

GUIA TRIPARTITE HARMONIZADO DO ICH

**ESPECIFICAÇÕES: PROCEDIMENTOS DE TESTE E CRITÉRIOS DE
ACEITAÇÃO PARA NOVAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS E
NOVOS MEDICAMENTOS: SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS**

Q6A

Versão atual da *Fase 4*

Datada de 6 de outubro de 1999

Este Guia foi desenvolvido pelo Grupo de Trabalho apropriado de Peritos do ICH e foi objeto de consulta pelas partes reguladoras, de acordo com o Processo do ICH. Na Fase 4 do Processo, recomenda-se que o texto final seja adotado pelos organismos reguladores da União Europeia, do Japão e dos EUA.

Q6A
Histórico de Documentos

Primeira Codificação	Histórico	Data	Nova Codificação Novembro 2005
Q6A	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 2</i> e liberação para consulta pública.	18 de julho de 1997	Q6A

Versão Atual da *Fase 4*

Q6A	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 4</i> e recomendação para adoção aos três órgãos reguladores do ICH	6 de outubro de 1999	Q6A
-----	--	----------------------	-----

ESPECIFICAÇÕES: PROCEDIMENTOS DE TESTE E CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA NOVAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS E NOVOS MEDICAMENTOS: SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

GUIA TRIPARTITE HARMONIZADO DO ICH

Tendo atingido a *Fase 4* do Processo do ICH na reunião do Comitê Diretor do ICH em 6 de outubro de 1999, a adoção deste Guia é recomendada para as três partes reguladoras do ICH

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivo do Guia.....	1
1.2 Histórico.....	1
1.3 Escopo do Guia	1
2. CONCEITOS GERAIS.....	2
2.1 Teste Periódico ou Skip Testing	2
2.2 Liberação vs Critérios de Aceitação do Prazo de Validade	2
2.3 Testes Em Processo.....	3
2.4 Considerações sobre Planejamento e Desenvolvimento	3
2.5 Dados Limitados Disponíveis na Petição.....	3
2.6 Liberação Paramétrica	4
2.7 Procedimentos Alternativos	4
2.8 Testes Farmacopeicos e Critérios de Aceitação.....	4
2.9 Tecnologias em Evolução	5
2.10 Impacto da Substância Medicamentosa nas Especificações dos Medicamentos	5
2.11 Padrão de Referência	5
3. DIRETRIZES.....	5
3.1 Especificações: Definição e Justificativa	5
3.1.1 Definição das Especificações.....	5
3.1.2 Justificativa das Especificações	6
3.2 Testes/ Critérios Universais	6
3.2.1 Novas Substâncias Medicamentosas.....	6
3.2.2 Novos Medicamentos.....	7
3.3 Testes/ Critérios Específicos.....	8
3.3.1 Novas Substâncias Medicamentosas.....	8
3.3.2 Novos Medicamentos.....	10

4. GLOSSÁRIO	18
5. REFERÊNCIAS.....	20
6. ANEXOS	21

ESPECIFICAÇÕES: PROCEDIMENTOS DE TESTE E CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA NOVAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS E NOVOS MEDICAMENTOS: SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

1. INTRODUÇÃO

1.1 Objetivo do Guia

Este guia se destina a ajudar, na medida do possível, o estabelecimento de um único conjunto de especificações globais para novas substâncias medicamentosas e novos medicamentos. O documento fornece orientações sobre a definição e justificativa de critérios de aceitação e a seleção de procedimentos de teste para novas substâncias medicamentosas de origem química sintética e novos medicamentos produzidos a partir deles, que não foram registrados anteriormente nos Estados Unidos, União Europeia ou Japão.

1.2 Histórico

Uma especificação é definida como uma lista de testes, faz referência a procedimentos analíticos e critérios de aceitação apropriados, que são limites numéricos, intervalos ou outros critérios para os testes descritos. Ela estabelece o conjunto de critérios com os quais uma substância medicamentosa ou medicamento deve estar em conformidade para ser considerada aceitável para o uso pretendido. "Conformidade com as especificações" significa que a substância medicamentosa e/ ou o medicamento, quando testado de acordo com os procedimentos analíticos listados, atenderão aos critérios de aceitação listados. As especificações são padrões de qualidade fundamentais propostos e justificados pelo fabricante e aprovados pelas autoridades regulatórias como condições de aprovação.

As especificações são uma parte de uma estratégia de controle total da substância medicamentosa e do medicamento planejada para garantir a qualidade e a consistência do produto. Outras partes dessa estratégia incluem a caracterização detalhada do produto durante o desenvolvimento, na qual as especificações se baseiam e a aderência às Boas Práticas de Fabricação; por exemplo, instalações adequadas, um processo de fabricação validado, procedimento de teste validado, teste de matérias-primas, testes em processo, testes de estabilidade etc.

As especificações são escolhidas para confirmar a qualidade da substância medicamentosa e do medicamento, em vez de estabelecer uma caracterização completa, e devem se concentrar nas características consideradas úteis para garantir a segurança e a eficácia da substância medicamentosa e do medicamento.

1.3 Escopo do Guia

A qualidade das substâncias medicamentosas e dos medicamentos é determinada por seu planejamento, desenvolvimento, controles em processo, controles de BPF e validação de processo, bem como pelas especificações aplicadas a eles ao longo do desenvolvimento e da fabricação. Este guia aborda as especificações, ou seja, os testes, procedimentos e critérios de aceitação que desempenham um papel importante na garantia da qualidade da nova substância medicamentosa e do novo medicamento na liberação e durante a validade. As especificações são um componente importante da garantia da qualidade, mas não são o seu único componente. Todas as considerações listadas acima são necessárias para garantir a produção consistente de substâncias medicamentosas e medicamentos de alta qualidade.

Este guia aborda apenas a aprovação de novos medicamentos (incluindo associações) e, quando aplicável, de novas substâncias medicamentosas; ele não aborda substâncias medicamentosas ou medicamentos durante os estágios de pesquisa clínica do desenvolvimento de medicamentos. Este guia pode ser aplicável a antibióticos sintéticos e semissintéticos e peptídeos sintéticos de baixo peso molecular; no entanto, não é suficiente para descrever adequadamente as especificações de peptídeos e polipeptídeos de maior peso molecular, e produtos biotecnológicos/ biológicos. Especificações do

Guia do ICH: Procedimentos de Teste e Critérios de Aceitação para Produtos Biotecnológicos/Biológicos abordam as especificações, testes e procedimentos do guia para produtos biotecnológicos/biológicos. Radiofármacos, produtos de fermentação, oligonucleotídeos, fitoterápicos e produtos crus de origem animal ou vegetal também não são contemplados.

São fornecidas orientações com relação aos critérios de aceitação que devem ser estabelecidos para todas as novas substâncias medicamentosas e novos medicamentos, ou seja, critérios universais de aceitação e aqueles que são considerados específicos para substâncias medicamentosas e/ou formas farmacêuticas individuais. Este guia não deve ser considerado abrangente por completo. Novas tecnologias analíticas e modificações da tecnologia existente estão sendo desenvolvidas continuamente. Tais tecnologias devem ser usadas quando justificado.

As formas farmacêuticas abordadas neste guia incluem formas farmacêuticas orais sólidas, formas farmacêuticas orais líquidas e parenterais (pequeno e grande volume). Esta não pretende ser uma lista completa, nem limitar o número de formas farmacêuticas às quais este guia se aplica. As formas farmacêuticas apresentadas servem como modelos, que podem ser aplicáveis a outras formas farmacêuticas que não foram discutidas. Incentiva-se a aplicação estendida dos conceitos neste guia a outras formas farmacêuticas, por exemplo, formas farmacêuticas inalatórias (pós, soluções etc.), formulações tópicas (cremes, pomadas, géis) e sistemas transdérmicos.

2. CONCEITOS GERAIS

Os seguintes conceitos são importantes no desenvolvimento e estabelecimento de especificações harmonizadas. Eles não são universalmente aplicáveis, mas cada um deve ser considerado em circunstâncias particulares. Este guia apresenta uma breve definição de cada conceito e uma indicação das circunstâncias sob as quais ele pode ser aplicável. Geralmente, as propostas para implementar esses conceitos devem ser justificadas pelo solicitante e aprovadas pela autoridade regulatória apropriada antes de entrarem em vigor.

2.1 Teste Periódico ou *Skip Testing*

Teste periódico ou *skip testing* é a realização de testes especificados na liberação em lotes pré-selecionados e/ou em intervalos pré-determinados, em vez de uma base lote-a-lote com o entendimento de que esses lotes que não estão sendo testados ainda devem atender a todos os critérios de aceitação estabelecidos para aquele produto. Isso representa um cronograma de testes abaixo da totalidade e, portanto, deve ser justificado, apresentado e aprovado pela autoridade regulatória antes da implementação. Esse conceito pode ser aplicável a, por exemplo, solventes residuais e testes microbiológicos, para formas farmacêuticas orais sólidas. Reconhece-se que apenas dados limitados podem estar disponíveis no momento do envio de uma solicitação (ver seção 2.5). Portanto, em geral, esse conceito deve ser implementado após a aprovação. Quando testado, qualquer falha em atender aos critérios de aceitação estabelecidos para o teste periódico deve ser tratada mediante notificação adequada da(s) autoridade(s) regulatória(s) apropriada(s). Se esses dados demonstrarem a necessidade de restaurar o teste de rotina, o teste de liberação lote por lote deve ser restabelecido.

2.2 Liberação vs Critérios de Aceitação de Prazo de Validade

O conceito de diferentes critérios de aceitação para especificações de liberação vs. prazo de validade aplica-se apenas a medicamentos; refere-se ao estabelecimento de critérios mais restritivos para a liberação de um medicamento do que os aplicados na validade. Exemplos em que isso pode ser aplicável incluem níveis de teor e impureza (produto de degradação). No Japão e nos Estados Unidos, esse conceito pode ser aplicável apenas a critérios internos, e não aos critérios de liberação regulatória. Assim, nessas regiões, os critérios regulatórios de aceitação são os mesmos desde a liberação e durante toda a validade; no entanto, um solicitante pode optar por ter limites internos mais rígidos no momento da liberação para fornecer maior garantia ao solicitante de que o produto permanecerá dentro do critério regulatório de aceitação por toda a sua validade. Na União Europeia, existe uma exigência regulatória para especificações distintas para liberação e prazo de validade, quando diferentes.

2.3 Testes Em Processo

Os testes em processo, conforme apresentados neste guia, são testes que podem ser realizados durante a fabricação da substância medicamentosa ou do medicamento, e não como parte da bateria formal de testes realizados antes da liberação.

Os testes em processo que são usados apenas com o objetivo de ajustar os parâmetros do processo dentro de uma faixa operacional, por exemplo, dureza e friabilidade dos núcleos dos comprimidos que serão revestidos e pesos individuais dos comprimidos, não estão incluídos na especificação.

Certos testes realizados durante o processo de fabricação, nos quais o critério de aceitação é idêntico ou mais rigoroso que a exigência de liberação (por exemplo, pH de uma solução) podem ser suficientes para atender às exigências de especificação quando o teste está incluído na especificação. No entanto, essa abordagem deve ser validada para mostrar que os resultados dos testes ou as características de desempenho do produto não mudam do estágio em processo para o produto finalizado.

2.4 Considerações sobre Planejamento e Desenvolvimento

A experiência e os dados acumulados durante o desenvolvimento de uma nova substância medicamentosa ou medicamento devem formar a base para o estabelecimento de especificações. Pode ser possível propor a exclusão ou substituição de determinados testes nessa base. Alguns exemplos são:

- testes microbiológicos para substâncias medicamentosas e formas farmacêuticas sólidas que, durante o desenvolvimento, demonstraram não apoiar a viabilidade ou crescimento microbiano (ver Árvores Decisórias N° 6 e N° 8);
- extraíveis de recipientes de produtos, nos quais foi demonstrado de forma reprodutível que não são encontrados extraíveis no medicamento ou os níveis atendem aos padrões de segurança aceitos;
- o teste de tamanho de partícula pode se enquadrar nessa categoria, pode ser realizado como um teste em processo ou pode ser realizado como um teste de liberação, dependendo de sua relevância para o desempenho do produto;
- o teste de dissolução para medicamentos orais sólidos de liberação imediata, feitos a partir de substâncias medicamentosas altamente solúveis em água, pode ser substituído por testes de desintegração, se esses produtos tiverem demonstrado, durante o desenvolvimento, como apresentando características de liberação do medicamento consistentemente rápidas (ver Árvores Decisórias N° 7(1) a N° 7(2)).

2.5 Dados Limitados Disponíveis na Petição

É reconhecido que apenas uma quantidade limitada de dados pode estar disponível no momento da petição, o que pode influenciar o processo de estabelecer os critérios de aceitação. Como resultado, pode ser necessário propor critérios revistos de aceitação à medida que se adquire experiência adicional com a fabricação de uma substância medicamentosa ou medicamento em particular (exemplo: limites de aceitação para uma impureza específica). A base para os critérios de aceitação no momento da petição deve necessariamente se concentrar na segurança e eficácia.

Quando apenas dados limitados estão disponíveis, os testes e critérios de aceitação aprovados inicialmente devem ser revistos à medida que mais informações são coletadas, tendo em vista uma possível modificação. Isso pode envolver o afrouxamento, bem como o enrijecimento de critérios de aceitação, conforme apropriado.

2.6 Liberação Paramétrica

A liberação paramétrica pode ser usada como uma alternativa operacional aos testes de liberação de rotina para o medicamento em certos casos, quando aprovados pela autoridade regulatória. O teste de esterilidade para medicamentos esterilizados terminalmente é um exemplo. Nesse caso, a liberação de cada lote é baseada em resultados satisfatórios desde o monitoramento de parâmetros específicos, por exemplo, temperatura, pressão e tempo durante a(s) fase(s) de esterilização terminal da fabricação do medicamento. Esses parâmetros geralmente podem ser controlados e medidos com mais precisão, para que sejam mais confiáveis na previsão da garantia de esterilidade do que nos testes de esterilidade do produto final. Testes laboratoriais apropriados (por exemplo, indicador químico ou físico) podem ser incluídos no programa de liberação paramétrica. É importante observar que o processo de esterilização deve ser validado adequadamente antes de a liberação paramétrica ser proposta e a manutenção de um estado validado deve ser demonstrada por revalidação em intervalos estabelecidos. Quando a liberação paramétrica é executada, o atributo controlado indiretamente (por exemplo, esterilidade), juntamente com uma referência ao procedimento de teste associado, ainda deve ser incluído nas especificações.

2.7 Procedimentos Alternativos

Procedimentos alternativos são aqueles que podem ser usados para medir um atributo quando tais procedimentos controlam a qualidade da substância medicamentosa ou do medicamento, a um nível comparável ou superior ao procedimento oficial. Exemplo: para comprimidos que demonstraram não se degradar durante a fabricação, pode ser permitido usar um procedimento espectrofotométrico para liberação, em vez do procedimento oficial, que é cromatográfico. No entanto, o procedimento cromatográfico ainda deve ser utilizado para demonstrar a conformidade com os critérios de aceitação durante a validade do produto.

2.8 Testes Farmacopeicos e Critérios de Aceitação

Referências a certos procedimentos são encontradas nas farmacopeias de cada região. Sempre que forem apropriados, devem ser utilizados procedimentos farmacopeicos. Embora existam diferenças nos procedimentos farmacopeicos e/ ou nos critérios de aceitação entre as regiões, uma especificação harmonizada só é possível se os procedimentos e os critérios de aceitação definidos forem aceitáveis pelas autoridades regulatórias em todas as regiões.

A utilidade total deste Guia depende da conclusão bem-sucedida da harmonização dos procedimentos farmacopeicos para vários atributos comumente considerados na especificação de novas substâncias medicamentosas ou novos medicamentos. O Grupo de Discussão Farmacopeico (PDG) da Farmacopeia Europeia, a Farmacopeia Japonesa e a Farmacopeia dos Estados Unidos expressaram o compromisso de alcançar a harmonização dos procedimentos de forma oportuna.

Onde a harmonização foi alcançada, uma referência adequada ao procedimento harmonizado e aos critérios de aceitação é considerada aceitável para uma especificação nas três regiões. Por exemplo, após a harmonização, os dados de esterilidade gerados usando o procedimento JP, bem como o próprio procedimento JP e seus critérios de aceitação, são considerados aceitáveis para registro nas três regiões. Para significar o status harmonizado desses procedimentos, as farmacopeias concordaram em incluir uma declaração em seus respectivos textos, indicando que os procedimentos e os critérios de aceitação das três farmacopeias são considerados equivalentes e, portanto, intercambiáveis.

Como o valor geral deste Guia está vinculado à extensão da harmonização dos procedimentos analíticos e dos critérios de aceitação das farmacopeias, é acordado pelos membros do grupo de trabalho de especialistas do guia Q6A que nenhuma das três farmacopeias deve alterar uma monografia harmonizada unilateralmente. De acordo com o procedimento do PDG para a revisão de monografias e capítulos harmonizados, "nenhuma farmacopeia deve revisar unilateralmente nenhuma monografia ou capítulo após a aprovação ou publicação".

2.9 Tecnologias em Evolução

Novas tecnologias analíticas e modificações na tecnologia existente estão sendo desenvolvidas continuamente. Tais tecnologias devem ser usadas quando são consideradas como garantia adicional de qualidade ou são justificadas de outra forma.

2.10 Impacto da Substância Medicamentosa nas Especificações dos Medicamentos

Em geral, não deve ser necessário testar o medicamento para obter atributos de qualidade associados unicamente à substância medicamentosa. Exemplo: normalmente não é considerado necessário testar o medicamento quanto a impurezas de síntese que são controladas na substância medicamentosa e não são produtos de degradação. Consulte o Guia do ICH sobre Impurezas em Novos Medicamentos para obter informações detalhadas.

2.11 Padrão de Referência

Um padrão de referência, ou material de referência, é uma substância preparada para uso como padrão em um teste de teor, identificação ou pureza. Ela deve ter uma qualidade adequada ao seu uso. É frequentemente caracterizada e avaliada para a finalidade a que se destina por procedimentos adicionais que não os utilizados em testes de rotina. Para padrões de referência para novas substâncias medicamentosas destinados ao uso em ensaios, as impurezas devem ser adequadamente identificadas e/ou controladas, e a pureza deve ser medida por um procedimento quantitativo.

3. DIRETRIZES

3.1 Especificações: Definição e Justificativa

3.1.1 Definição das Especificações

Uma especificação é definida como uma lista de testes, faz referência a procedimentos analíticos e critérios de aceitação apropriados, que são limites numéricos, intervalos ou outros critérios para os testes descritos. Ela estabelece o conjunto de critérios com os quais uma nova substância medicamentosa ou novo medicamento deve estar em conformidade para ser considerado aceitável para o uso pretendido. "Conformidade com as especificações" significa que a substância medicamentosa e/ou medicamento, quando testado de acordo com os procedimentos analíticos listados, atenderão aos critérios de aceitação listados. As especificações são padrões de qualidade fundamentais propostos e justificados pelo fabricante e aprovados pelas autoridades regulatórias como condições de aprovação.

É possível que, além dos testes de liberação, uma especificação possa listar os testes em processo, conforme definido no item 2.3, testes periódicos ("*skip testing*") e outros testes que nem sempre são conduzidos com base em lotes individuais. Nesses casos, o solicitante deve especificar quais testes são realizados rotineiramente, lote a lote, e quais não, com indicação e justificativa da frequência real de testes. Nessa situação, a substância medicamentosa e/ou medicamento deve atender aos critérios de aceitação se testado.

Deve-se observar que as alterações nas especificações após a aprovação do requerimento podem precisar de aprovação prévia da autoridade regulatória.

3.1.2 Justificativa das Especificações

Quando uma especificação é proposta pela primeira vez, deve ser apresentada justificativa para cada procedimento e cada critério de aceitação incluído. A justificativa deve se referir a dados relevantes de desenvolvimento, padrões farmacopeicos, dados de testes de substâncias medicamentosas e medicamentos utilizados em estudos toxicológicos e clínicos, bem como resultados de estudos de estabilidade acelerados e de longo prazo, conforme apropriado. Além disso, deve ser considerado um intervalo razoável de variabilidade analítica e de fabricação esperada. É importante considerar todas essas informações.

Abordagens diferentes das estabelecidas neste guia podem ser aplicáveis e aceitáveis. O solicitante deve justificar abordagens alternativas. Tal justificativa deve basear-se em dados derivados da síntese de novas substâncias medicamentosas e/ ou do processo de fabricação de novos medicamentos. Essa justificativa pode considerar tolerâncias teóricas para um determinado procedimento ou critério de aceitação, mas os resultados reais obtidos devem formar a base principal para qualquer abordagem adotada.

Os resultados dos lotes de estabilidade e escalonamento/ validação, com ênfase nos lotes de estabilidade primários, devem ser considerados na definição e justificativa das especificações. Se vários locais de fabricação estiverem planejados, pode ser valioso considerar os dados desses locais ao estabelecer os testes iniciais e os critérios de aceitação. Isso é particularmente verdade quando há uma experiência inicial limitada com a fabricação da substância medicamentosa ou medicamento em qualquer local específico. Se os dados de um único local de fabricação representativo forem usados na definição de testes e critérios de aceitação, o produto fabricado em todos os locais ainda deverá cumprir com esses critérios.

A apresentação dos resultados dos testes em formato gráfico pode ser útil para justificar os critérios de aceitação individuais, particularmente para valores de teor e níveis de impurezas. Os dados do trabalho de desenvolvimento devem ser incluídos em uma apresentação do tipo, juntamente com os dados de estabilidade disponíveis para novos lotes de nova substância medicamentosa ou de novo medicamento fabricados pelos processos comerciais propostos. A justificativa para propor a exclusão de um teste da especificação deve ser baseada nos dados de desenvolvimento e nos dados de validação do processo (quando apropriado).

3.2 Testes/ Critérios Universais

A implementação das recomendações na seção a seguir deve levar em consideração os Guias do ICH “Texto sobre Validação de Procedimentos Analíticos” e “Validação de Procedimentos Analíticos: Metodologia”.

3.2.1 Novas Substâncias Medicamentosas

Os seguintes testes e critérios de aceitação são considerados aplicáveis em geral a todas as novas substâncias medicamentosas.

a) Descrição: uma declaração qualitativa sobre o estado (por exemplo, sólido, líquido) e a cor da nova substância medicamentosa. Se alguma dessas características mudar durante o armazenamento, essa alteração deve ser investigada e as medidas apropriadas devem ser tomadas.

b) Identificação: o teste de identificação deve ser capaz, idealmente, de discriminar entre compostos de estrutura intimamente relacionada que provavelmente estejam presentes. Os testes de identificação devem ser específicos para a nova substância medicamentosa, por exemplo, espectroscopia por infravermelho. A identificação apenas por um único tempo de retenção cromatográfica, por exemplo, não é considerada como sendo específica. No entanto, o uso de dois procedimentos cromatográficos, nos quais a separação é baseada em princípios diferentes ou em uma combinação de testes em um único procedimento, como conjunto de diodos HPLC/UV, HPLC/MS ou GC/MS, geralmente é aceitável. Se a nova substância medicamentosa for um sal, o teste de identificação deve ser específico para os íons individuais. Um teste de identificação específico para o próprio sal deve ser suficiente.

Novas substâncias medicamentosas opticamente ativas também podem precisar de testes de identificação específicos ou da realização de um ensaio quiral. Consulte o item 3.3.1.d) neste Guia para uma discussão mais aprofundada sobre esse tópico.

c) Teor: Um procedimento específico de indicação de estabilidade deve ser incluído para determinar o conteúdo da nova substância medicamentosa. Em muitos casos, é possível empregar o mesmo procedimento (por exemplo, HPLC) tanto para o teor da nova substância medicamentosa quanto para a quantificação de impurezas.

Nos casos em que o uso de um ensaio não específico é justificado, outros procedimentos analíticos de suporte devem ser utilizados para obter especificidade geral. Por exemplo, onde a titulação é adotada para teste de teor da substância medicamentosa, deve ser usada uma combinação entre o teor e um teste adequado para impurezas.

d) Impurezas: Impurezas orgânicas e inorgânicas e solventes residuais estão incluídos nessa categoria. Consulte os Guias do ICH sobre Impurezas em Novas Substâncias Medicamentosas e Solventes Residuais em Produtos Farmacêuticos para obter informações detalhadas.

A Árvore Decisória nº 1 aborda a extrapolação de limites significativos de impurezas do corpo de dados gerados durante o desenvolvimento. No momento da petição, é improvável que haja dados suficientes disponíveis para avaliar a consistência do processo. Portanto, é considerado inadequado estabelecer critérios de aceitação que abranjam rigorosamente os dados do lote no momento da petição (ver seção 2.5).

3.2.2 Novos Medicamentos

Os seguintes testes e critérios de aceitação são considerados aplicáveis em geral a todos os novos medicamentos:

a) Descrição: Uma descrição qualitativa da forma farmacêutica deve ser fornecida (por exemplo, tamanho, forma e cor). Se alguma dessas características mudar durante a fabricação ou armazenamento, essa alteração deve ser investigada e as medidas apropriadas devem ser tomadas. Os critérios de aceitação devem incluir a aparência final aceitável. Se a cor mudar durante o armazenamento, um procedimento quantitativo pode ser apropriado.

b) Identificação: Os testes de identificação devem estabelecer a identidade da(s) nova(s) substância(s) medicamentosa(s) no novo medicamento e devem ser capazes de discriminar entre compostos de estrutura intimamente relacionada que provavelmente estejam presentes. Os testes de identidade devem ser específicos para a nova substância medicamentosa, por exemplo, espectroscopia por infravermelho. A identificação apenas por um único tempo de retenção cromatográfica, por exemplo, não é considerada como sendo específica. No entanto, o uso de dois procedimentos cromatográficos, nos quais a separação é baseada em princípios diferentes ou combinação de testes em um único procedimento, como conjunto de diodos HPLC/UV, HPLC/MS ou GC/MS, geralmente é aceitável.

c) Teor: Um ensaio específico, de indicação de estabilidade, para determinar a concentração (conteúdo) deve ser incluído para todos os novos medicamentos. Em muitos casos, é possível empregar o mesmo procedimento (por exemplo, HPLC) tanto para o teste de teor da nova substância medicamentosa quanto para a quantificação de impurezas. Os resultados dos testes de uniformidade de conteúdo para novos medicamentos podem ser utilizados para quantificação da concentração do medicamento, se os métodos utilizados para a uniformidade do conteúdo também forem apropriados como ensaios.

Nos casos em que o uso de um ensaio não específico é justificado, outros procedimentos analíticos de suporte devem ser utilizados para obter especificidade global. Por exemplo, onde a titulação é adotada para teste de teor da substância medicamentosa para liberação, uma combinação entre o teste de teor e um teste adequado para impurezas deve ser usada. Um procedimento específico deve ser usado quando houver evidência de interferência do excipiente no ensaio não específico.

d) Impurezas: Impurezas orgânicas e inorgânicas (produtos de degradação) e solventes residuais estão incluídos nessa categoria. Consulte o Guia do ICH sobre Impurezas em Novos Medicamentos e Solventes Residuais para obter informações detalhadas.

As impurezas orgânicas resultantes da degradação da nova substância medicamentosa e as impurezas que surgem durante o processo de fabricação do medicamento devem ser monitoradas no novo medicamento. Os limites de aceitação devem ser estabelecidos para produtos de degradação individuais específicos, que podem incluir produtos de degradação identificados e não identificados, conforme apropriado, e os produtos totais de degradação. As impurezas do processo resultantes da síntese da nova substância medicamentosa são normalmente controladas durante os testes da substância medicamentosa e, portanto, não são incluídas no limite total de impurezas. No entanto, quando uma impureza de síntese também é um produto de degradação, seu nível deve ser monitorado e incluído no limite total de produto de degradação. Quando foi demonstrado de forma conclusiva, por meio de metodologia analítica apropriada, que a substância medicamentosa substância medicamentosa não se degrada na formulação específica e sob as condições específicas de armazenamento propostas na aplicação do novo medicamento, o teste de degradação do produto pode ser reduzido ou eliminado mediante aprovação das autoridades regulatórias.

A Árvore Decisória nº 2 trata da extrapolação de limites significativos de produtos de degradação do corpo de dados gerados durante o desenvolvimento. No momento da petição, é improvável que haja dados suficientes disponíveis para avaliar a consistência do processo. Portanto, é considerado inadequado estabelecer critérios de aceitação que abranjam rigorosamente os dados do lote no momento da petição (ver seção 2.5).

3.3 Testes/ Critérios Específicos

Além dos testes universais listados acima, os seguintes testes podem ser considerados caso a caso para substâncias medicamentosas e/ ou medicamentos. Testes/ critérios individuais devem ser incluídos na especificação quando os testes tiverem impacto na qualidade da substância medicamentosa e do medicamento para o controle do lote. Testes diferentes dos listados abaixo podem ser necessários em situações específicas ou à medida que novas informações se tornam disponíveis.

3.3.1 Novas substâncias medicamentosas

a) Propriedades físico-químicas: São propriedades como pH de uma solução aquosa, ponto/ intervalo de fusão e índice de refração. Os procedimentos utilizados para a medição dessas propriedades são geralmente únicos e não precisam de muita elaboração, por exemplo, ponto de fusão capilar, refratometria de Abbé. Os testes realizados nessa categoria devem ser determinados pela natureza física da nova substância medicamentosa e pelo seu uso pretendido.

b) Tamanho da partícula: Para algumas novas substâncias medicamentosas destinadas ao uso em medicamentos sólidos ou em suspensão, o tamanho da partícula pode ter um efeito significativo nas taxas de dissolução, biodisponibilidade e/ ou estabilidade. Nesses casos, o teste para distribuição de tamanho da partícula deve ser realizado usando um procedimento apropriado e critérios de aceitação devem ser fornecidos.

A Árvore Decisória nº 3 fornece orientações adicionais sobre quando o teste de tamanho de partícula deve ser considerado.

c) Formas polimórficas: Algumas novas substâncias medicamentosas existem em diferentes formas cristalinas que diferem em suas propriedades físicas. O polimorfismo também pode incluir produtos de solvatação ou hidratação (também conhecidos como pseudopolimorfos) e formas amorfas. As diferenças nessas formas podem, em alguns casos, afetar a qualidade ou o desempenho dos novos medicamentos. Nos casos em que existem diferenças que demonstram afetar o desempenho, a biodisponibilidade ou a estabilidade do medicamento, o estado sólido apropriado deve ser especificado.

Medições e técnicas físico-químicas são comumente usadas para determinar se existem múltiplas formas. Exemplos desses procedimentos são: ponto de fusão (incluindo microscopia de estágio a quente), IR em estado sólido, difração do pó por raios-X, procedimentos de análise térmica (como DSC, TGA e DTA), espectroscopia Raman, microscopia óptica e RMN em estado sólido.

As Árvores Decisórias nº 4(1) a 4(3) fornecem orientações adicionais sobre quando e como as formas polimórficas devem ser monitoradas e controladas.

Observação: Essas Árvores Decisórias devem ser seguidas sequencialmente. As Árvores Decisórias 1 e 2 consideram se o polimorfismo é exibido pela substância medicamentosa e se as diferentes formas polimórficas podem afetar o desempenho do medicamento. A Árvore Decisória 3 deve ser aplicada somente quando o polimorfismo tiver sido demonstrado para a substância medicamentosa e demonstrado que afeta essas propriedades. A Árvore Decisória 3 considera o potencial de alteração nas formas polimórficas do medicamento e se essa alteração tem algum efeito sobre o desempenho do produto.

Em geral, é tecnicamente muito difícil medir alterações polimórficas em medicamentos. Um teste substituto (por exemplo, dissolução) (ver Árvore Decisória 4(3)) geralmente pode ser usado para monitorar o desempenho do produto, e o conteúdo de polimorfos deve ser usado apenas como teste e critério de aceitação de último recurso.

d) Testes para novas substâncias medicamentosas quirais: Quando uma nova substância medicamentosa é predominantemente um enantiômero, o enantiômero oposto é excluído dos limiares de qualificação e identificação fornecidos nos Guias do ICH sobre Impurezas em Novas Substâncias Medicamentosas e Impurezas em Novos Medicamentos devido a dificuldades práticas em quantificá-lo nesses níveis. No entanto, essa impureza na nova substância medicamentosa quiral e no(s) novo(s) medicamento(s) resultante(s) deve ser tratada, de outro modo, de acordo com os princípios estabelecidos nesses Guias.

A Árvore Decisória nº 5 resume quando e se testes de identidade quiral, testes de impureza e ensaios podem ser necessários tanto para novas substâncias medicamentosas quanto novos medicamentos, de acordo com os seguintes conceitos:

Substância Medicamentosa: Impurezas. Para substâncias medicamentosas quirais que são desenvolvidas como um único enantiômero, o controle do outro enantiômero deve ser considerado da mesma maneira que para outras impurezas. No entanto, limitações técnicas podem impedir a aplicação dos mesmos limites de quantificação ou qualificação. A garantia do controle também pode ser dada por testes apropriados de um material de início ou intermediário, com justificativa adequada.

Ensaio. Uma determinação enantiosseletiva da substância medicamentosa deve fazer parte da especificação. Considera-se aceitável que isso seja alcançado por meio da utilização de um procedimento de ensaio quiral ou pela combinação de um ensaio aquiral juntamente com métodos apropriados para controlar a impureza enantiomérica.

Identidade. Para uma substância medicamentosa desenvolvida como um único enantiômero, o(s) teste(s) de identidade devem ser capazes de distinguir os dois enantiômeros e a mistura racêmica. Para uma substância medicamentosa racêmica, geralmente existem duas situações em que um teste de identidade estereoespecífico é apropriado para testes de liberação/ aceitação: 1) onde existe uma possibilidade significativa de que o enantiômero possa substituir o racemato, ou 2) quando há evidências de que a cristalização preferencial pode levar à produção não intencional de uma mistura não racêmica.

Medicamento: Produtos de degradação. O controle do outro enantiômero em um medicamento é considerado necessário, a menos que se demonstre que a racemização é insignificante durante a fabricação da forma farmacêutica e no armazenamento.

Ensaio: Um ensaio aquiral pode ser suficiente quando a racemização se mostrou insignificante durante a fabricação da forma farmacêutica e no armazenamento. Caso contrário, deve ser utilizado um ensaio quiral ou, como alternativa, pode ser usada a combinação de um ensaio aquiral mais um procedimento validado para controlar a presença do enantiômero oposto.

Identidade: Um teste de identidade estereoespecífico geralmente não é necessário na especificação de liberação do medicamento. Quando a racemização é insignificante durante a fabricação da forma farmacêutica e no armazenamento, o teste estereoespecífico de identidade é abordado de maneira mais apropriada como parte da especificação da substância medicamentosa. Quando a racemização na forma farmacêutica é uma preocupação, o teste quiral ou o teste de impureza enantiomérica do medicamento servirá para verificar a identidade.

e) *Teor de água:* Esse teste é importante nos casos em que a nova substância medicamentosa é sabidamente higroscópica ou degradada pela umidade, ou quando a substância medicamentosa é sabidamente um hidrato estequiométrico. Os critérios de aceitação podem ser justificados com dados sobre os efeitos da hidratação ou absorção de umidade. Em alguns casos, um procedimento de Perda por Secagem pode ser considerado adequado; no entanto, prefere-se um procedimento de detecção específico para água (por exemplo, titulação de Karl Fischer).

f) *Impurezas inorgânicas:* A necessidade de inclusão de testes e critérios de aceitação para impurezas inorgânicas (por exemplo, catalisadores) deve ser estudada durante o desenvolvimento e ter como base o conhecimento do processo de fabricação. Os procedimentos e critérios de aceitação para cinza sulfatada/ resíduos na ignição devem seguir os precedentes da farmacopeia; outras impurezas inorgânicas podem ser determinadas por outros procedimentos apropriados, por exemplo, espectroscopia de absorção atômica.

g) *Limites microbianos:* Pode ser necessário especificar a contagem total de microrganismos aeróbicos, a contagem total de leveduras e bolores e a ausência de bactérias indesejáveis específicas (por exemplo, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Estas devem ser determinadas adequadamente usando procedimentos farmacopeicos. O tipo de teste(s) microbiano(s) e critérios de aceitação devem ser baseados na natureza da substância medicamentosa, no método de fabricação e no uso pretendido do medicamento. Por exemplo, o teste de esterilidade pode ser apropriado para substâncias medicamentosas fabricadas como estéreis e o teste de endotoxina pode ser apropriado para substâncias medicamentosas usadas para formular um medicamento injetável.

A Árvore Decisória nº 6 fornece orientações adicionais sobre quando os limites microbianos devem ser incluídos.

3.3.2 Novos Medicamentos

Testes e critérios de aceitação adicionais geralmente devem ser incluídos para determinados novos medicamentos. A seleção a seguir apresenta uma amostra representativa dos medicamentos e os tipos de testes e critérios de aceitação que podem ser apropriados. As formas farmacêuticas específicas abordadas incluem medicamentos orais sólidos, medicamentos orais líquidos e parenterais (pequeno e grande volume). Incentiva-se a aplicação dos conceitos neste guia a outras formas farmacêuticas. Observe que questões relacionadas a substâncias medicamentosas oticamente ativas e a considerações de estado sólido para medicamentos são discutidas na parte 3.3.1. deste guia.

3.3.2.1 Os testes a seguir são aplicáveis a comprimidos (revestidos e não revestidos) e cápsulas duras. Um ou mais desses testes também podem ser aplicáveis a cápsulas moles e grânulos.

a) *Dissolução:* A especificação para formas farmacêuticas orais sólidas normalmente inclui um teste para medir a liberação da substância medicamentosa. As medições de ponto único são normalmente consideradas adequadas para formas farmacêuticas de liberação imediata. Para formas farmacêuticas de liberação modificada, devem ser estabelecidas condições de teste e procedimentos de amostragem adequados. Por exemplo, a amostragem de múltiplos pontos no tempo deve ser realizada para formas farmacêuticas de liberação prolongada, e testes em duas etapas (usando diferentes meios em sucessão

ou em paralelo, conforme apropriado) podem ser adequados para formas farmacêuticas de liberação tardia. Nesses casos, é importante considerar as populações de indivíduos que tomarão o medicamento (por exemplo, idosos aclorídricos) ao planejar os testes e os critérios de aceitação. Em alguns casos (ver 3.3.2.1 b) Desintegração), o teste de dissolução pode ser substituído pelo teste de desintegração (ver Árvore Decisória nº 7(1)).

Para medicamentos de liberação imediata em que se demonstrou que alterações na taxa de dissolução afetam significativamente a biodisponibilidade, é desejável desenvolver condições de teste que possam distinguir lotes com biodisponibilidade inaceitável. Se mudanças nas variáveis de formulação ou processo afetam significativamente a dissolução e essas mudanças não são controladas por outro aspecto da especificação, também pode ser apropriado adotar condições de teste de dissolução que possam distinguir essas mudanças (ver Árvore Decisória nº 7 (2)).

Quando a dissolução afetar significativamente a biodisponibilidade, os critérios de aceitação devem ser definidos para rejeitar lotes com biodisponibilidade inaceitável. Caso contrário, devem ser estabelecidas condições de teste e critérios de aceitação que sejam aprovados em lotes clinicamente aceitáveis (ver Árvore Decisória nº 7(2)).

Para medicamentos de liberação prolongada, a correlação *in vitro*/ *in vivo* pode ser usada para estabelecer critérios de aceitação quando dados de biodisponibilidade humana estiverem disponíveis para formulações que exibem diferentes taxas de liberação. Quando esses dados não estão disponíveis e não é possível demonstrar que a liberação do medicamento é independente das condições de teste *in vitro*, então devem ser estabelecidos critérios de aceitação com base nos dados disponíveis do lote. Normalmente, a variabilidade permitida na taxa média de liberação em um determinado momento não deve exceder uma diferença numérica total de +/- 10% do conteúdo rotulado da substância medicamentosa (ou seja, uma variabilidade total de 20%: uma exigência de 50 +/- 10% significa, portanto, uma faixa aceitável de 40% a 60%), a menos que uma faixa mais ampla seja corroborada por um estudo de bioequivalência (ver Árvore Decisória nº 7(3)).

b) Desintegração: Para produtos de dissolução rápida (dissolução > 80% em 15 minutos com pH 1,2, 4,0 e 6,8) contendo medicamentos altamente solúveis em toda a faixa fisiológica (volume de dose/ solubilidade < 250 mL de pH 1,2 a 6,8), a desintegração pode ser substituída por dissolução. O teste de desintegração é mais apropriado quando uma relação com a dissolução foi estabelecida ou quando a desintegração demonstrou ser mais discriminatória que a dissolução. Nesses casos, o teste de dissolução pode não ser necessário. Espera-se que as informações de desenvolvimento sejam fornecidas para apoiar a robustez do processo de formulação e fabricação com relação à seleção dos testes de dissolução vs. desintegração (ver Árvore Decisória nº 7(1)).

c) Dureza/ friabilidade: Normalmente, é apropriado executar testes de dureza e/ ou friabilidade como um controle em processo (ver seção 2.3). Sob essas circunstâncias, normalmente não é necessário incluir esses atributos na especificação. Se as características de dureza e friabilidade tiverem um impacto crítico na qualidade do medicamento (por exemplo, comprimidos mastigáveis), os critérios de aceitação devem ser incluídos na especificação.

d) Uniformidade das unidades de dosagem: Esse termo inclui tanto a massa da forma farmacêutica como o conteúdo da substância ativa na forma farmacêutica; deve ser utilizado um procedimento farmacopeico. Em geral, a especificação deve incluir um ou outro, mas não ambos. Se apropriado, esses testes podem ser realizados em processo; os critérios de aceitação devem ser incluídos na especificação. Quando a variação de peso é aplicada para novos medicamentos excedendo o valor limite para permitir a uniformidade do teste por variação de peso, os solicitantes devem verificar durante o desenvolvimento do medicamento se a homogeneidade do produto é adequada.

e) *Teor de água*: Um teste para o teor de água deve ser incluído, quando apropriado. Os critérios de aceitação podem ser justificados com dados sobre os efeitos da hidratação ou absorção de água no medicamento. Em alguns casos, um procedimento de Perda por Secagem pode ser considerado adequado; no entanto, prefere-se um procedimento de detecção específico para a água (por exemplo, titulação de Karl Fischer).

f) *Limites microbianos*: O teste de limite microbiano é visto como um atributo das Boas Práticas de Fabricação, bem como da garantia da qualidade. Em geral, é aconselhável testar o medicamento, a menos que seus componentes sejam testados antes da fabricação e o processo de fabricação seja conhecido, por meio de estudos de validação, por não apresentar um risco significativo de contaminação ou proliferação microbiana. Deve-se notar que, embora este guia não aborde diretamente os excipientes, os princípios discutidos aqui podem ser aplicáveis tanto aos excipientes quanto aos novos medicamentos. O *skip testing* pode ser uma abordagem apropriada nos dois casos, quando permitido. (Veja a Árvore Decisória nº 6 para teste microbiano de excipientes.)

Devem ser estabelecidos critérios de aceitação para a contagem total de microrganismos aeróbicos, a contagem total de leveduras e bolores e a ausência de bactérias indesejáveis específicas (por exemplo, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Estes devem ser determinados por procedimentos adequados, utilizando procedimentos farmacopeicos, e em uma frequência ou período de amostragem na fabricação justificado por dados e experiência. O tipo de teste(s) microbiano(s) e critérios de aceitação devem ser baseados na natureza da substância medicamentosa, no método de fabricação e no uso pretendido do medicamento. Com justificativa científica aceitável, deve ser possível não propor teste algum de limite microbiano para formas farmacêuticas orais sólidas.

A Árvore Decisória nº 8 fornece orientações adicionais sobre o uso de testes de limites microbianos.

3.3.2.2 Líquidos orais: Um ou mais dos seguintes testes específicos serão normalmente aplicáveis a líquidos orais e a pós destinados à reconstituição como líquidos orais.

a) *Uniformidade das unidades de dosagem*: Este termo inclui tanto a massa da forma farmacêutica como o conteúdo da substância ativa na forma farmacêutica; deve ser utilizado um procedimento farmacopeico. Em geral, a especificação deve incluir um ou outro, mas não ambos. Quando a variação de peso é aplicada para novos medicamentos excedendo o valor limite para permitir a uniformidade do teste por variação de peso, os solicitantes devem verificar durante o desenvolvimento do medicamento se a homogeneidade do produto é adequada.

Se apropriado, esses testes podem ser realizados em processo; no entanto, os critérios de aceitação devem ser incluídos na especificação. Esse conceito pode ser aplicado a embalagens de dose única e doses múltiplas.

A unidade de dosagem é considerada a dose típica tomada pelo paciente. Se a dose unitária real, conforme tomada pelo paciente, for controlada, pode ser medida diretamente ou calculada, com base no peso total medido ou no volume do medicamento dividido pelo número total de doses esperado. Se o equipamento de dispensação (como conta-gotas para medicamentos ou pontas para conta-gotas para garrafas) for parte integrante da embalagem, esse equipamento deve ser usado para medir a dose. Caso contrário, uma medida de volume padrão deve ser usada. O equipamento de dispensação a ser usado é normalmente determinado durante o desenvolvimento.

Para pós para reconstituição, a uniformidade do teste de massa é geralmente considerada aceitável.

b) *pH*: Os critérios de aceitação para o pH devem ser fornecidos quando aplicável e o intervalo proposto justificado.

c) *Limites microbianos*: O teste de limite microbiano é visto como um atributo das Boas Práticas de Fabricação, bem como da garantia da qualidade. Em geral, é aconselhável testar o medicamento, a menos que seus componentes sejam testados antes da fabricação e o processo de fabricação seja conhecido, por meio de estudos de validação, por não apresentar um risco significativo de contaminação ou proliferação microbiana. Deve-se notar que, embora este Guia não aborde diretamente os excipientes, os princípios discutidos aqui podem ser aplicáveis tanto aos excipientes quanto aos novos medicamentos. O *skip testing* pode ser uma abordagem apropriada nos dois casos, quando permitido. Com justificativa científica aceitável, pode ser possível não propor testes de limite microbiano para pós destinados à reconstituição como líquidos orais.

Devem ser estabelecidos critérios de aceitação para a contagem total de microrganismos aeróbicos, a contagem total de leveduras e bolores e a ausência de bactérias indesejáveis específicas (por exemplo, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Estes devem ser determinados por procedimentos adequados, utilizando procedimentos farmacopeicos, e em uma frequência ou período de amostragem na fabricação justificado por dados e experiência.

A Árvore Decisória nº 8 fornece orientações adicionais sobre o uso de testes de limites microbianos.

d) *Conteúdo de conservante antimicrobiano*: Para líquidos orais que necessitam de um conservante antimicrobiano, devem ser estabelecidos critérios de aceitação para o conteúdo de conservantes. Os critérios de aceitação para o conteúdo de conservante devem basear-se nos níveis de conservante antimicrobiano necessários para manter a qualidade microbiológica do produto em todas as etapas ao longo do uso proposto e durante a validade. A menor concentração especificada de conservante antimicrobiano deve ser demonstrada como eficaz no controle de microrganismos usando um teste farmacopeico de eficácia do conservante antimicrobiano.

O teste do conteúdo de conservante antimicrobiano normalmente deve ser realizado no momento da liberação. Sob certas circunstâncias, o teste em processo pode ser suficiente no lugar do teste de liberação. Quando o teste de conteúdo de conservante antimicrobiano é realizado como um teste em processo, os critérios de aceitação devem permanecer parte da especificação.

A eficácia do conservante antimicrobiano deve ser demonstrada durante o desenvolvimento, o aumento de escala e por toda a validade (por exemplo, em testes de estabilidade: consulte o Guia do ICH, “Teste de Estabilidade de Novas Substâncias Medicamentosas e Medicamentos”), embora o teste químico para o conteúdo de conservantes seja o atributo normalmente incluído na especificação.

e) *Teor de conservantes antioxidantes*: O teste de liberação para o teor antioxidante normalmente deve ser realizado. Sob certas circunstâncias, quando justificado por dados de desenvolvimento e estabilidade, os testes de prazo de validade podem ser desnecessários e os testes em processo podem ser suficientes no lugar dos testes de liberação, quando permitido. Quando o teste de teor antioxidante é realizado como um teste em processo, os critérios de aceitação devem permanecer parte da especificação. Se apenas o teste de liberação for realizado, essa decisão deverá ser novamente investigada sempre que o procedimento de fabricação ou o sistema de recipiente/ fechamento for alterado.

f) *Extraíveis*: Geralmente, quando os dados de desenvolvimento e estabilidade mostram evidências de que os extraíveis dos sistemas de recipiente/ fechamento estão consistentemente abaixo dos níveis demonstrados como aceitáveis e seguros, a eliminação desse teste pode ser aceita, normalmente. Isso deve ser novamente investigado se o sistema de recipiente/ fechamento ou formulação forem alterados.

Quando os dados mostrarem necessário, os testes e os critérios de aceitação para extraíveis dos componentes do sistema de recipiente/ fechamento (por exemplo, rolha de borracha, forro de tampa, garrafa de plástico etc.) são considerados apropriados para soluções orais embaladas em sistemas de não-vidro ou em recipientes de vidro com tampas que não sejam de vidro. Os componentes do recipiente/ fechamento devem ser listados e os dados coletados para esses componentes o mais cedo possível no processo de desenvolvimento.

g) *Teor de álcool*: Quando declarado quantitativamente no rótulo, de acordo com os regulamentos pertinentes, o teor de álcool deve ser especificado. Pode ser testado ou calculado.

h) *Dissolução*: Além dos atributos recomendados imediatamente acima, pode ser apropriado (por exemplo, substância medicamentosa insolúvel) incluir testes de dissolução e critérios de aceitação para suspensões orais e produtos em pó seco para ressuspensão. O teste de dissolução deve ser realizado na liberação. Esse teste pode ser executado como um teste em processo quando justificado pelos dados de desenvolvimento do produto. O aparato de teste, o meio e as condições devem ser farmacopeicos, se possível, ou justificados de outra forma. Os procedimentos de dissolução usando aparatos e condições farmacopeicos ou não farmacopeicos devem ser validados.

As medições de ponto único são normalmente consideradas adequadas para formas farmacêuticas de liberação imediata. A amostragem de múltiplos pontos, em intervalos apropriados, deve ser realizada para formas farmacêuticas de liberação modificada. Os critérios de aceitação devem ser definidos com base na faixa de variação observada e devem levar em consideração os perfis de dissolução dos lotes que apresentaram desempenho aceitável *in vivo*. Os dados de desenvolvimento devem ser considerados ao determinar a necessidade de um procedimento de dissolução ou um procedimento de distribuição de tamanho de partícula.

i) *Distribuição de tamanho de partícula*: Critérios quantitativos de aceitação e um procedimento para determinar a distribuição do tamanho de partícula podem ser apropriados para suspensões orais. Os dados de desenvolvimento devem ser considerados ao determinar a necessidade de um procedimento de dissolução ou de distribuição de tamanho de partícula para essas formulações.

O teste de distribuição do tamanho de partícula deve ser realizado na liberação. Pode ser executado como um teste em processo quando justificado pelos dados de desenvolvimento do produto. Se, durante o desenvolvimento, for demonstrado que esses produtos apresentam características de liberação consistentemente rápida do medicamento, pode ser proposta a exclusão de um teste de distribuição de tamanho de partícula da especificação.

O teste de distribuição de tamanho de partícula também pode ser proposto no lugar do teste de dissolução; deve ser fornecida uma justificativa. Os critérios de aceitação devem incluir uma distribuição aceitável de tamanho de partícula em termos da porcentagem de partículas totais em determinadas faixas de tamanho. Os limites de tamanho médio, superior e/ ou inferior da partícula devem ser bem definidos.

Os critérios de aceitação devem ser definidos com base na faixa de variação observada e devem levar em consideração os perfis de dissolução dos lotes que apresentaram desempenho aceitável *in vivo*, bem como o uso pretendido do produto. O potencial de crescimento de partículas deve ser investigado durante o desenvolvimento do produto; os critérios de aceitação devem levar em consideração os resultados desses estudos.

j) *Redispersibilidade*: Para suspensões orais que se depositam no armazenamento (produzem sedimentos), podem ser apropriados critérios de aceitação para redispersibilidade. Agitar pode ser um procedimento apropriado.

O procedimento (mecânico ou manual) deve ser indicado. O tempo necessário para obter ressuspensão pelo procedimento indicado deve ser claramente definido. Os dados gerados durante o desenvolvimento do produto podem ser suficientes para justificar a não realização do teste de lote ou pode ser proposta a eliminação desse atributo da especificação.

k) *Propriedades reológicas*: Para soluções ou suspensões relativamente viscosas, pode ser apropriado incluir propriedades reológicas (viscosidade/ gravidade específica) na especificação. Os critérios de teste e aceitação devem ser estabelecidos. Dados gerados durante o desenvolvimento do produto podem ser suficientes para justificar a não realização do teste de lote ou pode ser proposta a eliminação desse atributo da especificação.

l) Tempo de reconstituição: Os critérios de aceitação para o tempo de reconstituição devem ser fornecidos para produtos em pó seco que necessitem de reconstituição. A escolha do diluente deve ser justificada. Os dados gerados durante o desenvolvimento do produto podem ser suficientes para justificar a não realização do teste de lote ou pode ser proposta a eliminação desse atributo da especificação.

m) Teor de água: Para produtos orais que necessitem de reconstituição, um critério de teste e aceitação para o teor de água deve ser proposto, quando apropriado. A perda por secagem é geralmente considerada suficiente se o efeito da umidade absorvida versus a água de hidratação tiver sido adequadamente caracterizado durante o desenvolvimento do produto. Em certos casos, um procedimento mais específico (por exemplo, titulação de Karl Fischer) pode ser preferível.

3.3.2.3 Medicamentos parenterais: Os seguintes testes podem ser aplicáveis a medicamentos parenterais.

a) Uniformidade das unidades de dosagem: Esse termo inclui tanto a massa da forma farmacêutica como o conteúdo da substância ativa na forma farmacêutica; deve ser utilizado um procedimento farmacopeico. Em geral, a especificação deve ser uma ou outra, mas não ambas, e é aplicável a pós para reconstituição. Quando a variação de peso é aplicada para novos medicamentos excedendo o valor limite para permitir a uniformidade do teste por variação de peso, os solicitantes devem verificar durante o desenvolvimento do medicamento se a homogeneidade do produto é adequada.

Se apropriado (ver seção 2.3), esses testes podem ser realizados em processo; os critérios de aceitação devem ser incluídos na especificação. Esse teste pode ser aplicado a embalagens de dose única e de doses múltiplas.

Para pós para reconstituição, a uniformidade do teste de massa é geralmente considerada aceitável.

b) pH: Os critérios de aceitação para o pH devem ser fornecidos quando aplicável e o intervalo proposto, justificado.

c) Esterilidade: Todos os produtos parenterais devem ter um procedimento de teste e critério de aceitação para avaliação da esterilidade. Nos casos em que os dados gerados durante o desenvolvimento e a validação justificam a liberação paramétrica, essa abordagem pode ser proposta para medicamentos esterilizados terminalmente (ver seção 2.6).

d) Endotoxinas/ pirógenos: Um procedimento de teste e um critério de aceitação para endotoxinas, usando um procedimento como o teste de lisado de amebócito de *Limulus*, devem ser incluídos na especificação. O teste de pirogenicidade pode ser proposto como uma alternativa ao teste de endotoxina, quando justificado.

e) Matéria particulada: Os produtos parenterais devem ter critérios de aceitação adequados para matéria particulada. Isso normalmente incluirá critérios de aceitação para partículas visíveis e/ ou clareza da solução, bem como para partículas subvisíveis, conforme apropriado.

f) Teor de água: Para parenterais não aquosos e produtos parenterais para reconstituição, um procedimento de teste e um critério de aceitação para o teor de água devem ser propostos, quando apropriado. A perda por secagem é geralmente considerada suficiente para produtos parenterais, se o efeito da umidade absorvida versus a água de hidratação tiver sido adequadamente caracterizado durante o desenvolvimento. Em certos casos, um procedimento mais específico (por exemplo, titulação de Karl Fischer) pode ser preferível.

g) Teor de conservante antimicrobiano: Para produtos parenterais que necessitam de um conservante antimicrobiano, devem ser estabelecidos critérios de aceitação para o teor de conservantes. Os critérios de aceitação para o teor de conservantes devem basear-se nos níveis de conservante antimicrobiano necessários para manter a qualidade microbiológica do produto em todas as etapas ao longo do uso proposto e durante toda a validade. A menor concentração especificada de conservante

antimicrobiano deve ser demonstrada como eficaz no controle de microrganismos usando um teste farmacopeico de eficácia do conservante antimicrobiano.

O teste do conteúdo de conservante antimicrobiano normalmente deve ser realizado no momento da liberação. Sob certas circunstâncias, o teste em processo pode ser suficiente no lugar do teste de liberação, quando permitido. Quando o teste de conteúdo de conservante antimicrobiano é realizado como um teste em processo, os critérios de aceitação devem permanecer como parte da especificação.

A eficácia do conservante antimicrobiano deve ser demonstrada durante o desenvolvimento, o aumento de escala e a validade (por exemplo, em testes de estabilidade: consulte o Guia do ICH, “Teste de Estabilidade de Novas Substâncias Medicamentosas e Medicamentos”), embora o teste químico para o conteúdo de conservantes seja o atributo normalmente incluído na especificação.

h) Teor de conservantes antioxidantes: O teste de liberação para o teor antioxidante normalmente deve ser realizado. Sob certas circunstâncias, quando justificado por dados de desenvolvimento e estabilidade, os testes de prazo de validade podem ser desnecessários e os testes em processo podem ser suficientes no lugar dos testes de liberação. Quando o teste de teor antioxidante é realizado como um teste em processo, os critérios de aceitação devem permanecer como parte da especificação. Se apenas o teste de liberação for realizado, essa decisão deverá ser novamente investigada sempre que o procedimento de fabricação ou o sistema de recipiente/ fechamento for alterado.

i) Extraíveis: O controle de extraíveis dos sistemas de recipiente/ fechamento é considerado significativamente mais importante para produtos parenterais do que para líquidos orais. No entanto, quando os dados de desenvolvimento e estabilidade mostram evidências de que os extraíveis estão consistentemente abaixo dos níveis que são demonstrados como aceitáveis e seguros, a eliminação desse teste pode normalmente ser aceita. Isso deve ser novamente investigado se o sistema ou formulação do recipiente/ fechamento for alterado.

Nos casos em que os dados demonstram a necessidade, os critérios de aceitação para extraíveis dos componentes de recipiente/ fechamento são considerados apropriados para produtos parenterais embalados em sistemas que não são de vidro ou em recipientes de vidro com tampas elastoméricas. Esse teste pode ser realizado apenas na liberação, quando justificado pelos dados obtidos durante o desenvolvimento. Os componentes do sistema de recipiente/ fechamento (por exemplo, rolha de borracha etc.) devem ser listados e os dados coletados para esses componentes o mais cedo possível no processo de desenvolvimento.

j) Teste de funcionalidade dos sistemas de entrega: As formulações parenterais embaladas em seringas pré-cheias, cartuchos de autoinjeter ou equivalente devem ter procedimentos de teste e critérios de aceitação relacionados à funcionalidade do sistema de entrega. Isso pode incluir o controle da capacidade de seringa, pressão e integridade da vedação (vazamento) e/ ou parâmetros como força de remoção da tampa da ponta, força de liberação do pistão, força de deslocamento do pistão e força da função do injetor de potência. Sob certas circunstâncias, esses testes podem ser executados em processo. Os dados gerados durante o desenvolvimento do produto podem ser suficientes para justificar a não realização do teste de lote ou a eliminação de alguns ou de todos os atributos da especificação.

k) Osmolaridade: Quando a tonicidade de um produto é declarada em sua rotulagem, um controle apropriado de sua osmolaridade deve ser realizado. Os dados gerados durante o desenvolvimento e a validação podem ser suficientes para justificar o desempenho deste procedimento como controle em processo, "skip testing" do lote ou cálculo direto desse atributo.

l) Distribuição de tamanho de partícula: Critérios quantitativos de aceitação e um procedimento para determinação da distribuição do tamanho de partícula podem ser apropriados para suspensões injetáveis. Os dados de desenvolvimento devem ser considerados ao determinar a necessidade de um procedimento de dissolução ou de distribuição de tamanho de partícula.

O teste de distribuição do tamanho de partícula deve ser realizado na liberação. Pode ser executado como um teste em processo quando justificado pelos dados de desenvolvimento do produto. Se, durante o desenvolvimento, tiver sido demonstrado que esses produtos apresentam características de liberação consistentemente rápida do medicamento, pode ser proposta a exclusão de controles de tamanho de partícula da especificação.

O teste de distribuição de tamanho de partícula também pode ser proposto no lugar do teste de dissolução, quando estudos de desenvolvimento demonstrarem que o tamanho de partícula é o principal fator que influencia a dissolução; justificativa deve ser fornecida. Os critérios de aceitação devem incluir uma distribuição aceitável de tamanho de partícula em termos da porcentagem de partículas totais em determinadas faixas de tamanho. Os limites de tamanho médio, superior e /ou inferior da partícula devem ser bem definidos.

Os critérios de aceitação devem ser definidos com base na faixa de variação observada e devem levar em consideração os perfis de dissolução dos lotes que apresentaram desempenho aceitável *in vivo* e o uso pretendido do produto. O potencial de crescimento de partículas deve ser investigado durante o desenvolvimento do produto; os critérios de aceitação devem levar em consideração os resultados desses estudos.

m) Redispersibilidade: Para suspensões injetáveis que se depositam no armazenamento (produzem sedimentos), podem ser apropriados critérios de aceitação para redispersibilidade. Agitar pode ser um procedimento apropriado. O procedimento (mecânico ou manual) deve ser indicado. O tempo necessário para obter ressuspensão pelo procedimento indicado deve ser claramente definido. Os dados gerados durante o desenvolvimento do produto podem ser suficientes para justificar a não realização do teste de lote ou pode ser proposta a eliminação desse atributo da especificação.

n) Tempo de reconstituição: Os critérios de aceitação para o tempo de reconstituição devem ser fornecidos para todos os produtos parenterais que exijam reconstituição. A escolha do diluente deve ser justificada. Os dados gerados durante o desenvolvimento do produto e a validação do processo podem ser suficientes para justificar a não realização do teste de lote ou a eliminação desse atributo da especificação para produtos que se dissolvem rapidamente.

4. GLOSSÁRIO

(As seguintes definições são apresentadas para os fins deste Guia)

Critérios de aceitação:

Limites numéricos, intervalos ou outras medidas adequadas para aceitação dos resultados dos procedimentos analíticos.

Quiral:

Não sobreponível à sua imagem invertida, aplicada a moléculas, conformações e objetos macroscópicos, como cristais. O termo foi estendido a amostras de substâncias cujas moléculas são quirais, mesmo que o conjunto macroscópico de tais moléculas seja racêmico.

Produto de combinação:

Um medicamento que contém mais de uma substância medicamentosa.

Produtos de degradação:

Uma molécula resultante de uma alteração química na molécula do medicamento provocada ao longo do tempo e/ ou pela ação de, por exemplo, luz, temperatura, pH, água ou por reação com um excipiente e/ ou o sistema de recipiente/ fechamento imediato. Também chamado de produto de decomposição.

Liberação lenta:

Liberação de um medicamento (ou medicamentos) em outro momento que não seja imediatamente após a administração oral.

Enantiômeros:

Compostos com a mesma fórmula molecular da substância medicamentosa, que diferem no arranjo espacial dos átomos dentro da molécula e são imagens espelhadas não sobreponíveis.

Liberação Prolongada:

Produtos formulados para disponibilizar o medicamento por um período prolongado após a administração.

Medicamentos altamente solúveis em água:

Medicamentos com um volume de dose/ solubilidade menor ou igual a 250 mL em uma faixa de pH de 1,2 a 6,8. (Exemplo: O composto A tem como a menor solubilidade a $37 \pm 0,5$ ° C, 1,0 mg/mL com pH 6,8 e está disponível nas concentrações de 100 mg, 200 mg e 400 mg. Esse medicamento seria considerado um medicamento de baixa solubilidade, pois seu volume de dose/ solubilidade é superior a 250 mL ($400 \text{ mg}/1,0 \text{ mg/mL} = 400 \text{ mL}$).

Liberação Imediata:

Permite que o medicamento se dissolva no conteúdo gastrointestinal, sem intenção de atrasar ou prolongar a dissolução ou absorção do medicamento.

Impureza:

(1) Qualquer componente da nova substância medicamentosa que não seja a entidade química definida como a nova substância medicamentosa. (2) Qualquer componente do medicamento que não seja a entidade química definida como substância medicamentosa ou excipiente do medicamento.

Impureza identificada:

Uma impureza para a qual uma caracterização estrutural foi alcançada.

Testes em processo:

Testes que podem ser realizados durante a fabricação da substância medicamentosa ou do medicamento, e não como parte da bateria formal de testes realizados antes da liberação.

Liberação Modificada:

Formas farmacêuticas cujas características de liberação do medicamento no decorrer do tempo e/ ou localização são escolhidas para atingir objetivos terapêuticos ou de conveniência não oferecidos pelas formas farmacêuticas convencionais, como uma solução ou uma forma farmacêutica de liberação imediata. As formas farmacêuticas orais sólidas de liberação modificada incluem medicamentos de liberação tardia e prolongada.

Novos Medicamentos:

Um tipo de produto farmacêutico, por exemplo, comprimido, cápsula, solução, creme etc., que não foi registrado anteriormente em uma região ou Estado Membro e que contém um ingrediente de medicamento geralmente, mas não necessariamente, associado a excipientes.

Novas Substâncias Medicamentosas:

A fração terapêutica designada, que não foi registrada anteriormente em uma região ou Estado Membro (também referida como uma nova entidade molecular ou nova entidade química). Pode ser um éster simples, complexo, ou sal de uma substância medicamentosa previamente aprovada.

Polimorfismo:

A ocorrência de diferentes formas cristalinas da mesma substância medicamentosa. Esse polimorfismo pode incluir produtos de solvatação ou hidratação (também conhecidos como pseudopolimorfos) e formas amorfas.

Qualidade:

A adequação de uma substância medicamentosa ou medicamento ao seu uso pretendido. Esse termo inclui atributos como identidade, concentração e pureza.

Racemato:

Um composto (sólido, líquido, gasoso ou em solução) de quantidades equimolares de duas espécies enantioméricas. É desprovido de atividade óptica.

Produtos de dissolução rápida:

Um medicamento oral sólido de liberação imediata é considerado dissolvido rapidamente quando não menos de 80% da quantidade do rótulo da substância medicamentosa se dissolve em 15 minutos em cada um dos seguintes meios: (1) pH 1,2, (2) pH 4,0 e (3) pH 6,8.

Reagente:

Uma substância, que não seja um material de partida ou solvente, que é usada na fabricação de uma nova substância medicamentosa.

Solvente:

Líquido inorgânico ou orgânico usado como veículo para a preparação de soluções ou suspensões na síntese de uma nova substância medicamentosa ou na fabricação de um novo medicamento.

Especificação:

Uma lista de testes, referências a procedimentos analíticos e critérios de aceitação apropriados, que são limites numéricos, intervalos ou outros critérios para os testes descritos. Estabelece o conjunto de critérios com os quais uma substância medicamentosa ou medicamento deve estar em conformidade para ser considerado aceitável para o uso pretendido. "Conformidade com as especificações" significa que a substância medicamentosa e/ ou medicamento, quando testado de acordo com os procedimentos analíticos listados, atenderão aos critérios de aceitação listados. As especificações são padrões de qualidade fundamentais propostos e justificados pelo fabricante e aprovados pelas autoridades regulatórias.

Teste específico:

Um teste considerado aplicável a determinadas substâncias medicamentosas novas ou a novos medicamentos em particular, dependendo de suas propriedades específicas e/ ou do uso pretendido.

Impureza especificada:

Uma impureza identificada ou não identificada que é selecionada para inclusão na especificação da nova substância medicamentosa ou do novo medicamento e é listada e limitada individualmente para garantir a qualidade da nova substância medicamentosa ou do novo medicamento.

Impureza não identificada:

Uma impureza que é definida apenas por propriedades analíticas qualitativas (por exemplo, tempo de retenção cromatográfica).

Teste universal:

Um teste considerado potencialmente aplicável a todas as novas substâncias medicamentosas ou todos os novos medicamentos; por exemplo, testes de aparência, identificação, teor e impureza.

5. REFERÊNCIAS

International Conference on Harmonisation; "*Impurities in New Drug Substances*", 1995.

International Conference on Harmonisation; "*Impurities in New Drug Products*", 1996.

International Conference on Harmonisation; "*Stability Testing of New Drug Substances and Products*", 1994.

International Conference on Harmonisation; "*Text on Validation of Analytical Procedures*", 1994.

International Conference on Harmonisation; "*Validation of Analytical Procedures:*

Methodology", 1996.

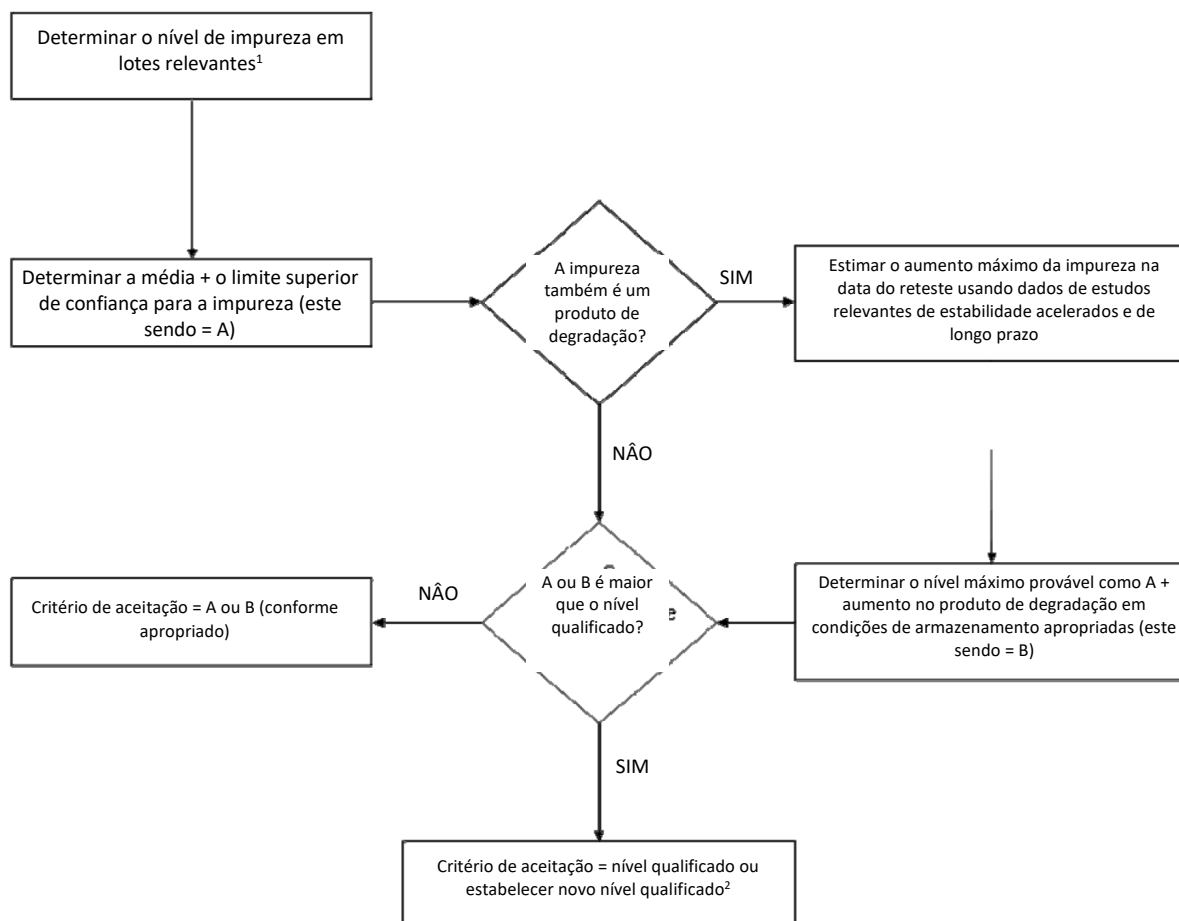
International Conference on Harmonisation, "*Residual Solvents in Pharmaceuticals*", 1996.

International Conference on Harmonisation, "*Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*", 1999

6. ANEXOS

ÁRVORES DECISÓRIAS do Nº 1 ao Nº 8

ÁRVORE DECISÓRIA Nº 1: ESTABELECIMENTO DE CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA UMA IMPUREZA ESPECIFICADA EM UMA NOVA SUBSTÂNCIA MEDICAMENTOSA

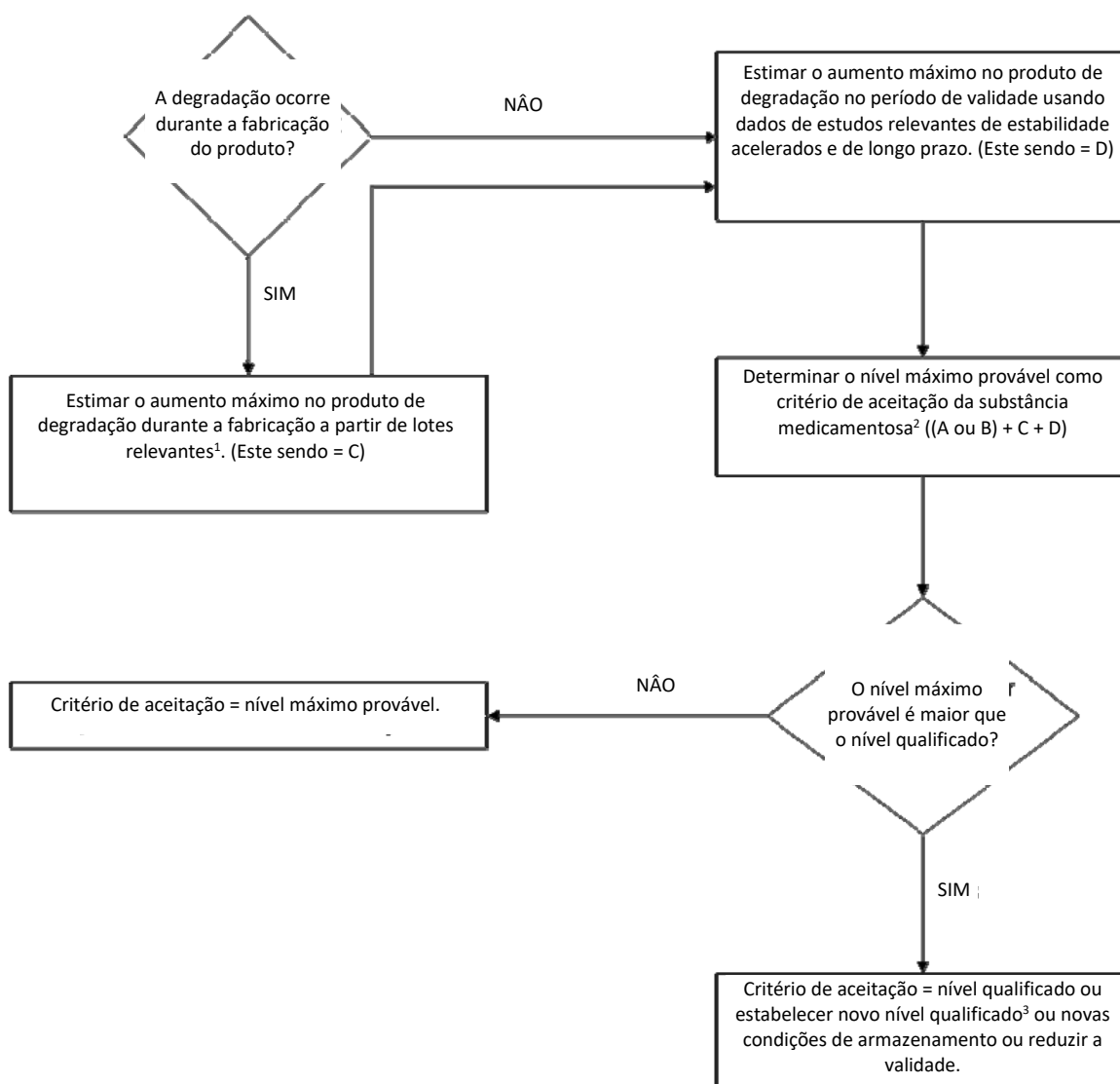


1 Os lotes relevantes são os de estudos de desenvolvimento, piloto e de escalonamento.

2 Consulte o Guia do ICH sobre Impurezas em Novas Substâncias Medicamentosas

Definição: limite superior de confiança = três vezes o desvio padrão dos dados da análise de lotes

ÁRVORE DECISÓRIA Nº 2: ESTABELECIMENTO DE CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA UM PRODUTO DE DEGRADAÇÃO EM UM NOVO MEDICAMENTO

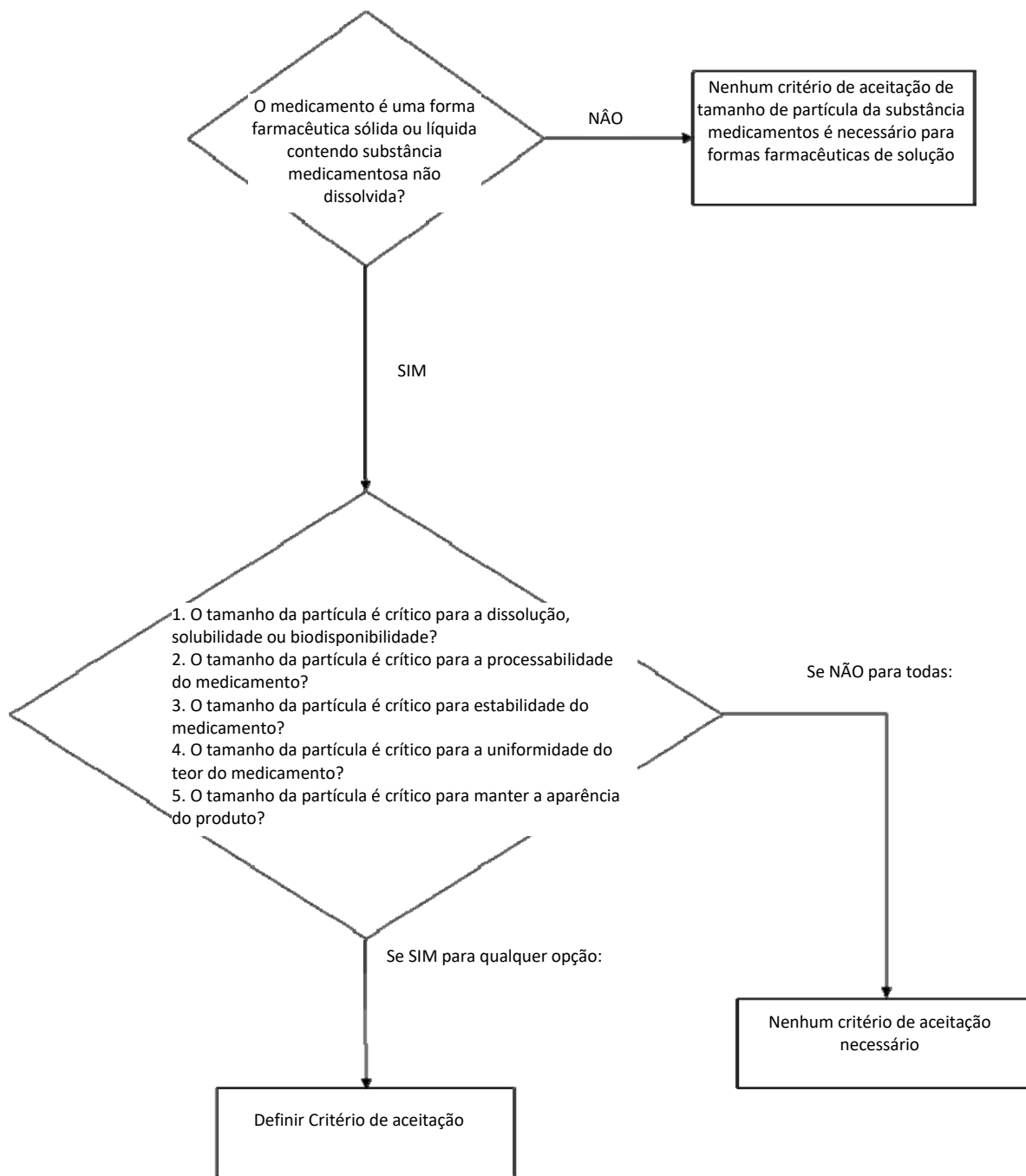


1 Os lotes relevantes são os de estudos de desenvolvimento, piloto e de escalonamento.

2 Consulte a Árvore Decisória 1 para obter informações sobre A e B.

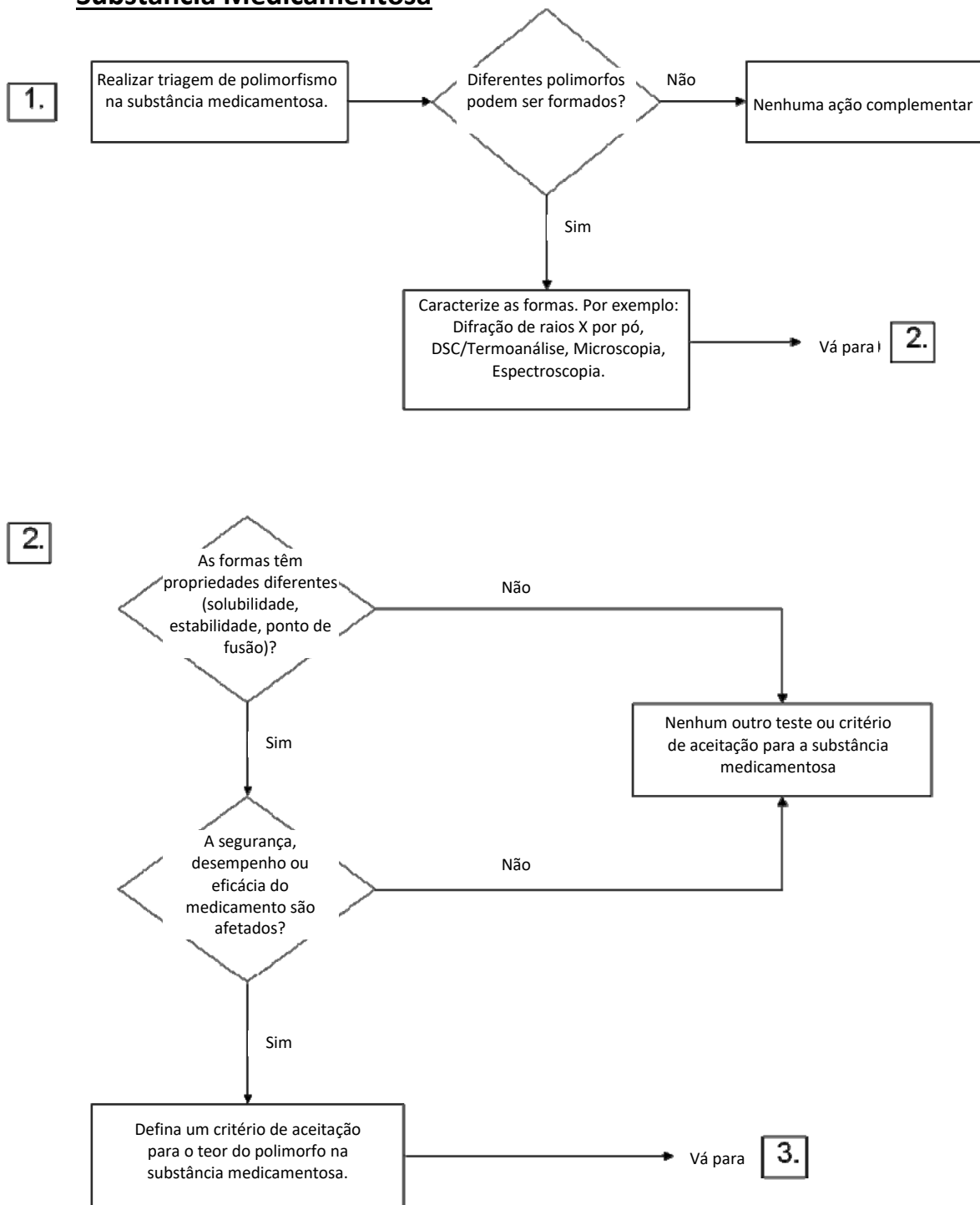
3 Consulte o Guia do ICH sobre Impurezas em Novos Medicamentos.

ÁRVORE DECISÓRIA Nº 3: DEFININDO CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULAS DE SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS



ÁRVORE DECISÓRIA Nº 4: INVESTIGANDO A NECESSIDADE DE ESTABELECEER CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA O POLIMORFISMO EM SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS E MEDICAMENTOS

Substância Medicamentosa

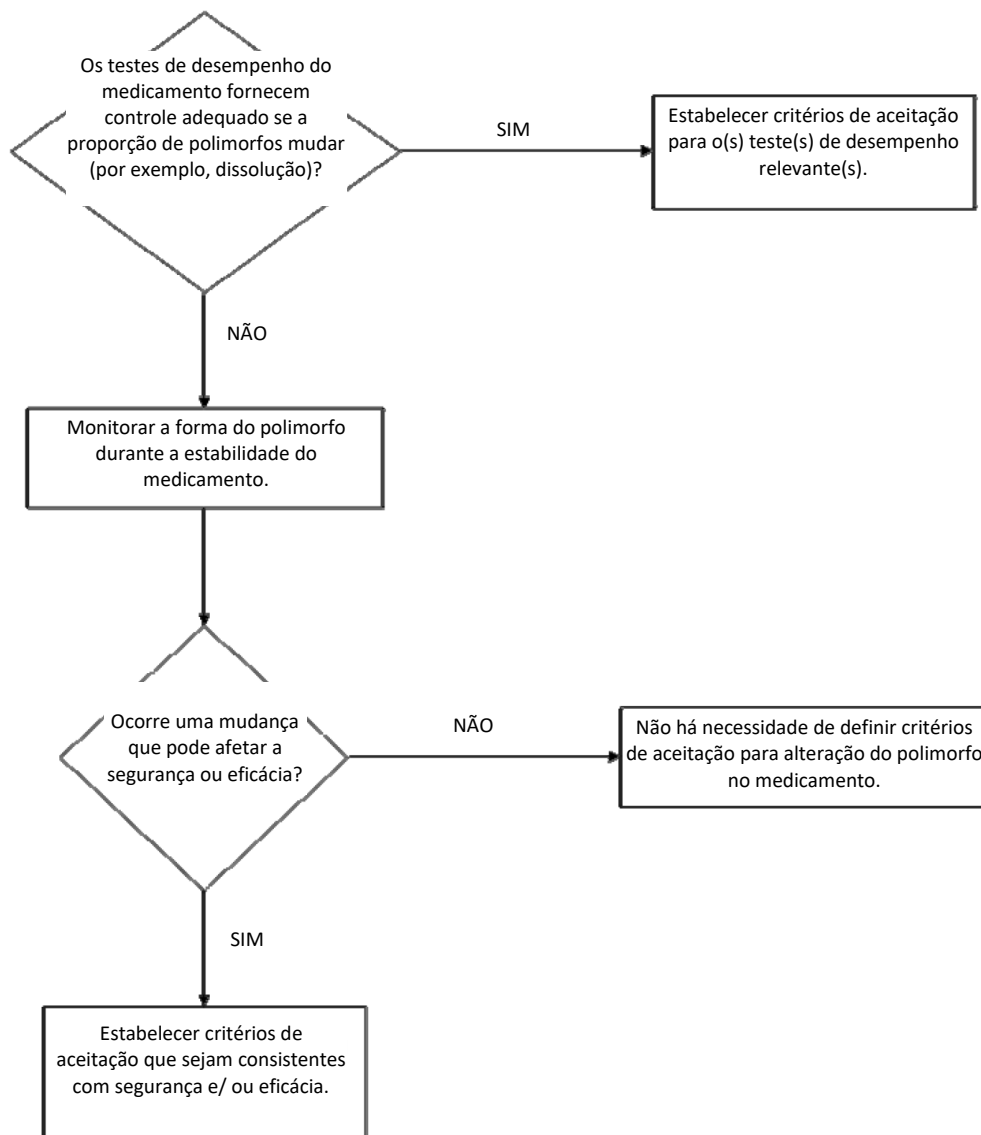


ÁRVORE DECISÓRIA Nº 4: INVESTIGANDO A NECESSIDADE DE ESTABELECEER CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA O POLIMORFISMO EM SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS E MEDICAMENTOS

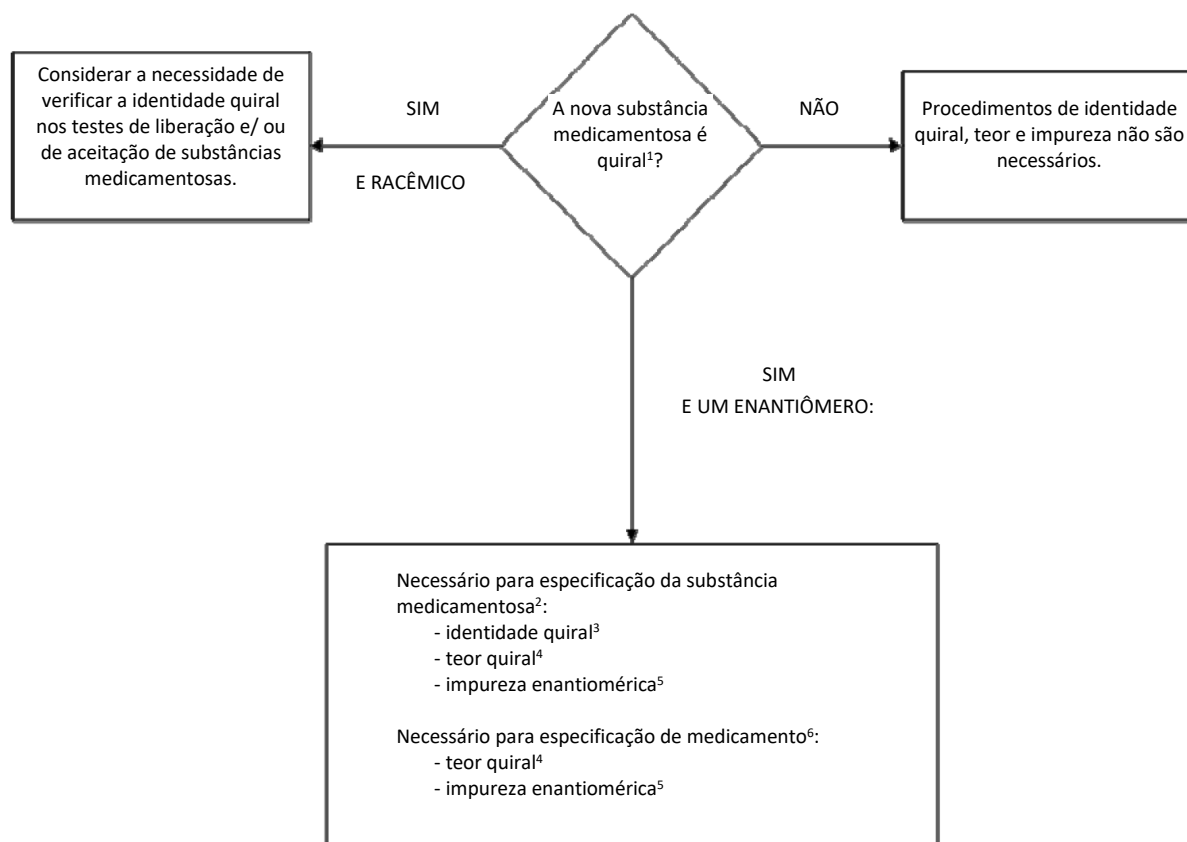
Medicamento - Forma Farmacêutica Sólida ou Líquida Contendo Substância Medicamentosa Não Dissolvida

Nota: Realizar os seguintes processos somente se for tecnicamente possível medir o teor dos polimorfos no medicamento.

3.



ÁRVORE DECISÓRIA Nº 5: ESTABELECIMENTO DE PROCEDIMENTOS DE IDENTIDADE, TEOR E IMPUREZA ENANTIOMÉRICA PARA NOVAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS QUIRAIS E NOVOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS QUIRAIS



¹ Substâncias medicamentosas quirais de origem natural não são abordadas neste Guia.

² Assim como com outras impurezas resultantes nas e das matérias-primas utilizadas na síntese de substâncias medicamentosas, o controle da qualidade quiral pode ser estabelecido alternativamente, aplicando-se limites aos materiais de início ou intermediários apropriados, quando justificado por estudos de desenvolvimento. Esse será essencialmente o caso quando houver centros quirais múltiplos (por exemplo, três ou mais) ou quando for desejável o controle em uma etapa anterior à produção da substância medicamentosa final.

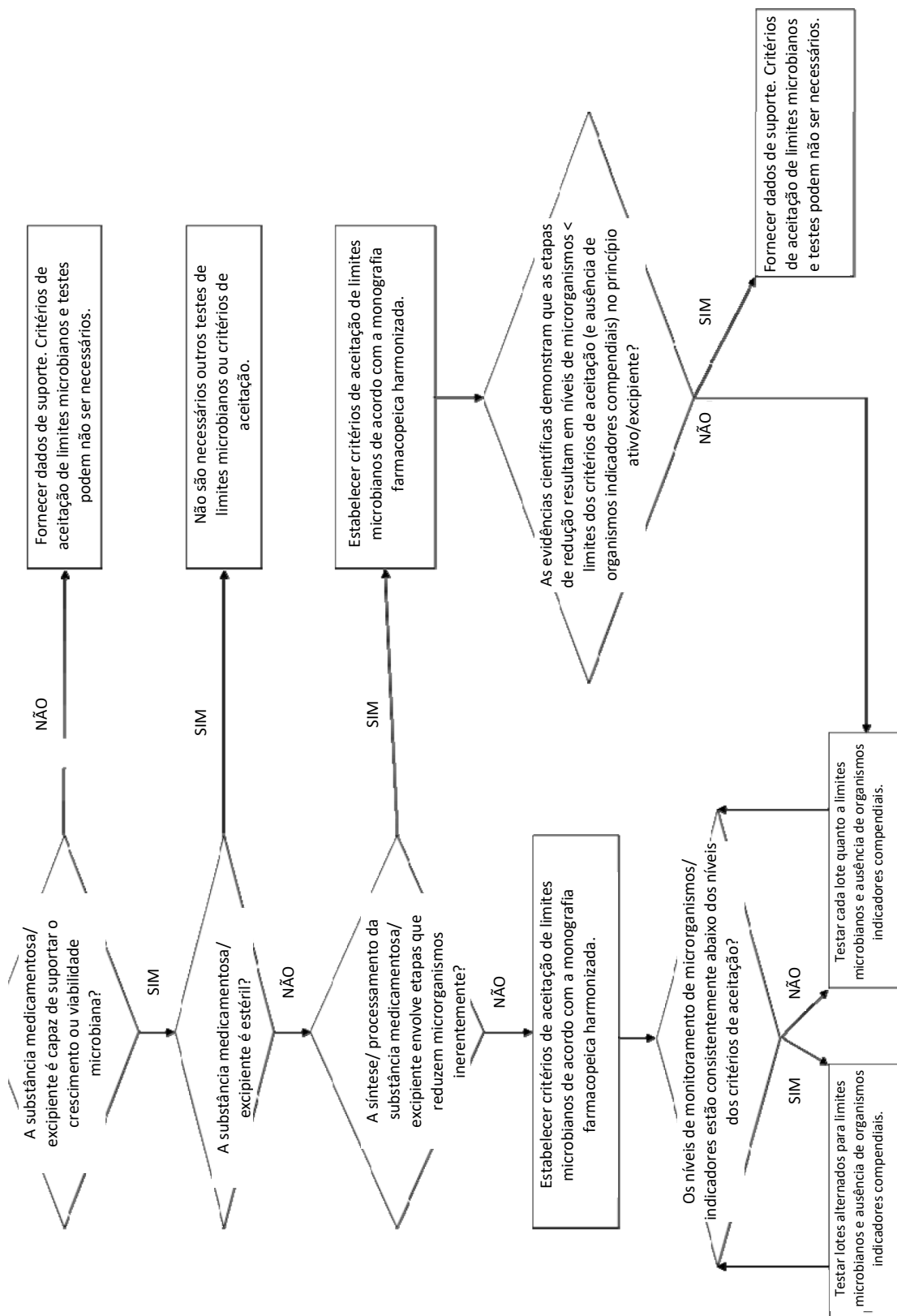
³ Um teor quiral ou um procedimento de impureza enantiomérica pode ser aceitável em vez de um procedimento de identidade quiral.

⁴ Um teor aquiral combinado com um método para controlar o enantiômero oposto é aceitável em vez de um teor quiral.

⁵ O nível do enantiômero oposto da substância medicamentosa pode ser derivado dos dados do teor quiral ou de um procedimento separado.

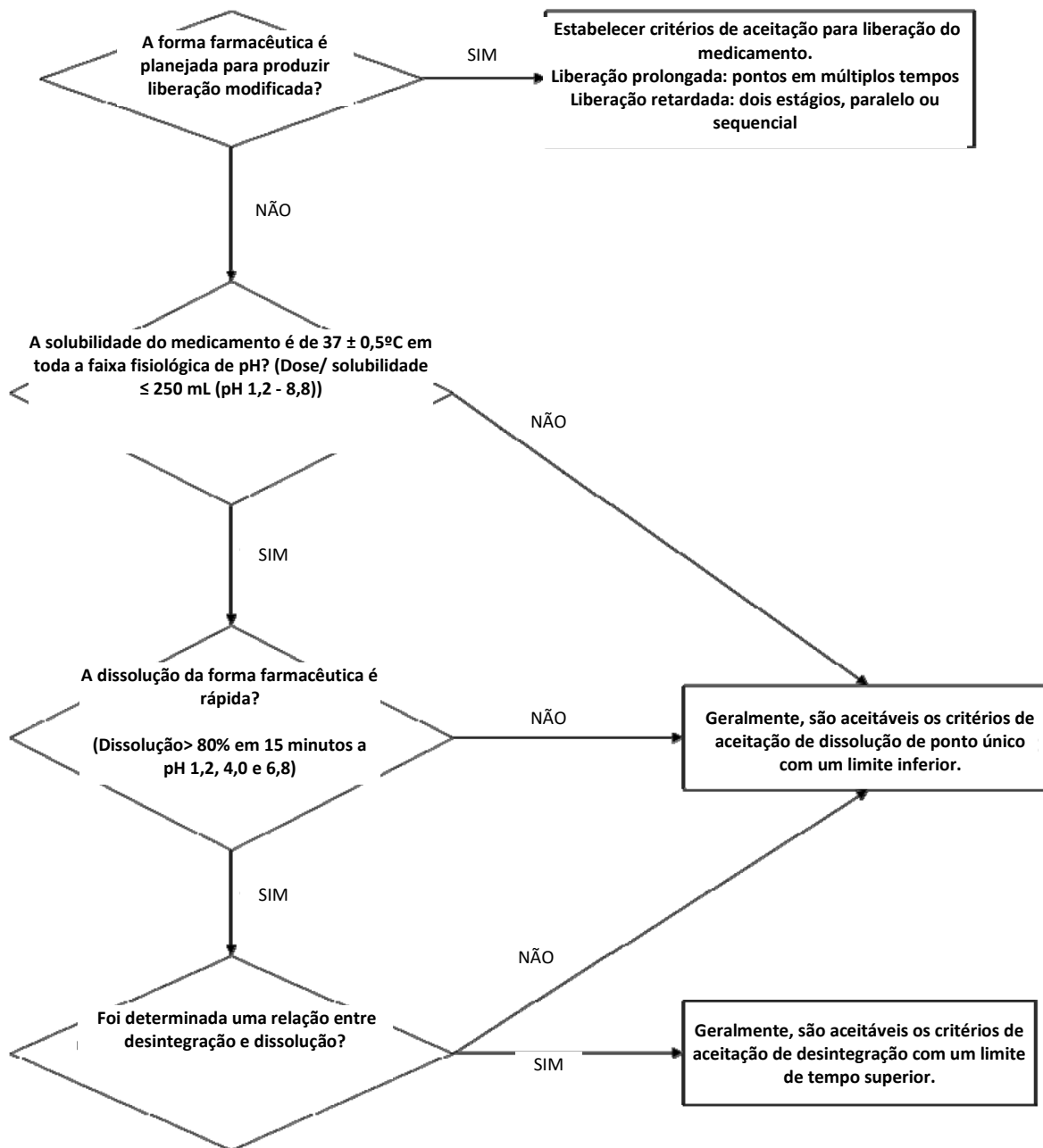
⁶ O teste estereoespecífico do medicamento pode não ser necessário se for demonstrado que a racemização é insignificante durante a fabricação do produto e durante o armazenamento da forma farmacêutica acabada.

ÁRVORE DECISÓRIA Nº 6: ATRIBUTOS DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DA SUBSTÂNCIA MEDICAMENTOSA E EXCIPIENTES



ÁRVORE DECISÓRIA Nº 7: ESTABELECENDO CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

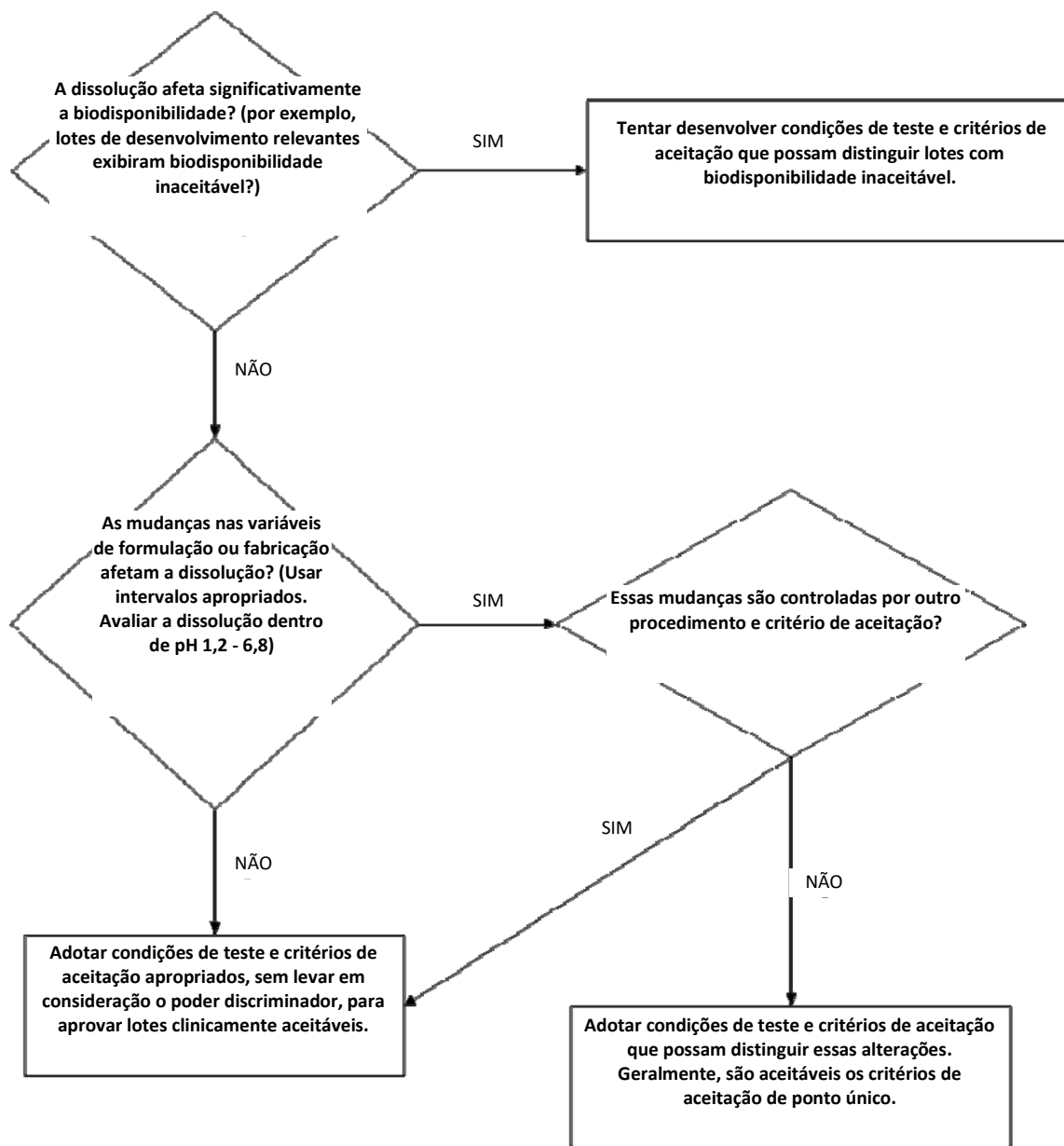
1. Que tipo de critérios de aceitação de liberação são apropriados?



Continua na página seguinte.

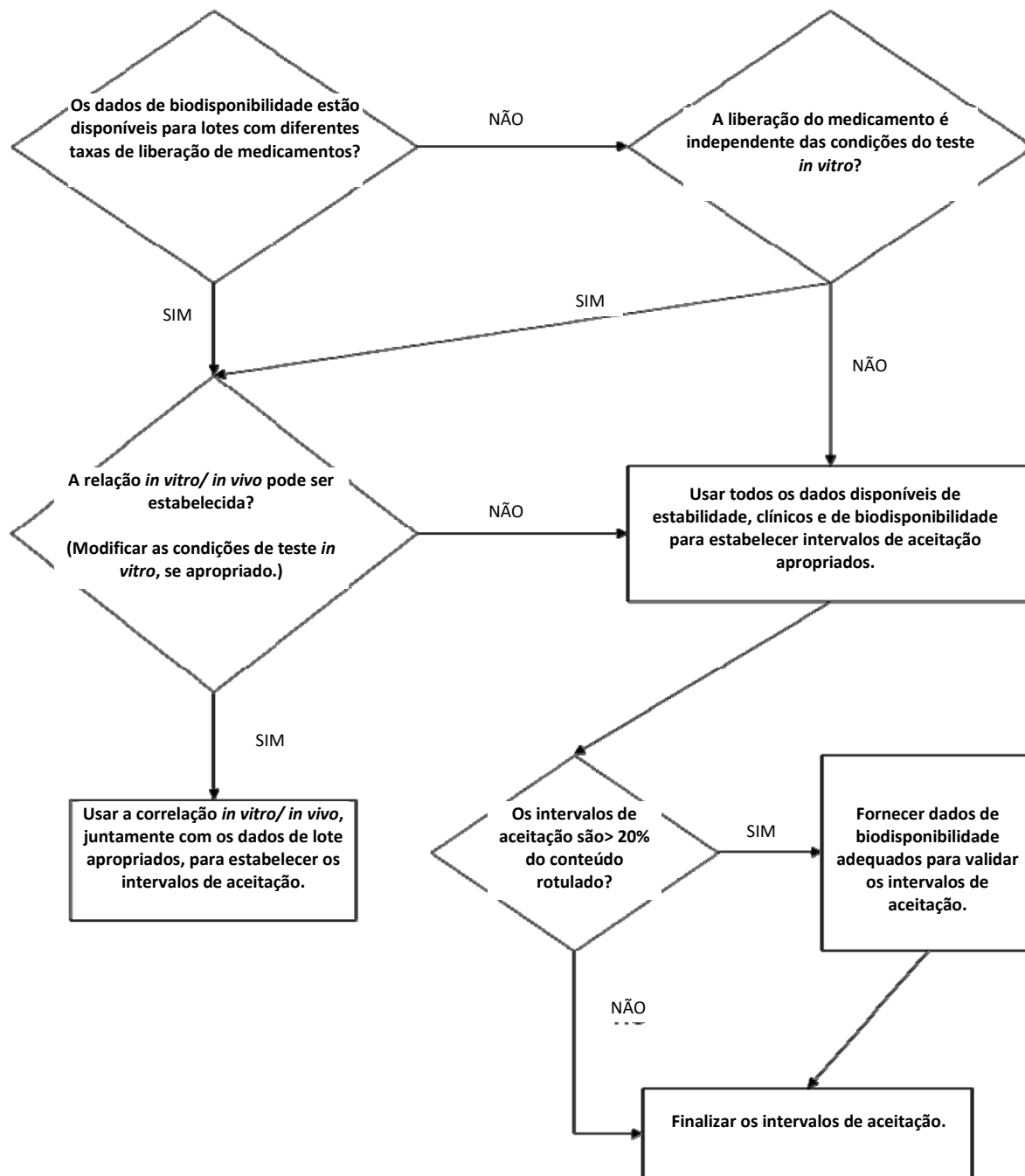
ÁRVORE DECISÓRIA Nº 7: ESTABELECENDO CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

2. Quais condições de teste específicas e critérios de aceitação são adequados? [liberação imediata]



ÁRVORE DECISÓRIA Nº 7: ESTABELECENDO CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

3. Quais são os intervalos de aceitação apropriados? [liberação prolongada]



ÁRVORE DECISÓRIA Nº 8: ATRIBUTOS MICROBIOLÓGICOS DE MEDICAMENTOS NÃO ESTÉREIS

