

**CÂMARA DOS DEPUTADOS  
COMISSÃO DE SEGURIDADE E FAMÍLIA**

**Audiência Pública**

**Objetivo: DISCUTIR O PREÇO E A VALIDADE  
DOS MEDICAMENTOS**

**Brasília, 07.11.2017  
Lauro D. Moretto**

# **Conflito de interesses**

**A apresentação que será feita reflete meus conhecimentos e interpretação acerca dos temas que serão expostos, por indicação do Dr. Walter da Silva Jorge João, Presidente do Conselho Federal de Farmácia.**

**Sou professor aposentado da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Universidade de São Paulo, Presidente Emérito e 1º Vice-Presidente da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil e Assessor para assuntos regulatórios do Sindusfarma – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo.**

# **Objetivo: Discutir o preço e a validade dos medicamentos comercializados no país**

**I. Objetivos**

**II. Conceitos e definições**

**III. O desenvolvimento tecnológico de medicamentos segundo a ICH e OMS.**

**IV. O estudo de estabilidade de fármacos e medicamentos de acordo com as Resoluções da ANVISA e normativas da ICH e agências regulatórias.**

**V. Comentários e Conclusões**

## **I. Objetivo**

**Esta exposição tem por objetivo analisar os conceitos, definições, procedimentos e metodologia relacionados ao desenvolvimento tecnológico de medicamentos e, especificamente a metodologia utilizada para a determinação da validade de medicamentos.**

**Esta apresentação tomou como base as definições, glossário e conceitos das Resoluções ANVISA, RE nº 01/2005, RDC nº 17/2010 e da ICH Q1 (R2) de 2003.**

## **I. Objetivos, conceitos e definições**

**Estudo de estabilidade: estudo projetado para a verificação das características físicas, químicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado.**

**O objetivo é fornecer evidência sobre o comportamento da qualidade de um medicamento ao longo do tempo, sob influência de uma série de fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, e estabelecer o prazo de validade de um medicamento.**

## **II. Glossário**

**Data de Validade: data estabelecida nas embalagens dos medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que o armazenado corretamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação. Redação do inciso XV do Art. 5º da RDC nº 17 de 16/04/2017.**

## **II. Glossário**

**Insumo farmacêutico ativo ( IFA ) – qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou de outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano. Redação do inciso XXVI do Art. 5º da RDC nº 17 de 16/04/2017.**

## **II. Glossário**

**Material de embalagem: qualquer material, incluindo material impresso, empregado na embalagem de um medicamento.  
Redação do inciso XXX do Art. 5º da RDC nº 17 de 16/04/2017.**

•

## **II. Glossário**

**Matéria-prima; qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Exclui-se dessa definição os materiais de embalagem. Redação do inciso XXXI do Art. 5º da RDC nº 17 de 16/04/2017.**

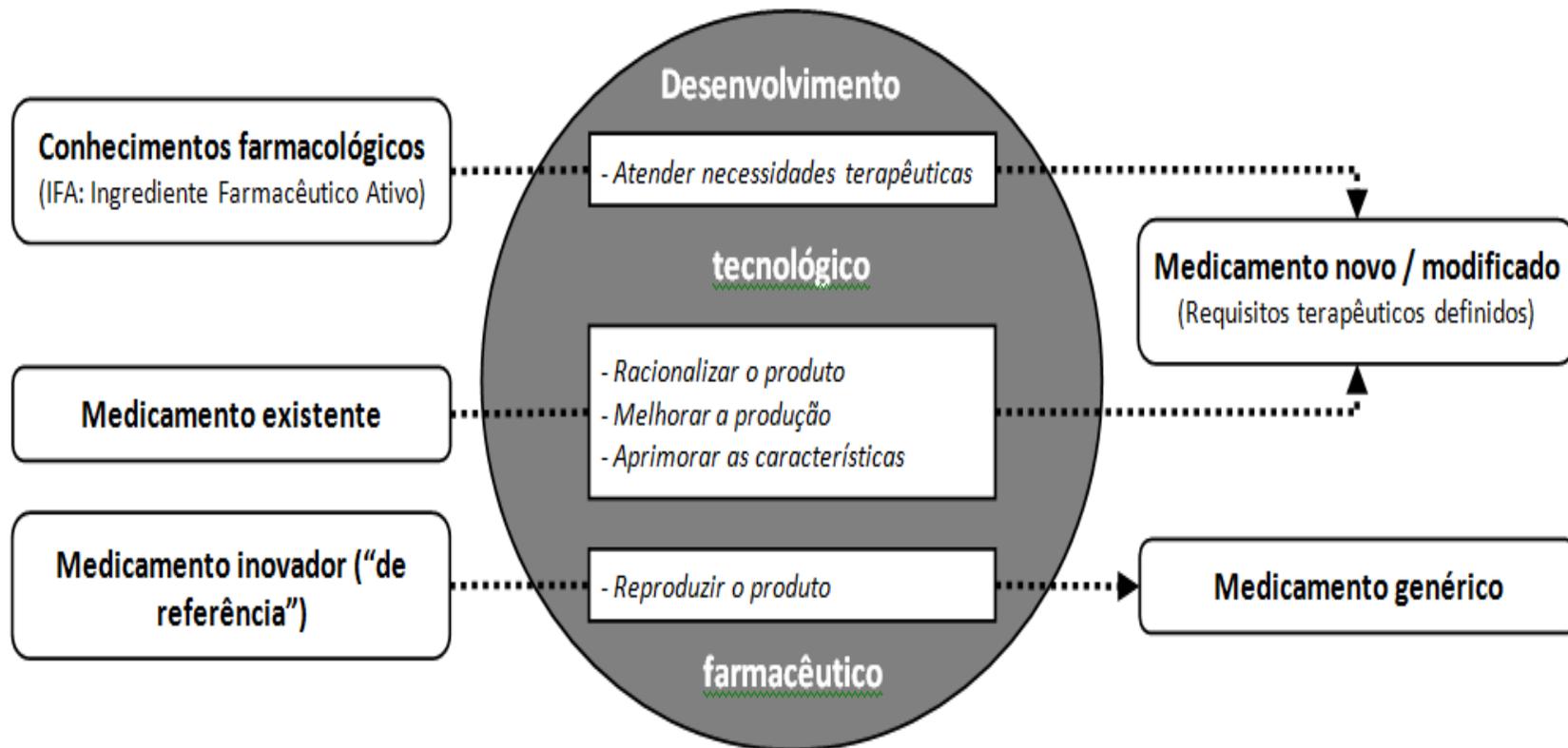
## **II. Glossário**

**Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Redação do inciso XXXIII do Art. 5º da RDC nº 17 de 16/04/2017.**

## **II. Glossário**

**Número de lote: combinação definida de número e/ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros. Redação do inciso XXXVII do Art. 5º da RDC nº 17 de 16/04/2017.**

# Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos



Fonte: Medicina Farmacêutica – Capítulo Botet & Moretto - Desenvolvimento Tecnológico

# Ciclo de vida de um medicamento

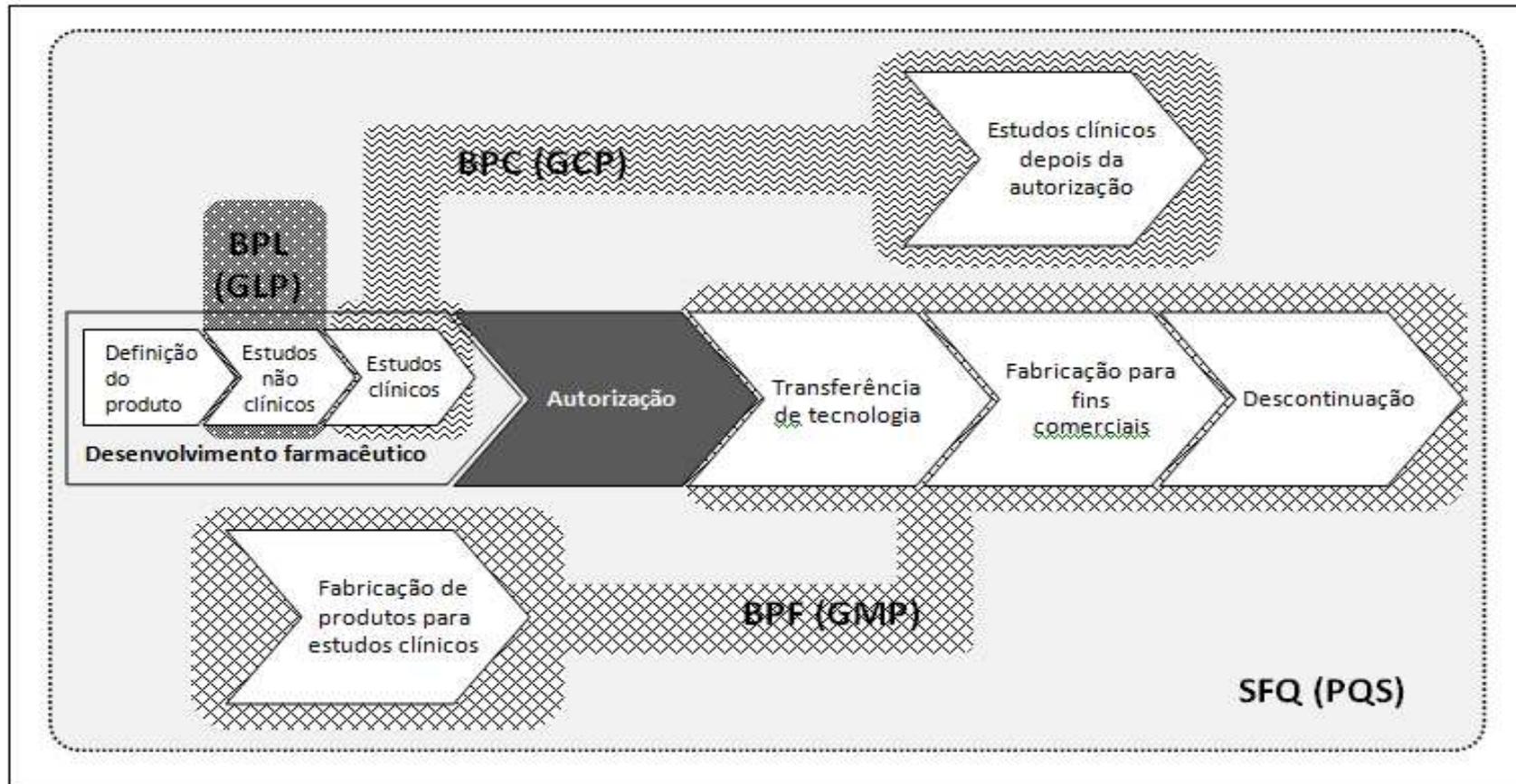


Figura 4. Ciclo de vida de um medicamento: etapas e Boas Práticas (BPL – Boas Práticas de Laboratório, BPC – Boas Práticas Clínicas, BPF – Boas Práticas de Fabricação, SFQ – Sistema Farmacêutico da Qualidade).

## Atributos críticos de qualidade -Especificações e Parâmetros de Qualidade



## Atributos críticos de qualidade

### Especificações e Parâmetros de qualidade

- ✓ Definir perfil do produto com relação à Q/S/E;
- ✓ Identificar ACQs e especificações de qualidade do produto, processo e insumos;
- ✓ Determinar processo de fabricação robusto;
- ✓ Monitorar/Controlar parâmetros críticos;



Estudo de Estabilidade

The diagram consists of a yellow rectangular box on the left containing a list of four quality attributes, each preceded by a green checkmark. A large, hollow arrow points from the right side of this box to a red circle on the right. Inside the red circle, the text 'Estudo de Estabilidade' is written in white.

# Estudos e Especificações de estabilidade

A estabilidade do IFA é um assunto crítico a ser levado em conta durante o desenvolvimento tecnológico.

Além disso, os excipientes associados ao IFA não devem ameaçar sua estabilidade. Em caso de medicamentos com mais de um IFA e preciso verificar que não existem reações entre eles que ponham em cheque sua estabilidade.

A estabilidade do princípio ativo no produto terminado é estabelecida mediante testes padronizados e determina o prazo de validade do medicamento.

# Natureza dos fatores que alteram a estabilidade de IFAs

- ✓ Química – resultante de reações de hidrólise, oxidação, fotólise, solvólise, etc.
- ✓ Física – relacionados com as propriedades físicas originais, incluindo aparência, paladar, uniformidade, dissolução, dureza, friabilidade e suspensibilidade;
- ✓ Microbiológica – consiste na manutenção da esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano;
- ✓ Terapêutica – verificação se os efeitos terapêuticos permanecem inalterados;
- ✓ Toxicológica – identificação se não ocorre nenhum aumento significativo da toxicidade.

# Objetivos do estudo de estabilidade

O objetivo do estudo de estabilidade é:

✓ determinar como varia, com o tempo, o conteúdo ou a potência do IFA ou dos IFAs de um medicamento com relação aos fatores ambientais anteriormente mencionados.

O estudo é realizado submetendo as amostras, no mesmo material de embalagem primária, a condições ambientais específicas e:

✓ determinando-se, periodicamente, o teor/potência do princípio ativo, bem como vários outros itens da especificação do produto.

Periodicidade: Normalmente, são realizadas a cada 3 meses durante o primeiro ano, a cada 6 meses durante o segundo ano e depois anualmente.

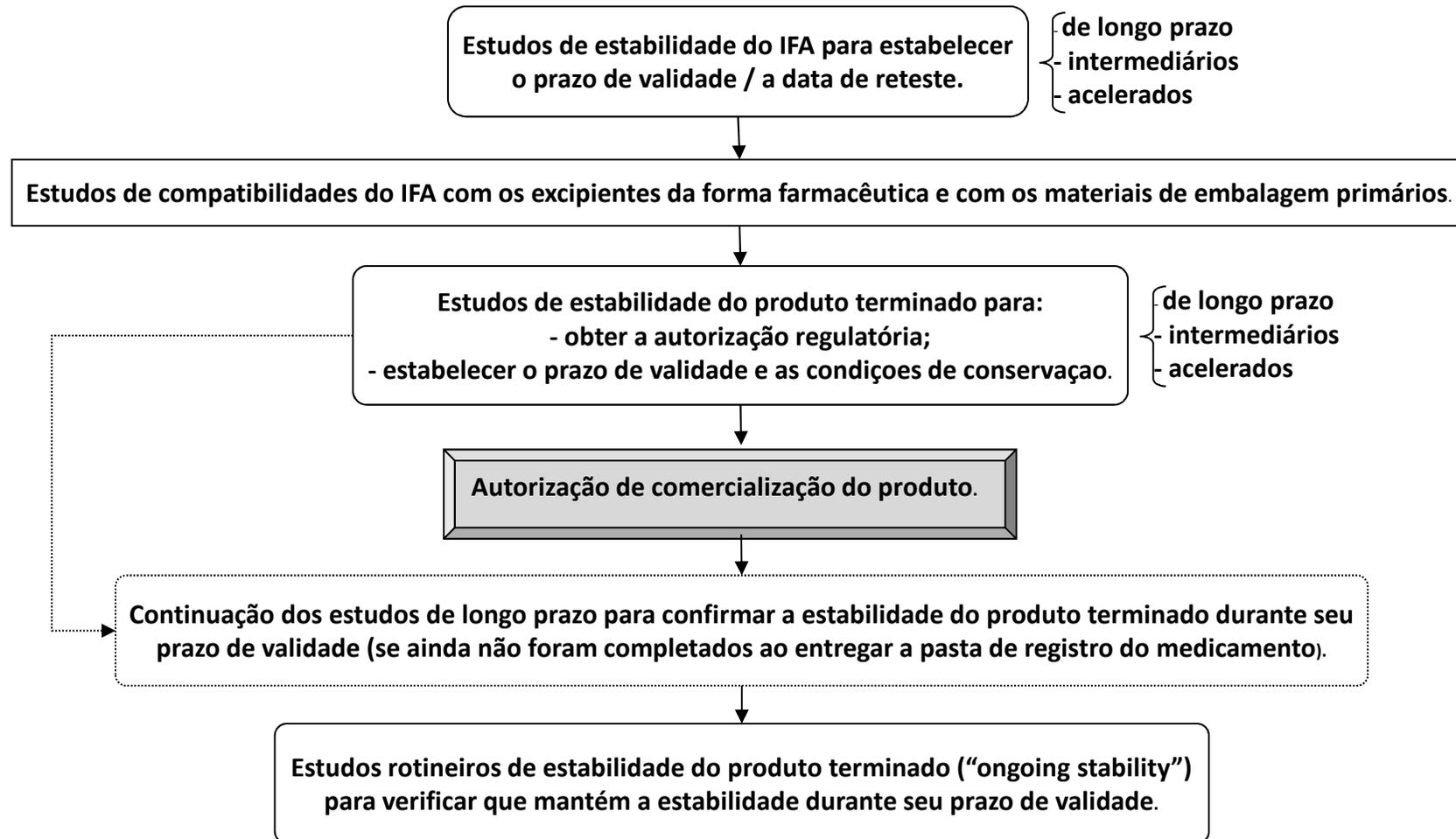
# Objetivos do estudo de estabilidade

Os parâmetros que determinam os estudos gerais de medicamentos são temperatura, umidade e tempo.

Os IFAs, porém, devem ser estudados também em relação a outros parâmetros como pH, luz, ar, etc.

Os estudos de estabilidade compreendem diferentes condições de conservação e tempo em função da temperatura / umidade relativa e do tempo de mínimo de armazenagem, indispensável para formar a documentação que atenda aos regulamentos que disciplinam o registro do medicamento.

# Resumo: Estudos e Especificações de estabilidade



# **Estudo de estabilidade frente a condições de temperatura e umidade**

Estes estudos podem ser de três tipos:

- (a) De longo prazo: O IFA e o produto terminado são armazenados nas condições de comercialização previstas para verificar que o prazo de validade/período de reteste do IFA e o prazo de validade do medicamento são adequados. Também permitem estabelecer as condições de armazenagem.
- (b) Acelerados: São estudos realizados em condições exageradas, de estresse, para obter informações sobre a estabilidade de IFAs e produtos terminados.
- (c) Intermediários: São estudos cujas características se situam entre os dois anteriores.

## Duração e frequência de ensaio das amostras nos estudo de estabilidade (temperatura e umidade):

Tipo de estudo	Duração do ensaio	Realização de análises
De longo prazo	Mais de um ano (prazo de validade)	1º Ano: cada 3 meses. 2º Ano: cada 6 meses. Depois: anualmente
Intermediário	12 meses	Inicial / 6 meses / 9 meses / 12 meses
Acelerado	6 meses	Inicial / 3 meses / 6 meses

## Duração e frequência de ensaio das amostras nos estudo de estabilidade (temperatura e umidade) e condições de armazenamento das amostras

Conservação do produto	Tipo de estudo	Condições		
		Temperatura (T)	Umidade relativa (UR)	Tempo de ensaio (mínimo ao solicitar o registro do produto)
A temperatura ambiente	De longo prazo	25±2°C	60±5%	12 meses (geralmente)
		ou		
		30±2°C	65±5%	
		ou		
		30±2°C	75±5%	
	Intermediário	30±2°C	65±5%	6 meses
Acelerado	40±2°C	75±5%	6 meses	
Em geladeira	De longo prazo	5±3°C	---	12 meses
	Acelerado	25±2°C	60±5%	6 meses
		ou		
		30±2°C	65±5%	
		ou		
	30±2°C	75±5%		
Em congelador	De longo prazo	-20±5°C	---	12 meses

# **Estudo de estabilidade após o início da comercialização dos medicamentos**

Depois do início da comercialização são realizados estudos de estabilidade a fim de se detectar possíveis problemas de alterações das especificações do medicamento. Estes estudos, conhecidos como “ongoing stability”, são realizados anualmente, como mínimo, em um lote de cada produto (ou em mais de um lote em caso de se detectar alguma anomalia).

Os produtos são conservados nas condições de longo prazo que corresponde à zona climática, segundo as recomendações de conservação indicadas na embalagem do medicamento.

# Comentários e conclusões

- ✓ O estudo de estabilidade de medicamentos é imprescindível para se assegurar a qualidade dos medicamentos durante um determinado intervalo de tempo;
- ✓ os conceitos estão embasados em zonas climáticas e em suas temperaturas médias anuais;
- ✓ os critérios de estudos são universais, oferecendo segurança para as agencias regulatórias e aos pacientes.
- ✓ apesar da grande evolução das ciencias, não existe metodologia que possibilite estudos de avaliação rápida da estabilidade.

# Bibliografia

- Hulbert, Matthew H. et al - *Risk Management in the Pharmaceutical product Development Product J. Pharm. Innov.* (2008) 3:227-248
- ICH Q8 – Pharmaceutical Development
- ICH Q8 R(1) – Pharmaceutical Development Revision 1
- ICH Q9 – Quality Risk Management
- ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System
- ICH Q12 – Management of Life Cycle
- Moretto, L.D., Calixto J. – Estrutura do Novo Sistema da Qualidade para a Indústria Farmacêutica (Sindusfarma), vol. 5, 2009 e vol. 5.1., 2011.
- Moretto, L.D., Botet, J. – Gerenciamento do Conhecimento – A Nova Era e o Novo Desafio – *Fármaco & Medicamentos*, 64, 44-50, outubro-dezembro 2010.
- Massud, João – Medicina Farmacêutica – Capítulo Jordi Botet & Lauro D. Moretto - Desenvolvimento tecnológico de medicamentos , 2016.



**ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Academia Nacional de Farmácia

*Lauro D. Moretto*  
**Presidente Emérito**

*presidencia@academiafarmacia.org.br*  
**Tel. +55 11 27763880 - +55 11 984479833**  
**www.academiafarmacia.org.br**