



Webinar com a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos discute as expectativas regulatórias para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos

Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação - CGTAI
Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa - GGCIP**

**Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos – GQMED
Gerência-Geral de Medicamentos – GGMED**



Conteúdo

1. Visão Geral da Resolução Anvisa 964/2025
2. Introdução, objetivos e conceitos
3. Estudo de degradação Forçada
4. Notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação
5. Transitoriedade do marco legal
6. Conclusão



Visão Geral da Resolução Anvisa 964/2025

✓ Capítulo I – Disposições iniciais

- Abrangência
- Conceitos

✓ Capítulo II – Estudos de degradação forçada

- Informações prévias
- Aspectos experimentais
- Avaliação dos resultados

✓ Capítulo III – Limites de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação

- Limites
- Estratégias de qualificação

✓ Capítulo IV – Disposições finais e transitórias

- Petições aplicáveis
- Prazos



Objetivo do controle de produtos de degradação

“Garantia da pureza e da inocuidade do produto”

(Art. 16, inciso II da Lei 6.360/1976)

Segurança



Abrangência

Aplica-se

- ✓ Medicamento com:
 - IFA sintético, ou
 - IFA semissintético

Não se aplica

- ✓ IFA ou excipiente isolado;
- ✓ Medicamentos experimentais;
- ✓ Medicamentos com:
 - IFAs biológicos/biotecnológicos
 - Peptídeos e oligonucleotídeos
 - Produtos de fermentação e IFAs semissintéticos derivados de produtos de fermentação
 - Opoterápicos
 - Vitaminas, minerais, aminoácidos, proteínas e compostos inorgânicos
 - Radiofármacos,
 - IFAs vegetais ou dinamizados
 - IFAs atípicos



Aplicabilidade normativa x qualidade dos produtos

- ✓ Nos casos em que a Resolução não se aplica, o controle de impurezas e produtos de degradação ainda é necessário
- ✓ Abordagem específica para cada produto
- ✓ Exemplos:
 - **Medicamentos experimentais:** complexidade dos estudos varia de acordo com a fase do desenvolvimento
 - **Fitoterápicos:** controle baseado em monografias e nas características da planta



Aplicabilidade normativa x qualidade dos produtos

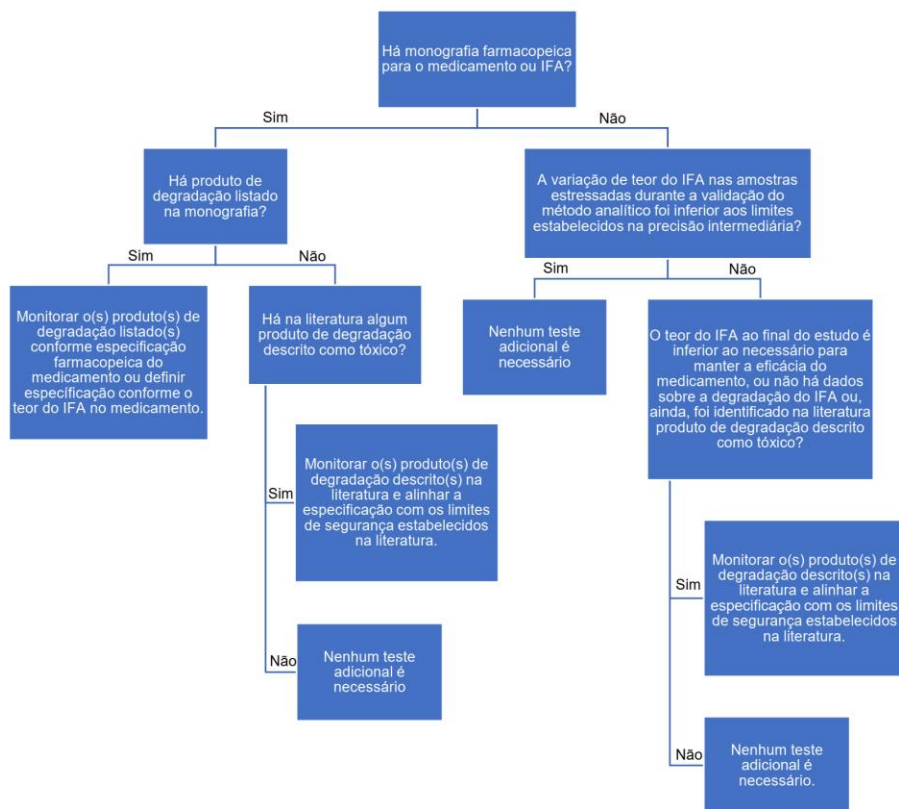


Figura 3. Fluxograma para avaliação de produtos de degradação em medicamentos específicos, de baixo risco (sujeitos a e de notificação simplificada) e contendo IFA(s) atípicos

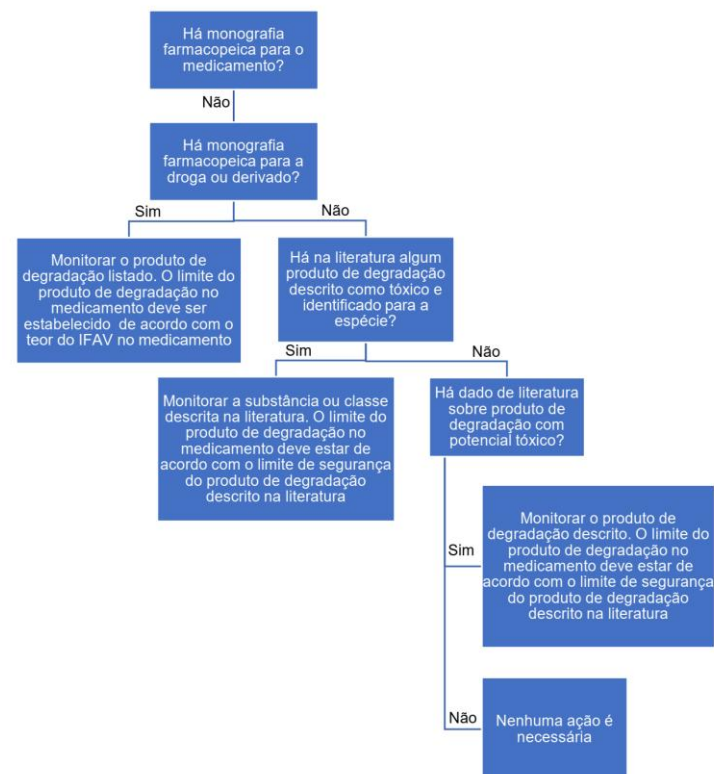


Figura 5. Proposta para avaliação da necessidade de quantificação de produtos de degradação nos casos em que é realizada busca na literatura (produtos contendo IFAV)



Conceitos

Balanço de
massas

Estudo de
degradação
forçada

Estudos de
estabilidade
formais

Fase líquida

Fase original

Identificação

Impureza

Limite de
identificação

Limite de
notificação

Limite de
qualificação

Método analítico
indicativo de
estabilidade

Perfil de
degradação

Perfil de
impurezas

Produto de
degradação

Produto de
degradação
relevante

Pureza
cromatográfica

Pureza de pico

Qualificação de
produtos de
degradação



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Conceitos

- ✓ **Estudos de estabilidade formais:** estudo de estabilidade de *longa duração, em uso, pós-reconstituição ou diluição* e *de acompanhamento* realizados em lotes primários ou de compromisso de acordo com um protocolo de estabilidade prescrito para estabelecer ou confirmar o prazo de validade de um medicamento (ICH Q1A, modificado).
- ✓ **Produto de degradação relevante:** produto de degradação observado nos testes realizados no *controle de qualidade* ou nos *estudos de estabilidade* em concentrações superiores ao limite de notificação definido nesta resolução *ou* produtos de degradação incluído nas *especificações* do medicamento, mesmo que formado em níveis inferiores aos limites de notificação definidos nesta resolução.



Conceitos

- ✓ **Fase líquida:** condição de realização do estudo de degradação forçada na qual o IFA ou medicamento é **solubilizado ou disperso** (como suspensão) **em meio líquido** adequado antes da exposição ao agente degradante e/ou condição de degradação;
- ✓ **Fase original:** condição de realização do estudo de degradação forçada na qual o IFA ou medicamento é **exposto diretamente** ao agente degradante e/ou condição de degradação, sem solubilização ou dispersão prévia;



Estudo de degradação Forçada

Objetivos

- ✓ Obtenção do perfil de degradação potencial do medicamento
- ✓ Fornecimento de evidência de que um método proposto é indicativo de estabilidade;
- ✓ Detecção de condições às quais o medicamento é particularmente sensível, para definição dos cuidados específicos que devem ser tomados no desenvolvimento, produção, manipulação, e conservação deste medicamento, e
- ✓ Determinação dos principais produtos de degradação para uma determinada rota de degradação, quando possível, para facilitar investigações de possíveis desvios da qualidade de produtos.

Métodos aplicáveis

- ✓ Métodos utilizados nos estudos de estabilidade do medicamento para quantificação do teor do IFA para quantificação de produtos de degradação.



Informações prévias

- ✓ Dados levantados antes do início do estudo para facilitar a definição das condições experimentais
- ✓ Em geral, não substitui os estudos experimentais

Fontes de informação

- DIFA
- Literatura científica
- Compêndios oficiais
- Dados proprietários
- Análises *in silico*

Dados relevantes

- Grupos funcionais do IFA suscetíveis a degradação e vias de degradação mais prováveis
- Riscos de incompatibilidade química com excipientes
- Produtos de degradação - descritos e teóricos - e impurezas de síntese
- Adequabilidade do método analítico (degradação do cromóforo, mudança de comprimento de onda de detecção, propriedades especiais do produto de degradação)
- **Produtos de degradação com alerta estrutural para toxicidade e/ou mutagenicidade**



Aspecto experimentais

Seleção de lotes

- Um lote
- Produto objeto de registro
- Comparativo ao IFA (e placebo)

IFA

- Em caso de variações: **análise de risco** para avaliar necessidade repetição dos experimentos

Concentração

- Ao menos uma concentração + justificativa técnica, ou
- Todas as concentrações

Associações

- Avaliação da associação
- Comparativo aos IFAs (isolados e associados)
- **Justificativas**

Condições de degradação

- **Fase líquida:** ácido; base, oxidante (**auto-oxidação**, peroxidação e oxidação catalisada por metais de transição);
- **Fase original:** aquecimento, umidade e luz (UV/Vis)

Parâmetros de degradação

- Suficientes para promover **degradação moderada**
- Justificadas tecnicamente



Avaliação de resultados

- ✓ Demonstrar efetivamente o poder indicativo de estabilidade do método

Cromatogramas

- Resultados
- Pureza cromatográfica:
 - Pureza de pico
 - Outras técnicas

Balanço de massas

- Cálculo
 - Absoluto
 - Relativo
- Interpretação

Análise crítica

- Principais vias de degradação;
- Principais produtos de degradação;
- Adequabilidade do método;
- Fatores que podem interferir na estabilidade + mitigação dos riscos
- Comparação com resultados dos estudos de estabilidade do produto disponíveis



Avaliação de resultados

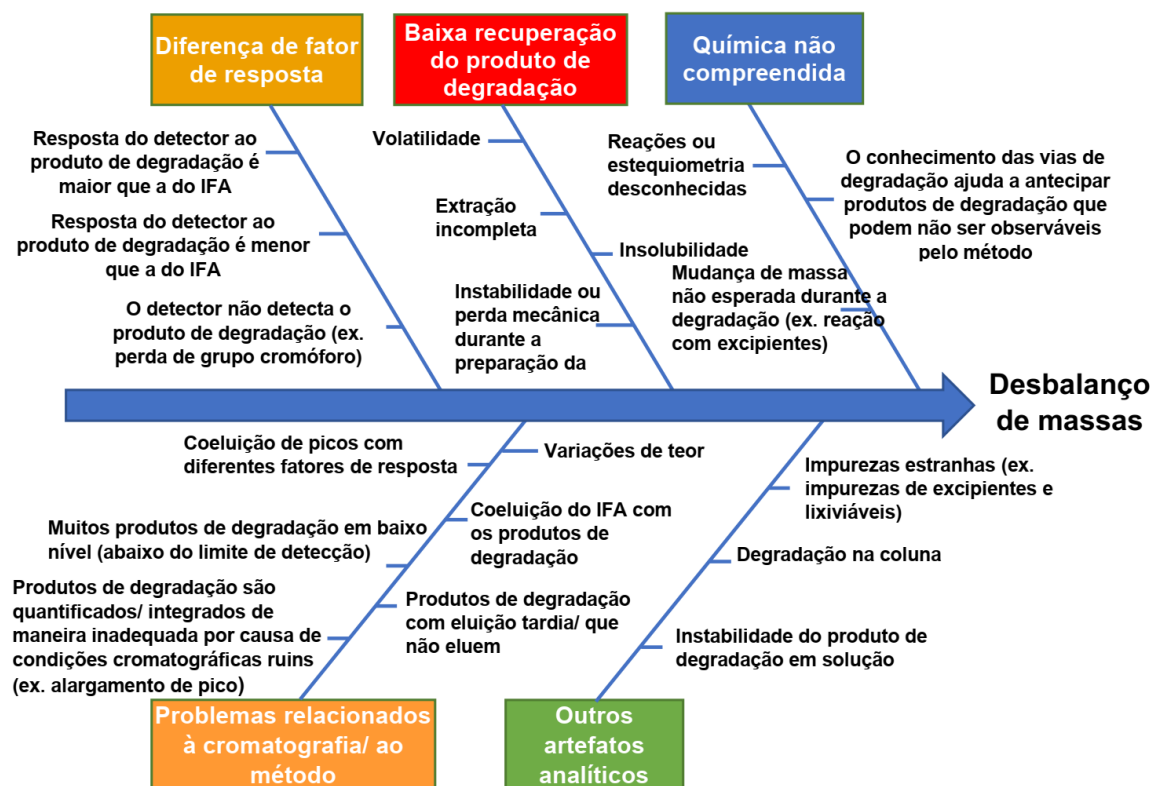


Figura 2 – Causas de desbalanço de massas. As categorias principais são indicadas nas caixas e os fatores contribuintes para cada categoria são indicados nas linhas de conexão (Adaptado de [28] por [27]).





Notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação

ANEXO

Limites de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos

	Dose Máxima Diária ¹	Limites ^{2,3}
Limites de Notificação	≤ 1g	0,1%
	>1g	0,05%
Limites de Identificação	<1mg	1,0% ou 5µg ATD, o que for menor
	1mg-10mg	0,5% ou 20µg ATD, o que for menor
	>10mg-2g	0,2% ou 2mg ATD, o que for menor
	> 2g	0,10%
Limites de Qualificação	<10 mg	1,0% ou 50µg ATD, o que for menor
	10 mg-100mg	0,5% ou 200µg ATD, o que for menor
	>100 mg - 2g	0,2% ou 3mg ATD, o que for menor
	>2g	0,15%

¹ Quantidade máxima do IFA administrado por dia, conforme posologia indicada na bula do medicamento.

² Os limites dos produtos de degradação são expressos como a porcentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação. Limites mais baixos podem ser apropriados se o produto de degradação for excepcionalmente tóxico.

³ Limites mais elevados devem ser cientificamente justificados



Notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação

Vias de identificação

- ✓ Injeção de um **padrão** (SQF ou SQC) com **mesmo tempo de retenção** e o **mesmo espectro de UV** no método indicativo de estabilidade;
- ✓ Um **mecanismo de degradação** proposto + uma **técnica espectroscópica** de caracterização (espectros de massas, de RMN, infravermelho);
- ✓ **Caracterização conclusiva**, realizada com pelo menos **duas técnicas** espectroscópicas diferentes (espectros de massas, de RMN, infravermelho).



Notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação

Vias de qualificação

✓ GESEF

- Metabólito significativo encontrado durante estudos em humanos ou animais;
- Justificados em literatura científica, e
- Exposição demonstrada em estudos de toxicidade

✓ GQMED

- Monografias vigentes de compêndios oficiais, referente ao produto objeto de análise, na forma farmacêutica e via de administração propostas para uso
- Lista publicada em Instrução Normativa específica e suas atualizações;
- Para medicamentos genéricos e similares: comparação com níveis de impurezas em medicamento comparador



Notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação

Qualificação por comparabilidade

- ✓ Mesmo método analítico
- ✓ Medicamento comparador:
 - Aprovado pela Anvisa
 - Adequado à RDC de produtos de degradação
- ✓ Limites definidos com base nos níveis observados no medicamento comparador



Transitoriedade do marco legal

Prazo para adequação

730 dias

Petições aplicáveis

- ✓ Registo e inclusão de nova concentração;
- ✓ Mudanças de composição com impacto no perfil de degradação;
- ✓ Mudanças do IFA com impacto no perfil de impurezas, e
- ✓ Mudanças de método analítico.



Transitoriedade do marco legal

Adequação de produtos já registrados

- ✓ Mudança maior no IFA
- ✓ Mudança maior de composição
- ✓ Mudança maior de processo produtivo
- ✓ Mudança maior de embalagem
- ✓ Mudança maior de controle de qualidade
- ✓ Solicitação da Anvisa



Conclusão

- ✓ Atualização de marco regulatório
 - Clareza quanto aos requisitos
 - Maior abertura a justificativas científicas
 - Redução de volume de experimentos
 - Redução de estudos em animais



Obrigada!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050 Brasília – DF

Contato:

@anvisaoficial | Anvisa Atende: 0800-642-9782

<https://anvisa.chat.comunix.tech/chat-externo>

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais_atendimento/ouvidoria/fale-ouvidoria