~~O~~ **~~Diretor da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária~~**~~, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria nº 724, do Diretor-Presidente, de 10 de outubro de 2000,~~

~~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° 53/96 sobre “Estabilidade de Medicamentos” harmonizada no âmbito do mercosul;~~

~~considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 13 de março de 2002, resolve:~~

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

~~Art. 2º Fica revogada a RE-N° 485, publicada no D.O.U de 20 de março de 2002 e a versão 01/2002 do “Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade”.~~

~~Art. 3° Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.~~

~~GONZALO VECINA NETO~~

**~~ANEXO~~**

**~~GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE - 2/2002~~**

~~O teste de estabilidade tem como finalidade avaliar o comportamento dos fármacos ou medicamentos que se alteram com o tempo, por influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como: a temperatura, a umidade e a luz.~~

~~1.TIPOS DE ESTUDO~~

~~1.1. estudos de estabilidade acelerada~~

~~são destinados a aumentar a velocidade de degradação quí- mica e modificação física de uma substância e/ou alterações de características de forma farmacêutica, usando condições forçadas de armazenamento, com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições normais de armazenamento;~~

~~1.2. estudos de estabilidade de longa duração~~

~~são validações dos experimentos em relação às características físicas, químicas e biológicas do medicamento, durante e depois do prazo de validade esperado.~~

~~2. PROCEDIMENTO~~

~~2.1. Amostragem~~

~~2.1.1. para fins de autorização: três lotes~~

~~2.1.1.1. os lotes amostrados deverão conter, no mínimo, 100.000 unidades farmacotécnicas para as formas farmacêuticas só- lidas de uso oral;~~

~~2.1.1.2. para medicamentos de alto valor agregado, os lotes amostrados deverão conter, no mínimo, 30.000 unidades farmacotécnicas. Lotes de tamanho menor deverão ser justificados tecnicamente;~~

~~2.1.1.3. para as demais formas farmacêuticas serão exigidos lotes de, no mínimo, dez por cento do lote industrial;~~

~~2.1.1.4. os lotes deverão ser fabricados com diferentes lotes do fármaco;~~

~~2.1.2. devem constar do estudo, todos os detalhes sobre o lote:~~

~~a) número de lote;~~

~~b) tamanho do lote;~~

~~c) condições de armazenamento;~~

~~d) resultado dos ensaios;~~

~~e) data de fabricação;~~

~~f) tipo de material de acondicionamento;~~

~~g) número de amostras testadas por lote;~~

~~h) número de amostras analisadas por período;~~

~~2.1.3. o estudo deve ser executado com o medicamento em seu acondicionamento original de comercialização.~~

~~2.2. condições dos ensaios~~

~~2.2.1. o estudo de estabilidade acelerada deve ser realizado a 40 ± 2 °C / 75 ± 5% de umidade relativa (UR), durante seis meses, com análises em 0, 30, 60, 90, e 180 dias, ou a 50 ± 2 ºC / 90 ± 5% de UR durante três meses, com análise em 0, 30, 60 e 90 dias;~~

~~2.2.2. o estudo de estabilidade de longa duração deve ser realizado a 30 ± 2 °C / 70 ± 5% de UR, durante o período em que se pretende comprovar a estabilidade do produto. Neste caso, no primeiro ano, as amostras devem ser analisadas nos tempos 0, 6, 9 e 12 meses, e depois deste período uma vez ao ano;~~

~~2.2.3. para medicamentos cujo fármaco seja sensível ao calor e que requeiram armazenamento em condições alternativas de temperatura mais baixa, os estudos de estabilidade acelerada deverão ser conduzidos, no mínimo, a 15 °C acima da temperatura recomendada para armazenamento. Este estudo deve ser conduzido por seis meses, em condições de unidade relativa apropriadas. Outras condições serão aceitas mediante justificativa;~~

~~2.2.4. considerações especiais podem ser necessárias para medicamentos que podem sofrer alterações físicas e/ou químicas devido à baixa ou alta temperatura; por exemplo, suspensões ou emulsões que possam sedimentar; cremes, óleos ou preparações semisólidas que possam apresentar alterações de viscosidade; e, preparações líquidas que possam gerar problemas de precipitação, por exemplo, soluções concentradas;~~

~~2.2.5. quando o medicamento é acondicionado em recipientes que representam uma barreira para o vapor de água (ampola, frasco-ampola, seringas preenchidas), não há necessidade de realizar armazenamento em condições de alta umidade relativa. Baixa umidade relativa pode afetar de modo adverso, medicamentos líquidos acondicionados em embalagens semipermeáveis (soluções em bolsas plásticas, gotas nasais em frascos plásticos, e assemelhados). Nestes casos o estudo de estabilidade acelerado deve ser realizado também nestas condições;~~

~~2.2.6. o protocolo do estudo deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e biológicas, quando for o caso. Deve-se avaliar, também, a presença ou formação qualitativa e quantitativa de subprodutos e/ou produtos de degradação, utilizando-se metodologia adequada.~~

~~3. DISPOSIÇÕES GERAIS~~

~~3.1. os ensaios de estabilidade acelerada permitem estabelecer um período de vida útil provisório. Os mesmos devem ser complementados com estudos de longa duração, realizados nas condições de armazenamento determinadas para o medicamento. Formam parte de um programa de estabilidade;~~

~~3.2. os resultados dos estudos de estabilidade de longa duração se empregam para:~~

~~a) estabelecer o período de vida útil do medicamento;~~

~~b) confirmar o período de vida útil projetado;~~

~~c) Definir as condições de armazenamento com base nos resultados dos estudos desenvolvidos;~~

~~3.3. os estudos de estabilidade acelerada para a determinação do período de vida útil e as condições de armazenamento, podem ser aceitos provisoriamente por um período de seis meses, ou três meses, em situações drásticas, como requisito para o registro de um medicamento;~~

~~3.4. vencido o período definido como provisório, o período de vida útil deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração;~~

~~3.5 o período de vida útil se determina sempre de acordo com as condições de armazenamento;~~

~~3.6 se os lotes de um determinado medicamento apresentam diferentes perfis de estabilidade, o período de vida útil proposto deve ser aquele baseado no lote menos estável;~~

~~3.7. pode ser estabelecido um período de vida útil tentativo de 24 meses quando:~~

~~a) o princípio ativo é considerado estável;~~

~~b) os estudos realizados de acordo com o protocolo resultarem positivos;~~

~~c) houver continuidade dos estudos de longa duração até alcançar o período de vida útil.~~

~~3.8 depois de avaliar a estabilidade, devem constar da embalagem secundária e primária do medicamento as seguintes condições de armazenamento:~~

~~a) manter a temperatura ambiente (15ºC a 30ºC);~~

~~b) manter entre 2ºC e 8ºC, sob refrigeração;~~

~~c) manter abaixo de 8ºC, sob refrigeração;~~

~~d) manter congelado (-5ºC a -20ºC);~~

~~e) manter abaixo de -18ºC;~~

~~3.9. as informações adicionais tais como: proteger da luz e manter em lugar seco e outras que se fizerem necessárias baseadas nos resultados dos estudos de estabilidade, devem ser incluídas sempre e quando não sejam para ocultar problemas de estabilidade;~~

~~3.10. em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição deve constar o período pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, em condições de armazenamento determinadas;~~

~~3.11. os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do medicamento ou, se existir mais de um, com aquele que estime obter o medicamento reconstituído menos estável, nas condições de temperaturas mais desfavoráveis.~~