

Respostas para as perguntas enviadas no Webinar, realizado em 14/04/2025, com a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) referente às expectativas regulatórias para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos (RDC 964/2025)

Pergunta 1: A maioria dos fabricantes de IFA internacionais não realizam degradação forçada de íons metálicos. Será possível justificar a não execução desta avaliação?

Resposta 1: A RDC 964/2025 aplica-se apenas a medicamentos. As orientações sobre degradação forçada de IFAs isolados devem ser consultadas na RDC 318/2019.

Pergunta 2: É obrigatório realizar a oxidação catalisada, além da oxidação por peróxido e por metais?

Resposta 2: Conforme previsto na RDC 964/2025, espera-se que os estudos sejam realizados nas condições de auto-oxidação, peroxidação e catálise por metais. Nos casos em que for possível justificar tecnicamente a não realização do estudo, em alguma das condições de oxidação, a justificativa técnica deve ser apresentada.

Pergunta 3: O site COIFA era uma ferramenta relevante para cálculos de limites de impurezas, mas atualmente, encontra-se fora do ar. Existe previsão do site voltar a estar disponível?

Resposta 3: Ainda não há previsão para nova disponibilização do site.

Pergunta 4: Qual é a visão da Agência, em relação à análise de Pureza de Pico para método específico de uma impureza específica (Exemplo: 4-aminoenol em Paracetamol)?

Resposta 4: As discussões acerca da análise de pureza de pico para produtos de degradação específicos estão descritas no Guia nº 79, de 28 de março de 2025.

Pergunta 5: É possível realizar o balanço de massas utilizando o ponto isobéstico de absorção no UV-vis, dispensando o uso de padrões dos PDs, uma vez que estaríamos explorando a estabilidade nesta etapa inicial?

Resposta 5: Em geral, a avaliação de balanço de massas se dá considerando que, tanto o IFA, como os produtos de degradação possuem a mesma absorbância. No entanto, pode ser interessante utilizar padrões de produtos de degradação para justificar eventuais desvios de balanço de massas observados, especialmente nos casos em que já se sabe quais são os principais produtos de degradação e se espera que eles possuam absorvidade molar diferente da do IFA.

Pergunta 6: Se na literatura e experimentalmente o IFA é insolúvel em ampla faixa de pH (ácida ou alcalina), ainda é preciso fazer a degradação nessa condição?

Resposta 6: Sim. Neste caso, será necessário utilizar co-solventes que auxiliem na solubilização do IFA (ver Guia nº 79, de 28 de março de 2025 para mais orientações sobre o uso de co-solventes).

Pergunta 7: A condição de degradação por peróxido de hidrogênio poderia não ser realizada para algum projeto, uma vez que alguns medicamentos têm uma grande quantidade de impurezas que eluem no início, e o sinal de interferência do peróxido nessa região (eluição início) é bastante extensa? A justificativa para esses casos poderá ser aceita?

Resposta 7: A avaliação da situação específica pode ser realizada no caso concreto. Contudo, não se espera que a interferência do agente degradante seja motivo para a não realização do estudo de degradação forçada em uma condição específica.

Pergunta 8: No caso de uma impureza que ultrapassa o limite de 0,2% no estudo de estabilidade e a identificação segue via proposta de mecanismo de degradação e espectrometria de massas, ainda seria obrigatória a realização de estudo de exatidão e precisão da mesma, mesmo quando há dificuldade na obtenção de padrão de referência?

Resposta 8: A necessidade de avaliação dos parâmetros de validação irá depender do fator de resposta da impureza em relação ao IFA. Em geral, nos casos em que o fator de resposta está abaixo de 0,8 ou acima de 1,2, o uso dos padrões de impureza para fins de validação é recomendado.

Pergunta 9: No caso de um pós-registro, se a empresa entende que não tem impacto na degradação forçada ainda assim deve fazer o aditamento a GESEF? Ou pode enviar um risk assessment somente na submissão do próprio pós-registro?

Resposta 9: No caso de pós-registro, o aditamento para a GESEF só deve ser enviado nos casos em que há alteração nas especificações (ou nos resultados de estudos de estabilidade), que resultem em níveis de impurezas acima dos limites de qualificação, para as impurezas que não foram previamente qualificadas. Para mais orientações referentes ao escopo do que é analisado pela GESEF, sugerimos a consulta a página da Anvisa: [Avaliação dos limites de impurezas e produtos de degradação](#).

Pergunta 10: Na sua visão, qual é a importância da contratação de um especialista em química orgânica para avaliação e execução dos estudos de degradação e adequação à RDC 964/2025?

Resposta 10: Não cabe à Agência definir a estratégia a ser utilizada pela empresa. Espera-se que o estudo de degradação forçada esteja adequado aos requisitos estabelecidos na RDC 964/2025.

Pergunta 11: Considerando um IFA que, ao ser degradado, forma 2 impurezas. Uma delas não pode ser enxergada e representa 10% da massa do IFA. Enquanto o outro produto de degradação representa 90% da massa do IFA e é adequadamente quantificado. Nesses casos, o conhecimento da reação de degradação já nos mostra que o balanço de massas não tenderá a 100% e que aquela impureza pequena já é controlada indiretamente pelo controle da impureza maior. Seria suficiente apresentar o conceito que demonstra a reação de degradação para explicar o balanço de massas fora de 100%? Se a impureza não enxergada não apresentar toxicidade relevante, poderia ser justificado o controle indireto?

Resposta 11: A pergunta não deixa claro se as impurezas são formadas por meio de uma única reação (duas impurezas obtidas a partir da clivagem do IFA), ou se são impurezas formadas por mecanismos de degradação diversos. Deste modo, não é possível responder o questionamento específico.

Pergunta 12: Para pós-registro de produtos legado, existe algum código de assunto específico para submissão dos estudos de degradação forçada ou deverá ser incluído no dossiê do próprio pós-registro?

Resposta 12: As informações devem ser incluídas na documentação da petição pós-registro, de acordo com os arts. 23 e 24 da RDC 964/2025.