

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO

SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 15, DE 9 DE MAIO DE 2005

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, SUBSTITUTO, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 42, do Anexo I, do Decreto nº 5.351, de 21 de janeiro de 2005, tendo em vista o disposto no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.002974/2005-11, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA TESTES DE ESTABILIDADE DE PRODUTO FARMACÊUTICO DE USO VETERINÁRIO, constante do Anexo, que poderá ser utilizado como referência pelas empresas, para fins de registro desses produtos no Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

INÁCIO AFONSO KROETZ

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA TESTES DE ESTABILIDADE DE PRODUTO FARMACÊUTICO DE USO VETERINÁRIO

Objetivo

Este Regulamento Técnico visa definir os critérios para a realização de estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos, a fim de prever, determinar e monitorar o prazo de validade dos produtos.

Definições

2.1 Estabilidade Acelerada

Estudos realizados em condições forçadas de armazenamento, em período relativamente curto de tempo, com o objetivo de se estimar o prazo de validade do produto nas condições preconizadas para o armazenamento. Neste estudo, são avaliadas as degradações químicas e/ou físicas do fármaco/produto farmacêutico.

2.2 Estabilidade de Longa Duração

Estudos realizados nas condições preconizadas de armazenamento/ utilização, em período de tempo igual ou superior ao estimado para o prazo de validade/utilização do produto. Neste tipo de estudo, são avaliadas as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico.

2.3 Estabilidade de Acompanhamento

Estudo de estabilidade de longa duração, realizado, periodicamente, para verificar se o produto farmacêutico continua apresentando características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas similares às apresentadas por ocasião do estabelecimento do seu prazo de validade.

2.4 Período de Utilização

Período de tempo durante o qual uma preparação multidoso (recipiente único contendo mais de uma dose), reconstituída, administrada adicionada à ração ou dissolvida em água (solvente) pode ser utilizada mantendo sua estabilidade.

2.5 Zona Climática

De acordo com a prevalência anual das condições climáticas, o mundo está dividido em 4 zonas climáticas. Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos observando-se os critérios estabelecidos para a zona climática para a qual o produto é destinado. O Brasil situa-se na zona climática IV (quente e úmida).

Testes de Estabilidade Testes realizados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir:

Prazo de Validade Provisório (teste de estabilidade acelerado);

Prazo de Validade Definitivo (teste de estabilidade de longa duração);

Período de Utilização (teste de estabilidade de longa duração); e

Estabilidade de Acompanhamento (teste de estabilidade de longa duração).

Teste de Estabilidade Acelerada

Utilizado para a concessão de prazo de validade provisório, enquanto se conclui o estudo de estabilidade de longa duração. Após conclusão do teste de estabilidade de longa duração, a empresa deverá apresentá-lo de forma a ratificar ou alterar o prazo de validade inicialmente concedido.

3.1.1 Para a concessão de prazo de validade provisório, deverá ser apresentado teste de estabilidade acelerada, conduzido em câmara climatizada a:

40°C ± 2°C/75 % ± 5% de UR (umidade relativa), por um período de 6 (seis) meses; ou

50°C ± 2°C/90 % ± 5% de UR, por um período de 3 (três) meses.

3.1.2 Será concedido um prazo de validade provisório de 24 meses ao produto cujas substâncias ativas sejam consideradas estáveis (degradação igual ou inferior a 5%) e os outros parâmetros de qualidade do produto permaneçam dentro das especificações.

Os produtos de degradação deverão ser identificados e quantificados quando apresentarem relevância terapêutica ou toxicológica.

Teste de Estabilidade de Longa Duração

Teste de estabilidade realizado, em câmara climatizada, na(s) condição(ões) crítica(s) de temperatura de armazenamento.

3.2.1 Para produtos cuja recomendação seja conservar à temperatura ambiente, o teste deverá ser conduzido, obrigatoriamente, a 30°C ± 2°C/65% ± 5% de UR. No caso de ingredientes/formas farmacêuticas sensíveis a temperaturas mais baixas, o estudo também deverá ser conduzido a 15°C ± 2°C/65% ± 5% de UR.

3.2.2 Para produtos cuja recomendação seja conservar sob refrigeração, conservar congelado e conservar abaixo de -18°C, o procedimento é análogo ao descrito para os produtos conservados à temperatura ambiente, com exceção das temperaturas críticas.

3.2.3 Os produtos de degradação deverão ser identificados e quantificados quando apresentarem relevância terapêutica ou toxicológica.

3.2.4 Estabilidade de Acompanhamento

Para a realização dos testes de estabilidade de acompanhamento, a amostragem deve seguir os parâmetros descritos abaixo:

Especialidade com produção igual ou superior a 15 lotes/ano:

realizar o teste em pelo menos um lote por ano;

Especialidade com produção inferior a 15 lotes/ano: realizar o teste em pelo menos 1 lote a cada 2 anos.

Estabilidade do Período de Utilização O teste de estabilidade do período de utilização do produto farmacêutico deverá ser apresentado junto com a solicitação de registro.

Deverá ser realizado nas condições críticas estabelecidas para a conservação/utilização, mimetizando as condições de uso.

3.3.1 No caso de produtos que são administrados misturados à ração, o teste deverá ser feito nos perfis de ração indicados por categoria dentro de cada espécie.

3.3.2 Para produto multidoso, deverá ser estabelecido o período máximo de utilização, após o início da administração.

3.3.3 Para produto reconstituído, a estabilidade deverá ser estabelecida de forma a determinar o período máximo de utilização após reconstituição.

3.3.4 Na determinação da estabilidade do produto ministrado dissolvido em água, deverá ser utilizada água potável clorada e não clorada.

Condições de Armazenamento

Depois de avaliada a estabilidade do produto, uma das seguintes recomendações deve ser indicada na embalagem primária e secundária:

4.1 Conservar à temperatura ambiente (15°C a 30°C);

4.2 Conservar sob refrigeração (2°C a 8°C);

4.3 Conservar congelado (-5°C a -20°C);

4.4 Conservar abaixo de -18°C.

Informações adicionais devem ser incluídas quando necessárias.

Frequência dos testes

Deverão ser realizados, no mínimo, todos os testes descritos em monografias específicas de cada produto. Alterações na frequência dos testes devem ser justificadas tecnicamente.

Teste de Estabilidade Acelerada:

Testes conduzidos por 6 meses: 0; 1; 2; 3 e 6 meses;

Testes conduzidos por 3 meses: 0; 1; 2 e 3 meses.

Testes de Estabilidade de Longa Duração (concessão de prazo de validade definitivo): 0; 3; 6; 9; 12; 18 e 24 meses; e anualmente, após o segundo ano até o prazo de validade declarado.

Teste de Estabilidade de Acompanhamento: deverá ser feita uma análise no tempo zero e após cada ano,

até o prazo de validade declarado.

Teste de Estabilidade do Período de Utilização: a análise deverá contemplar o tempo zero e mais, no mínimo, 3 pontos equidistantes, de forma a contemplar todo o prazo de validade de utilização.

Relatório de Estabilidade

O teste de estabilidade deverá ser apresentado por meio do relatório de estabilidade, contendo no mínimo:

6.1 Nome do Produto;

6.2 Número dos lotes do produto;

6.3 Tamanho dos lotes do produto;

6.4 Condições de armazenamento;

6.5 Tipo de material utilizado na embalagem primária;

6.6 Nome do fabricante das substâncias ativas e número dos lotes;

6.7 Descrição do plano de estudo de estabilidade adotado.

6.8 Descrição dos métodos analíticos utilizados;

6.9 Dados sobre a validação dos métodos analíticos utilizados (seletividade; especificidade; sensibilidade; limite de detecção;

limite de quantificação; linearidade, exatidão; precisão);

Números de réplicas analisadas por período, com os respectivos desvios padrões;

Número de amostras analisadas por lote;

Resultados dos testes, apresentados com o auxílio de tabelas, gráficos e cromatogramas;

Conclusão do estudo.

D.O.U., 12/05/2005