

## **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 412, DE 20 DE AGOSTO DE 2020**

(Publicada no DOU nº 165, de 27 de agosto de 2020)

Estabelece os requerimentos e condições para a realização de estudos de estabilidade para fins de registro e alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 18 de agosto de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

### **CAPÍTULO I**

#### **DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

Art. 1º Esta Resolução estabelece os requerimentos e condições para a realização de estudos de estabilidade para fins de registro e alterações pós-registro dos produtos registrados na Anvisa como produtos biológicos, conforme definido na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, e suas atualizações.

Art. 2º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - agrupamento (*bracketing*): desenho do programa de estabilidade no qual amostras dos extremos de certos fatores são testadas, assumindo que a estabilidade de qualquer apresentação intermediária é representada pelos extremos testados;

II - embalagem primária: componente da embalagem que entra ou pode vir a entrar em contato direto com a forma farmacêutica do produto (por exemplo, frasco, seringa preenchida) ou componentes que contribuem para a integridade do recipiente ou de seu sistema de fechamento para um produto estéril;

III - estudo de ciclagem de temperatura: estudo realizado para avaliar o efeito da permanência do produto em condições distintas das condições definidas para o transporte ou armazenamento;

IV - estudo de estabilidade acelerada: estudo projetado para aumentar a taxa de degradação química ou mudança física de uma substância ativa ou produto terminado por meio de armazenamento em condições críticas;

V - estudo de estabilidade de acompanhamento: estudo de estabilidade realizado para assegurar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas, conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração;

VI - estudo de estabilidade de longa duração: estudo de estabilidade sob as condições de armazenamento recomendadas, considerando o prazo de validade proposto;

VII - estudo de estabilidade em uso: estudo de estabilidade realizado simulando condições reais de uso do produto para assegurar que a sua qualidade seja mantida nas

condições de armazenamento e período de tempo recomendados pelo fabricante;

VIII - estudo de estresse: estudo realizado para avaliar a estabilidade em condições mais severas do que as utilizadas no estudo de estabilidade acelerada;

IX- estudo de fotoestabilidade: estudo de estabilidade realizado para avaliar o efeito da exposição à luz na substância ativa ou no produto terminado;

X - Histórico de Mudanças do Produto: documentação na qual são registradas informações sobre o estado atual e alterações ocorridas no registro do produto em um período de 12 (doze) meses;

XI- intermediário: material gerado durante as etapas de fabricação da substância ativa ou do produto biológico que será submetido a processamento posterior;

XII - lote comercial: lote de substância ativa, de intermediário ou de produto terminado fabricado em escala comercial, utilizando equipamento e planta de fabricação, conforme especificado na submissão do dossiê de registro ou alteração pós- registro;

XIII - lote em escala piloto: lote de substância ativa, de intermediário ou de produto terminado fabricado por um processo completamente representativo daquele aplicado a um lote comercial, onde no caso de substância ativa, os métodos de expansão celular, colheita e purificação devem ser idênticos à escala comercial, exceto pelo tamanho da escala;

XIV - matrização (*matrixing*): desenho de um programa de estabilidade no qual subgrupos de um total de amostras disponíveis são testados de maneira alternada e numa frequência específica para todos os fatores de combinação, assumindo que a estabilidade de cada subgrupo da amostragem representa a estabilidade de todas as amostras em um determinado intervalo de tempo;

XV - padrão de referência: material adequadamente caracterizado usado como referência para avaliação de lotes de substância ativa, intermediários e produto terminado;

XVI - prazo de validade: período de tempo em que se espera que a substância ativa, intermediários ou o produto terminado mantenham-se de acordo com as especificações aprovadas, desde que armazenados sob as condições definidas pelo fabricante;

XVII - produtos de degradação: moléculas resultantes de alterações na substância ativa ocorridas ao longo do tempo;

XVIII - produto diluído: produto na forma líquida após adição do diluente para administração ao usuário;

XIX- produto reconstituído: produto líquido obtido pela adição de diluente ao produto terminado apresentado na forma de pó;

XX - produto terminado: produto na forma farmacêutica e na embalagem primária em que será comercializado, podendo estar na embalagem secundária; e

XXI - substância ativa: insumo farmacêutico ativo biológico, que pode ser subsequentemente formulado para fabricação de determinado produto biológico.

## **CAPÍTULO II**

### **DAS DISPOSIÇÕES GERAIS**

Art. 3º O guia *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): Harmonised tripartite guideline*.

*Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products - Q5C*, de 30 de novembro de 1995, e suas atualizações deve ser utilizado para subsidiar a avaliação de estabilidade de produtos biológicos, conforme o caso e a natureza do produto.

§ 1º Os seguintes guias devem ser utilizados de forma complementar ao guia indicado no *caput* para subsidiar a avaliação de estabilidade, conforme o caso e natureza do produto:

I - *ICH Harmonised tripartite guideline. Stability testing of new drug substances and products - Q1A(R2)*, de 6 fevereiro de 2003, e suas atualizações;

II - *ICH Harmonised tripartite guideline. Stability testing: photostability testing of new drug substances and products - Q1B*, de 6 de novembro de 1996, e suas atualizações;

III - *ICH Harmonised tripartite guideline. Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products - Q1D*, de 7 de fevereiro de 2002, e suas atualizações;

IV - *ICH Harmonised tripartite guideline. Evaluation for Stability Data - Q1E*, de 6 de novembro de 2003, e suas atualizações;

V - *ICH Harmonised tripartite guideline. Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products - Q6B*, de 10 março de 1999, e suas atualizações;

VI - *ICH Harmonised tripartite guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology - Q2(R1)*, de 27 de outubro 1994, e suas atualizações; e

VII - *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products*, de 1º de março de 2001, e suas atualizações.

§ 2º Abordagens alternativas poderão ser aceitas em caráter excepcional e mediante a apresentação de justificativa técnica para avaliação pela Anvisa.

Art. 4º Para fins de registro, os relatórios de estabilidade devem ser acompanhados dos protocolos detalhados dos estudos.

§ 1º O protocolo referido no *caput* deve incluir estudos de estabilidade da substância ativa, do intermediário, do produto terminado e do diluente, quando aplicável.

§ 2º Alterações no protocolo de estudo de estabilidade aprovado no registro devem ser solicitadas mediante petição de alteração pós-registro, conforme Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 413, de 20 de agosto de 2020 e suas atualizações.

Art. 5º O relatório de estabilidade deve conter as seguintes informações:

I - data de fabricação e número dos lotes;

II - descrição do recipiente de armazenamento e/ou da embalagem primária;

III - locais de fabricação da substância ativa, do intermediário, do diluente e do produto terminado, conforme o caso;

IV - tamanho dos lotes;

V - testes e especificações;

VI - tempos e intervalos de testes;

VII - condições de realização do estudo;

VIII - posição de armazenamento do recipiente (por exemplo, horizontal, vertical, invertido) quando o contato do produto com o sistema de fechamento afetar a estabilidade do produto; e

IX - resultados e discussão.

Art. 6º O fabricante deve propor um perfil indicativo de estabilidade que garanta que variações na identidade, pureza e potência do produto sejam detectadas.

Art. 7º Os limites de impurezas e degradação devem ser estabelecidos com base em dados obtidos de lotes utilizados em estudos pré-clínicos e clínicos e de validação do processo de fabricação.

Art. 8º O produto avaliado no estudo de estabilidade de longa duração deve manter suas especificações dentro dos limites estabelecidos no protocolo de estabilidade durante todo o prazo de validade proposto.

Parágrafo único. Resultados fora de especificação devem ser investigados e justificados, e poderão ser aceitos desde que seja demonstrado que não estejam relacionados à falta de estabilidade do produto.

Art. 9º Os recipientes de armazenamento utilizados durante os estudos de estabilidade devem ser os mesmos ou representativos dos recipientes usados nos lotes comerciais.

Art. 10. A qualidade dos lotes avaliados no programa de estabilidade deve ser representativa da qualidade dos lotes usados nos estudos pré-clínicos e clínicos e da qualidade do material produzido em escala comercial.

Art. 11. Quando um produto é fabricado em apresentações que diferem em volume de envase, número de unidades e/ou massa, amostras utilizadas no estudo de estabilidade podem ser selecionadas com base em um sistema de matrização ou agrupamento, conforme condições dispostas nos guias ICH Q1D e ICH Q5C e suas atualizações.

§ 1º Os estudos submetidos para avaliação devem ser representativos da estabilidade de todas as formas farmacêuticas, apresentações, embalagens e concentrações.

§ 2º A matrização não deve ser aplicada a amostras com diferenças que possam afetar a estabilidade, como diferentes quantidades de substância ativa na forma farmacêutica e diferentes embalagens, quando não se pode confirmar que os produtos respondem de maneira semelhante nas condições de armazenamento.

Art. 12. Caso os estudos de estabilidade de longa duração realizados nas condições estabelecidas nesta Resolução comprovem, a qualquer tempo, um prazo de validade inferior ao aprovado no registro do produto, a empresa deve informar imediatamente à área competente da Anvisa sobre o fato e protocolar alteração pós-registro para redução do prazo de validade de acordo com os dados obtidos.

Art. 13. Para todas as alterações pós-registro que demandem estudos de estabilidade da substância ativa, intermediário, produto terminado, diluente e/ou padrão de referência, deverá ser seguido o disposto na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 413, de 20 de agosto de 2020 e suas atualizações.

### **CAPÍTULO III**

#### **DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE**

##### **Seção I**

##### **Do Estudo de Estabilidade Acelerada**

Art. 14. No estudo de estabilidade acelerada deve haver pelo menos 3 (três) pontos temporais de análise para cada lote, incluindo os tempos inicial e final do estudo.

Art. 15. As condições de temperatura e umidade para os estudos de estabilidade acelerada da substância ativa e intermediários, para o produto terminado e para produtos de base aquosa, são apresentadas nos Anexos I, II e III desta Resolução, respectivamente.

Parágrafo único. O fabricante poderá definir condições alternativas com base nas características do produto, a fim de fornecer dados relevantes acerca do perfil de estabilidade do mesmo.

## **Seção II**

### **Do Estudo de Estabilidade de Longa Duração**

Art. 16. Para produtos com prazo de validade superior a 12 (doze) meses, os testes do estudo de estabilidade de longa duração devem ser conduzidos ao menos a cada 3 (três) meses no primeiro ano de armazenamento, a cada 6 (seis) meses no segundo ano e anualmente após este período.

Art. 17. Para produtos com prazo de validade igual ou inferior a 12 (doze) meses, os testes devem ser conduzidos mensalmente durante os primeiros 3 (três) meses e em intervalos de 3 (três) meses a partir de então.

Art. 18. Os intervalos estabelecidos nos artigos 16 e 17 desta Resolução poderão ser alterados ou suprimidos por meio de petição de alteração pós-registro, com base em dados que indiquem que a avaliação da estabilidade do produto não é comprometida.

Art. 19. Os lotes incluídos no estudo de estabilidade de longa duração devem ser testados pelo menos até o último mês do prazo de validade do produto.

Art. 20. As condições de temperatura e umidade para os estudos de estabilidade de longa duração da substância ativa e intermediários, para o produto terminado e para produtos de base aquosa, são apresentadas nos Anexos I, II e III desta Resolução, respectivamente.

## **Seção III**

### **Do Estudo de Estabilidade em Condição de Estresse**

Art. 21. É recomendável que a empresa avalie o possível impacto da exposição a condições extremas em estudo de estresse com pelo menos um lote de substância ativa e produto terminado.

Parágrafo único. As condições para condução do estudo de estresse devem ser definidas e justificadas tecnicamente caso a caso pelo fabricante.

## **Seção IV**

### **Do Estudo de Fotoestabilidade**

Art. 22. O estudo de fotoestabilidade deve ser conduzido conforme o guia ICH Q1B e suas atualizações.

Parágrafo único. Condições alternativas podem ser utilizadas, desde que tecnicamente justificadas.

## **Seção V**

### **Do Estudo de Estabilidade do Produto em Uso, Reconstituído ou Diluído**

Art. 23. A estabilidade do produto terminado em uso, reconstituído e/ou diluído, deve ser demonstrada, no mínimo, nas condições especificadas e pelo tempo de armazenamento descritos no rótulo, bula e/ou cartucho, conforme o caso.

Art. 24. O estudo deve avaliar as propriedades do produto suscetíveis a alterações durante o uso.

Art. 25. O estudo de estabilidade do produto em uso, reconstituído e/ou diluído, deve ser realizado com, pelo menos, 2 (dois) lotes do produto terminado.

Parágrafo único. Recomenda-se a realização dos testes em pelo menos um lote ao final do prazo de validade.

Art. 26. Deve ser apresentado estudo de avaliação de compatibilidade do produto com o(s) diluente (s) intravenosos, bolsas e linhas de infusão, quando apropriado.

Art. 27. Para embalagens multidoses, a empresa deve demonstrar que a embalagem é capaz de resistir às condições de repetidas inserções da agulha, simulando a utilização do produto, de forma que os parâmetros microbiológicos, potência, pureza e outros atributos de qualidade se mantenham inalterados pelo período máximo especificado nas instruções de uso.

§ 1º O estudo deve ser conduzido conforme a nota do *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products*, de 1º de março de 2001, e suas atualizações.

§ 2º Condições alternativas podem ser utilizadas, desde que tecnicamente justificadas.

## **Seção VI**

### **Do Estudo de Ciclagem de Temperatura**

Art. 28. Em caso de desvio de temperatura durante o transporte ou armazenamento do produto biológico deverá ser apresentado estudo de ciclagem de temperatura para fins de liberação da carga.

§ 1º O estudo de ciclagem de temperatura deve ser realizado com pelo menos 1 (um) lote representativo da escala comercial.

§ 2º O estudo de ciclagem deve ser representativo do desvio de temperatura ocorrido durante o transporte ou armazenamento.

§ 3º As amostras submetidas aos ciclos de temperatura devem ser mantidas nas condições de armazenamento de longa duração e avaliadas até o final do prazo de validade do produto.

§ 4º Excepcionalmente, em caso de estudo de ciclagem em andamento, deverão ser apresentados os dados parciais acompanhados de justificativa técnica que dê suporte

ao desvio verificado.

## **CAPÍTULO IV**

### **DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE PARA FINS DE REGISTRO**

#### **Seção I**

##### **Da Substância Ativa e Intermediários**

Art. 29. Caso a substância ativa e/ou intermediários permaneçam armazenados em uma determinada condição antes do início da próxima etapa, a empresa deve fornecer dados de estabilidade acelerada e de longa duração para, pelo menos, 3 (três) lotes em escala piloto ou comercial.

Art. 30. O prazo de validade da substância ativa e dos intermediários será definido com base nos dados reais do estudo de estabilidade de longa duração.

§ 1º Estudos de estabilidade acelerada não são suficientes para a determinação do prazo de validade.

§ 2º Em situações excepcionais, em caso de moléculas não-proteicas/não-polipeptídicas, excetuando as substâncias ativas e intermediários de vacinas, a determinação do prazo de validade pode ser baseada nos guias ICH Q1A (R2) e Q1E e suas atualizações.

Art. 31. Quando dados de lotes de substância ativa e intermediários produzidos em escala piloto forem utilizados para fins de determinação do prazo de validade para o registro, o detentor deve apresentar compromisso de que os dados de estabilidade de longa duração dos 3 (três) primeiros lotes produzidos em escala comercial serão apresentados à Anvisa.

Parágrafo único. O relatório final dos estudos de estabilidade de longa duração de pelo menos 3 (três) lotes produzidos em escala comercial deverá ser enviado à Anvisa como parte integrante do próximo Histórico de Mudanças do Produto após a conclusão do estudo.

#### **Seção II**

##### **Do Produto Terminado**

Art. 32. A empresa deve fornecer dados de estabilidade acelerada e de longa duração para pelo menos 3 (três) lotes em escala piloto ou comercial.

Art. 33. O prazo de validade do produto terminado será definido com base em dados reais do estudo de estabilidade de longa duração de pelo menos 3 (três) lotes em escala piloto ou comercial.

§ 1º Os estudos de estabilidade acelerada não serão suficientes para a determinação do prazo de validade.

§ 2º Caso os 3 (três) lotes referidos no *caput* não sejam incluídos simultaneamente no estudo de estabilidade, o prazo de validade do produto terminado será definido com base em dados reais do lote com menor tempo de acompanhamento.

§ 3º Em situações excepcionais, em caso de moléculas não-proteicas/não-polipeptídicas, excetuando as vacinas, a determinação do prazo de validade pode ser baseada nos guias ICH Q1A (R2) e Q1E e suas atualizações.

Art. 34. Quando dados de lotes de produto terminado produzidos em escala piloto forem utilizados para fins de registro, o detentor deve apresentar compromisso de que os dados de estabilidade de longa duração dos 3 (três) primeiros lotes produzidos em escala comercial serão apresentados à Anvisa.

Parágrafo único. O relatório final dos estudos de estabilidade de longa duração de pelo menos 3 (três) lotes produzidos em escala comercial deverá ser enviado à Anvisa como parte integrante do próximo Histórico de Mudanças do Produto após a conclusão do estudo.

Art. 35. Os lotes de produto terminado utilizados nos estudos de estabilidade devem preferencialmente ser produzidos com diferentes lotes de substância ativa.

Parágrafo único. Havendo impossibilidade de apresentar dados de estabilidade de lotes do produto terminado fabricados com diferentes lotes de substância ativa na submissão de registro, a empresa deve realizar tal avaliação no estudo de estabilidade de acompanhamento.

Art. 36. É recomendável o uso de lotes de substância ativa e produtos intermediários de diferentes períodos de armazenamento para fabricação do produto terminado para avaliação da estabilidade cumulativa do produto.

Art. 37. Quando as interações do produto com a embalagem primária e o sistema de fechamento não puderem ser excluídas em produtos líquidos que não sejam ampolas seladas, os estudos de estabilidade devem incluir amostras mantidas na posição invertida ou horizontal (ou seja, em contato com o fechamento), bem como na posição vertical.

Art. 38. Devem ser apresentados os dados de estabilidade obtidos com todos os tipos de embalagem primária e sistemas de fechamento utilizados para o produto terminado.

Art. 39. A temperatura e umidade de armazenagem para os estudos de estabilidade do produto terminado devem satisfazer as condições indicadas no Anexo II.

§ 1º Para os produtos terminados embalados em recipientes impermeáveis, os estudos de estabilidade poderão ser realizados sob qualquer condição de umidade relativa.

§ 2º Para os produtos à base de água embalados em recipientes semipermeáveis, os estudos de estabilidade devem avaliar a possibilidade de perda de água, neste caso, os estudos devem ser realizados em condições de baixa umidade relativa, conforme descrito no Anexo III.

Art. 40. Caso a apresentação do produto seja composta por solução para reconstituição ou diluição ou produto auxiliar, em embalagem própria, a empresa deve apresentar o estudo de estabilidade acelerada e de longa duração referentes a 3 (três) lotes dos mesmos.

Parágrafo único. Caso a solução para reconstituição ou diluição ou produto auxiliar tenham registro vigente na Anvisa, a apresentação destes estudos fica dispensada mediante indicação do número de registro correspondente.

Art. 41. Além dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, são necessários, para fins de registro, os estudos de estabilidade do produto em uso,



reconstituído ou diluído e estudos de fotoestabilidade, quando aplicáveis, conforme descritos no Capítulo III desta Resolução.

### **Seção III**

#### **Dos Padrões de Referência**

Art. 42. Devem ser apresentados dados de estabilidade que suportem o prazo de validade ou a data de reteste dos padrões de referência.

### **CAPÍTULO V**

#### **DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS**

Art. 43. Os estudos de estabilidade que instruírem petições de registro e de alterações pós-registro de produtos biológicos protocoladas antes do início da vigência desta Resolução serão analisados conforme as normas vigentes à época dos respectivos protocolos.

Art. 44. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 45. Fica revogada a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011, publicada no Diário Oficial da União nº 183, de 22 de setembro de 2011, pág. 694.

Art. 46. Esta Resolução entra em vigor em 4 de janeiro de 2021.

**ANTONIO BARRA TORRES**

**Diretor-Presidente Substituto**

## ANEXO I

Condições para a realização dos estudos de estabilidade da substância ativa e intermediário

TEMPERATURA E UMIDADE-ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO	TEMPERATURA E UMIDADE-ESTUDO ACELERADO
25°C ± 2 °C/60% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR	40°C ± 2°C 75% UR ± 5% UR
5°C ± 3°C	25°C ± 2°C/60% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR
□-20°C ± 5°C	Os parâmetros de temperatura e umidade serão definidos pelo fabricante

## ANEXO II

Condições para a realização dos estudos de estabilidade do produto terminado

TEMPERATURA E UMIDADE-ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO	TEMPERATURA E UMIDADE-ESTUDO ACELERADO
25°C ± 2°C/60% UR ± 5% UR (apenas produtos de uso restrito a hospitais) ou 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR	40°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR
5°C ± 3°C	25°C ± 2°C/60% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR ou 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR
□-20°C ± 5°C	Os parâmetros de temperatura e umidade serão definidos pelo fabricante

**ANEXO III**

**Condições para a realização dos estudos de estabilidade de produtos de base aquosa**

<b>TEMPERATURA E UMIDADE- ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO</b>	<b>TEMPERATURA E UMIDADE- ESTUDO ACELERADO</b>
25°C ± 2°C/40% UR ± 5% UR (apenas produtos de uso restrito a hospitais) ou 30°C ± 2°C/35% UR ± 5% UR	40°C ± 2°C e não mais que 25% UR