

Assunto	<b><u>Orientação sobre o ensaio de claridade de soluções nos estudos de estabilidade de fitoterápicos</u></b>
---------	---

O teste de claridade de soluções (limpidez de líquidos) é exigido para os estudos de estabilidade de formas farmacêuticas líquidas. O ensaio de limpidez de líquidos deve ser conduzido durante o desenvolvimento do fitoterápico, inclusive para que se possa estabelecer se o produto é uma solução ou uma suspensão, fator que altera sensivelmente a definição dos ensaios necessários para controle de qualidade do medicamento. Já nos estudos de estabilidade, o acompanhamento desse parâmetro é essencial para a avaliação de uma solução, pois pode evidenciar a precipitação de solutos ao longo do tempo de armazenamento do medicamento, o que pode impactar negativamente na sua eficácia.

Como qualquer ensaio, a avaliação da limpidez de líquidos tem limitações de aplicabilidade, em especial para soluções intensamente coloridas, como é o caso de alguns fitoterápicos. Nessas situações, a não aplicabilidade do ensaio ao produto deve ser justificada e devem ser apresentadas formas alternativas para avaliação desse parâmetro durante os estudos de estabilidade do medicamento.

No entanto, a GMESP verificou que, em grande parte das petições avaliadas, esse teste não tem sido contemplado nos estudos de estabilidade dos medicamentos. Além disso, verifica-se, na maioria dos casos, ausência ou insuficiência das justificativas técnicas que possam embasar a não realização do teste para o produto em questão. Como a regra geral para avaliação da estabilidade de fitoterápicos em solução é a realização do referido ensaio, esse ponto tem sido objeto de inúmeras exigências técnicas.

Diante do exposto, a GMESP orienta, a fim de racionalizar a análise técnica do assunto, reduzindo a emissão de exigências, que as petições que exigem a apresentação de estudos de estabilidade de fitoterápicos em solução para os quais o ensaio de limpidez de líquidos previsto na Farmacopeia Brasileira não seja discriminativo, sejam apresentadas à Anvisa acompanhadas das seguintes informações e provas técnicas:

1. Comprovação de que o produto realmente é uma solução, e pode, portanto, estar submetido aos requisitos de controle de qualidade aplicáveis a essa forma farmacêutica. Para essa comprovação, a empresa pode, por exemplo: enviar racional técnico da formulação, explicando a função de cada componente; bem como resultados de análises realizadas com auxílio de técnicas de microscopia, a fim de evidenciar a ausência de partículas de material não solubilizado; e testes de centrifugação. Devem ser enviadas cópias coloridas de registros fotográficos dos resultados desses últimos testes;

2. Proposta de método substitutivo ao farmacopeico, acompanhado das referências que embasaram o método, para avaliação do aspecto do produto durante os estudos de estabilidade a fim de investigar o eventual aparecimento de partículas de material insolúvel a partir da solução inicial.

No caso de produtos não categorizados como suspensão, mas que apresentem algum nível de opalescência, provocada por partículas insolúveis no veículo utilizado, recomenda-se o seguinte:

1. Estabelecer um limite aceitável de turbidez para o produto, acompanhado de justificativa técnica para o critério de aceitação estabelecido. Ressaltamos que o valor definido para esse limite deve ser discriminativo, ou seja, deve ser possível inferir dos resultados obtidos eventual alteração de solubilização dos componentes da formulação, em especial dos insumos ativos, durante o estudo de estabilidade. O teste de turbidez poderá não ser realizado em produtos com elevada faixa de turbidez, como, por exemplo, aqueles constituídos por tinturas e extratos secos, desde que seja demonstrada a impossibilidade técnica de realização do teste.
2. Avaliar a tendência à sedimentação das partículas insolúveis, o que pode ser feito, por exemplo, pela avaliação do produto após centrifugação, demonstrando que, mesmo em condições extremas, não há precipitação ou, se houver, que esse precipitado não impacta no atendimento às demais especificações definidas para o produto, em especial quanto ao ensaio de teor. Recomendamos que o teste de centrifugação seja realizado, no mínimo, nos tempos inicial e final dos estudos de estabilidade, devendo ser feita comparação do aspecto e do volume do precipitado e da aparência do líquido sobrenadante obtidos em ambos os tempos. Nesse caso, além da descrição do método utilizado e da discussão dos resultados, devem ser anexadas ao relatório de estudo de estabilidade cópias coloridas e nítidas das fotos obtidas nos testes de centrifugação.

Alternativamente, poderão ser apresentadas justificativas, acompanhadas das provas técnicas, para a não realização dos testes de claridade de soluções ao longo dos estudos de estabilidade embasadas em dados de estudos pré-estabilidade que demonstrem a não ocorrência de precipitação, dados de ensaios realizados na fase de desenvolvimento (ciclos de gelo-degelo, seguidos de avaliação do produto por microscopia antes e após a centrifugação), de forma a fornecer alguma previsão em relação à possibilidade de alteração das características físico-químicas do medicamento, em especial a precipitação, durante o prazo de validade.

Ressaltamos que a simples afirmação de não aplicabilidade do teste de claridade de soluções a fitoterápicos de forma geral ou a atribuição, sem discussão técnica embasada, desse fato às características do insumo ativo vegetal, não será considerada justificativa suficiente para a não realização do ensaio de limpidez de líquidos nos estudos de estabilidade.