**Nota: Os aspectos abaixo simbolizam o acordo interno estabelecido durante o workshop para a avaliação. Não necessariamente todos os aspectos deverão fazer parte da proposta a ser enviada para a ANVISA. Aspectos que julgo recomendável incluir na proposta à ANVISA estão sinalizados em verde. Para tais aspectos, sintam-se a vontade para propor redações alternativas, mantendo-se o sentido que fora concordado em reunião.**

**Aspectos aplicáveis aos estudos de todas as formas farmacêuticas:**

* **Tipos de estudos aplicáveis:**

1. Estudos de estabilidade acelerada são realizados em condições de armazenamento mais intensas como prévia do comportamento do produto ao final do dado prazo de validade pleiteado nos estudos de longa duração. Sua utilização em etapas de desenvolvimento de produto deve ser aceita pela autoridade sanitária como comprovação de validade provisoriamente para lançamento do produto até que estudos de longa duração estejam completos (exemplo – estudo acelerado completo até 6 meses na solicitação de prazo de validade provisório de 24 meses). A utilização desta abordagem deve ser facultativa a empresa e opção por utilizá-la deve levar em consideração características do produto (exemplo: caramelos, gomas e barras em geral não suportam condições aceleradas e ocorre perda de amostra). Quando esta abordagem indireta é utilizada, os estudos de estabilidade de longa duração confirmatórios devem ser conduzidos com os mesmos lotes do estudo acelerado. Se estudos de longa duração completos já estão disponíveis, estudos acelerados não devem ser exigidos por serem desnecessários.
2. Estudos de longa duração constituem métodos diretos clássicos para determinação do prazo de validade e cuidado de conservação de armazenamento e distribuição do alimento. Tais estudos são aplicáveis ao desenvolvimento do produto e/ou à ocorrência de alterações com significativo potencial de influenciar sua estabilidade. Não se deve exigir que estejam completos durante a notificação (lançamento) do produto contanto que se disponha de estudos acelerados completos provisoriamente.
3. Estudos de acompanhamento são estudos de longa duração com finalidade confirmatória da validade do produto e devem ser realizados periodicamente (exemplo: anuais) no cuidado de conservação pré-estabelecido para verificar tendências na estabilidade. A periodicidade deve levar em consideração a programação de produção de lotes do produto.
4. Estudos de transporte e excursões são estudos para endossar a estabilidade do produto quando de variações de condições de armazenamento mais extremas temporariamente (que podem ocorrer, por exemplo, durante o transporte do produto). Tais estudos somente são aplicáveis ao lançamento de produtos e em situações em que há potencial para que tais condições de transporte excedam aquelas para as quais o produto foi rotulado de acordo com estudos de estabilidade de longa duração. Assim, não necessariamente tais estudos devem ser exigidos.
5. Estudos de Estabilidade de Reconstituição são aplicáveis somente para produtos que requerem reconstituição antes do consumo e para os quais tal consumo não ocorre de forma imediata.
6. Estudos de Estabilidade em Uso são necessários para produtos em embalagens primárias de abertura múltipla. Seus respectivos protocolos devem ser individualizados para simular a utilização pretendida do produto pelo consumidor. Por esta razão, a determinação dos protocolos do estudo deve ficar a critério da empresa, inclusive no que tange à necessidade de não executá-los ou não, contanto que de forma devidamente justificada tecnicamente.

Alguns tipos de estudo não são aplicáveis a todas as formas farmacêuticas por não trazer informação valiosa na determinação de sua validade. Portanto, deve ficar a critério da empresa justificar sua execução ou não em casos em que se dispõe de racional científico existente para embasar a determinação da validade do produto.

Estudos de Degradação Forçada: prestam-se à determinação de impurezas potenciais e vias de degradação dos componentes da formulação. Estes estudos não devem ser exigidos para alimentos uma vez que interações de degradação dos componentes da formulação ocorrem de forma inerente (exemplo: alimentos *in natura*) e seus produtos não são considerados como risco significativo para a saúde humana. Adicionalmente, diferentemente do que ocorre com medicamentos, tais estudos não são tecnicamente viáveis em razão da complexidade da matriz do produto e número de ingredientes ativos os quais tornam o número de interações possíveis infinito para mapeamento.

Nota (aos associados ABIAD): convém evitar que estudos de degradação forçada sejam sequer mencionados na proposta. Contanto que asseguremos que testes de produtos de degradação **não estejam mencionados** no perfil de testes, estaremos cobertos para este tópico.

Racional: Dadas as considerações apontadas, a prática da indústria é a mensuração da extensão da degradação dos nutrientes (independentemente do perfil das impurezas geradas) para atribuir uma sobredosagem adequada para garantir que os nutrientes estejam em concentrações rotuladas ao final da validade. Assim, não existe prejuízo para o consumidor decorrente da não realização destes estudos.

**Número de Lotes:** Estudos de desenvolvimento de produto e validação devem utilizar um mínimo de 1 lote do produto. Estudos confirmatórios devem ser realizados com 1 lote do produto.

Racional: Por vezes o tamanho do lote de produção de alimentos pode constituir uma limitação para execução dos estudos ao passo que a quantidade de amostra necessária a execução dos testes é relativamente pequena. Muito embora haja o entendimento de que um número de três lotes seja recomendável para assegurar significância estatística e representatividade do processo de produção, outras abordagens podem ser utilizadas para esta finalidade, contanto que devidamente justificadas (exemplo: análise em replicatas de amostras, subporções de um lote gerado em processo contínuo e/ou testes pontuais confirmatórios em amostras de retenção de outros 2 lotes).

**Critérios de Seleção de Lotes:** Idealmente os lotes selecionados devem ser gerados nas mesmas exatas condições do lote comercial (mesmo fabricante, equipamentos, processo, tamanho, etc...). A utilização de lotes piloto de menor escala deve ser permitida contanto que representativos das condições de geração do lote industrial de forma devidamente justificada tecnicamente pela empresa. O mais importante neste critério é assegurar que o lote selecionado seja gerado de forma representativa das condições de produção comercial conforme justificativa da empresa. A validade do lote deve ser contada a partir de sua fabricação e deve-se assegurar que o ingresso às câmaras climáticas ocorra o mais breve possível.

**Pontos de Teste:** Estudos de estabilidade devem ser conduzidos com um mínimo de 2 pontos de análise relativos ao início e ao final do estudo contemplando, segundo um racional do pior caso, o prazo de validade proposto pleiteado. Tal abordagem constitui também o mínimo necessário para estabelecer e/ou confirmar as sobredosagens necessárias aos nutrientes da composição. Estudos acelerados devem ser conduzidos até 6 meses para predizer o comportamento do produto em 24 meses. A utilização de abordagens de protocolo de estudo que envolvem pontos de análise intermediários devem ficar a critério da empresa conforme sua experiência e perspectivas dos riscos de falha dos estudos.

Nota: para situações de a empresa desejar realizar testes em pontos intermediários, recomenda-se testar a cada 3 meses no primeiro ano, a cada 6 meses no segundo ano e, posteriormente, em frequência anual, conforme guias internacionalmente aceitos.

**Condições de armazenamento:**

Idealmente, os estudos de estabilidade de longa duração deve ser conduzidos em condições de armazenamento ambientes de zona IVb (30/75). Entretanto, condições alternativas de armazenamento distintas na realização do estudo devem ser permitidas contanto que sejam representativas daquelas de distribuição e armazenamento real do produto e que o produto seja adequadamente rotulado de acordo.

Exemplos: produtos refrigerados, chocolates, suplementos muito sensíveis dentre outros para os quais não se aplicam condições de armazenamento de zona IVb.

**Critérios de Seleção de Embalagem:** a seleção da embalagem deve levar em consideração as características do produto e interações possíveis (migrações e adsorções) e ser representativa do produto a ser distribuído comercialmente. Deve-se permitir abordagens de bracketing e racional do pior caso na seleção de embalagens para realização do estudo, contanto que de forma devidamente justificada tecnicamente.

**Perfil de Testes considerados necessários:** Vide planilha MS Excel anexa, a qual provê a lista de testes por forma farmacêutica / tipo de alimento.

**Frequência de Testes:** Testes microbiológicos devem ser realizados, no mínimo, no início e no fim do estudo, a menos que haja outros testes indicando que o produto não comporta o crescimento microbiano (exemplo: conteúdo e atividade de agua). Testes físico-químicos indicados nos perfis da planilha devem ser realizados em todos os pontos de análise. No que concerne particularmente a testes de teor, deve-se permitir abordagens alternativas ao teste de todos os nutrientes, tais como a utilização de marcadores (nutrientes cujo teor é considerado atributo de qualidade crítico limitante da estabilidade do produto por exceder mais precocemente os limites aceitáveis) em oposição. Como exemplo de testes desnecessários em estudos de estabilidade citam-se os minerais os quais são inerentemente estáveis e não limitarão a estabilidade do produto. Ainda assim, os testes de todos os nutrientes deverão ser realizados na liberação para comprovação de conformidade com os claims. Os limites para comprovação de conformidade para os testes de tais nutrientes devem levar em consideração o intervalo previsto em legislação pertinente (80,0 – 120,0%) e, ainda, as sobredosagens aplicadas.

**Análise de Dados:** Análise estatística, extrapolação e interpolação devem ser baseadas nos dados de estudos de estabilidade de desenvolvimento do produto. Por isso, deve ser permitido à empresa a utilização de tendências de dados e abordagens de extrapolação estatística para previsão do comportamento do produto. Tal abordagem constitui outro tipo de método indireto de determinação de prazo de validade (além da estabilidade acelerada) e deve ser permitida contanto que de forma devidamente validada tecnicamente. As tendências previstas deverão ser posteriormente confirmadas com dados reais de estabilidade de longa duração ou acompanhamento (métodos diretos).

**Abordagens alternativas de protocolo:** Bracketing, Matrixing e racional do pior caso e outras abordagens devem ser permitidos contanto que devidamente justificados.

**Abordagens de desenvolvimento de produto:**

Deve ser permitida a utilização de modelos preditivos de estabilidade para determinação da validade que se baseiem na comparação da formulação proposta com dados passados de produtos de mesma família, contanto que devidamente justificado. Tal abordagem é popularmente conhecida como desenvolvimento por similaridade e é válida tecnicamente. Sua aplicabilidade ocorre nas seguintes condições: quando a matriz do produto proposto possa ser considerada qualitativa e quantitativamente representativa a do produto já existente (para o qual se dispõe de dados de estabilidade prévios) ou quando a matriz do produto proposto possa ser considerada qualitativa e quantitativamente um pior caso em relação ao do produto existente. A validade de tal modelo preditivo se baseia em princípios físico-químicos bem estabelecidos de cinética e dinâmica de interações químicas. Por constituir um método indireto, a validade estimada com base nestas abordagens deverá ser confirmada por métodos diretos como estudos de acompanhamento.

**Aspectos aleatórios:**

a) A execução de estudos não deve estabelecer localidade específica.

b) O atual entendimento da agência com relação a limites de especificação para nutrientes (80,0 – 120,0%) bem como a utilização de sobredosagem devem continuar permitidas pelo guia.

c) Os estudos devem continuar a ser conduzidos pela empresa para retenção interna e disponibilização somente mediante solicitação da autoridade sanitária competente, sem necessidade de sua submissão na notificação inicial do produto.

d) a repetição ou não de estudos acelerados e longa duração posteriormente ao desenvolvimento do produto, como para avaliação de impacto de alterações, deve ficar a critério de avaliação empresa (com base na avaliação da criticidade da alteração pela empresa para determinação da necessidade de estudos de longa duração prévios ou apenas acompanhamento), observadas as disposições e os amparos legais vigentes quando da alteração.