



Webinar com a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia discute o Guia para submissão de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos (Guia nº 83/2025)

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 de Segurança e Eficácia – GESEF
Gerência Geral de Medicamentos - GGMED**

Webinar 2026

Guia nº 83/2025

Guia para submissão de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (Gesef)

Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)



Guia nº 83/2025: Guia para submissão de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos

Guia para submissão de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos

Guia nº 83/2025 – versão 1



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
2025

Objetivo:

Apresentar o Guia para submissão de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos (Guia nº 83/2025), recentemente publicado; esclarecer dúvidas e motivar contribuições por meio da Consulta Pública.

Guia nº 83/2025: Guia para submissão de estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos



Agenda:

VISÃO GERAL DO DOCUMENTO

- Escopo e objetivos
- Conteúdo
 - Orientações gerais para submissão
 - Impurezas orgânicas
 - Avaliação de mutagenicidade
 - Avaliação de toxicidade geral
 - Solventes residuais e impurezas elementares
 - Impurezas relacionadas a peptídeos
 - Impurezas de oligonucleotídeos

INFORMAÇÕES SOBRE A CONSULTA PÚBLICA

- Prazos e orientações

Q&A



Guia nº 83/2025: Escopo e objetivos

Apresentar recomendações e orientações, de acordo com o entendimento atual da Gesef, para a condução e submissão de estudos para avaliação de aspectos de segurança de:

- ✓ Impurezas orgânicas (estudos de qualificação);
- ✓ Solventes residuais;
- ✓ Impurezas elementares;
- ✓ Impurezas derivadas de peptídeos e oligonucleotídeos.



Guia nº 83/2025: Escopo e objetivos

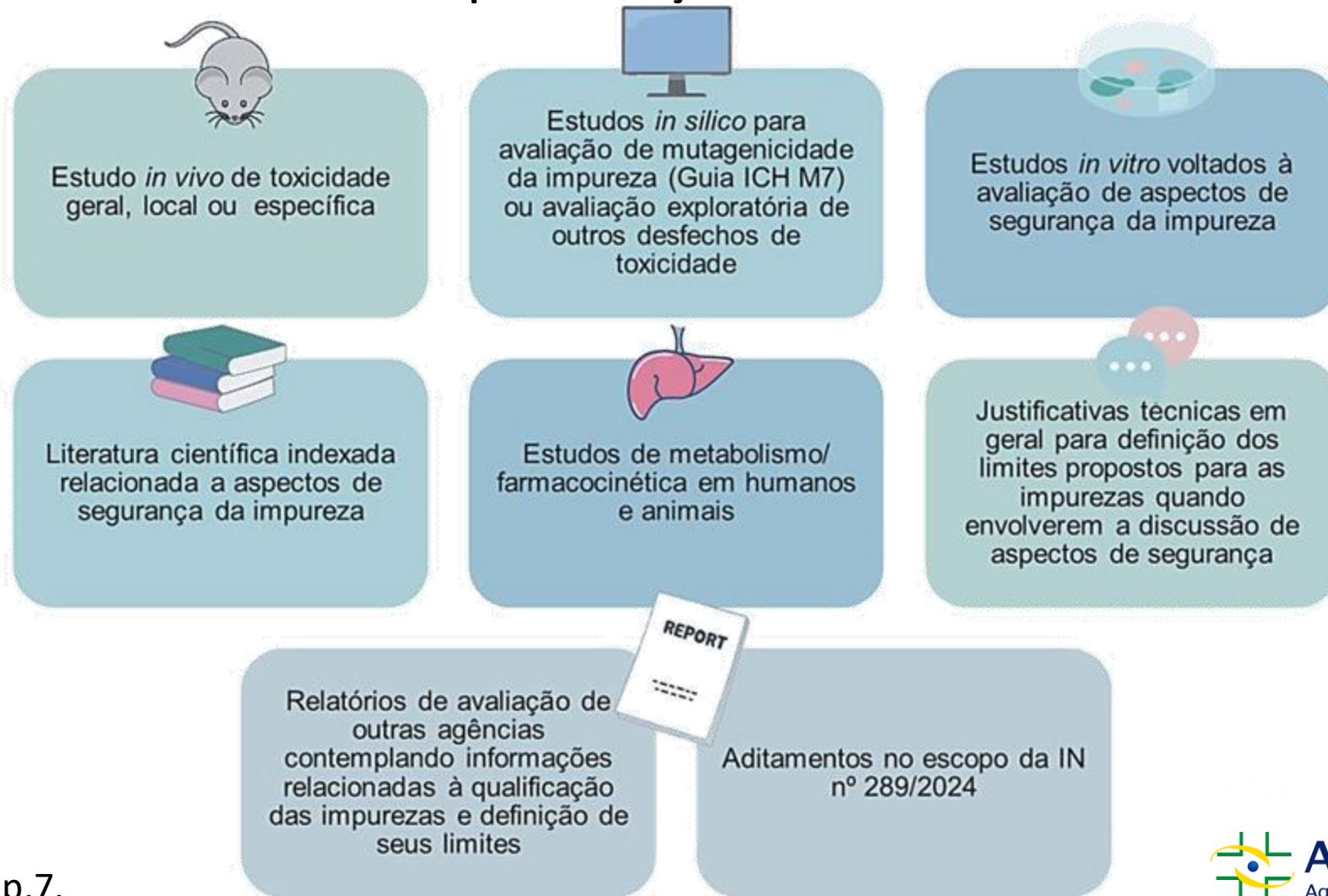
Não fazem parte do escopo do Guia:

- ✗ Nitrosaminas (RDC 677/2022 e guia nº 50/2021)
- ✗ Segurança de lixiviáveis (ICH Q3E – ainda não implementado)
- ✗ Estudos de degradação forçada ou justificativas que não envolvam avaliação de segurança (guia nº 79/2025)

Guia nº 83/2025

Orientações gerais para submissão

Escopo de avaliação da Gesef





Guia nº 83/2025

Orientações gerais para submissão

Avaliação da necessidade de apresentação de estudos de avaliação de segurança/qualificação

Quando protocolar aditamento para avaliação de segurança de impurezas pela Gesef?



Impurezas no IFA ou produto acabado com critério de aceitação acima dos limites de qualificação previstos no guias ICH Q3A/B ou RDC nº 964/2025, com estratégia de qualificação conforme incisos I, IV ou VI do art. 19 dessa norma



Impurezas que requeiram avaliação em relação ao seu potencial mutagênico, conforme Guia ICH M7



Impurezas/produtos de degradação potencialmente tóxicos, mesmo que abaixo do limite de qualificação, requerendo avaliação de aspectos de segurança



Solventes residuais ou impurezas elementares com limites **não** previstos nos guias Q3C, Q3D, requerendo avaliação de segurança

Em quais situações **não** deve ser protocolado aditamento para avaliação pela Gesef?



Apresentação de estudos de degradação forçada e de validação de métodos analíticos: Não são objeto de avaliação pela Gesef



Qualificação por comparação com o perfil de impurezas de outros medicamentos já registrados (Inciso V do art. 19 da RDC nº 964/2025): Avaliada pela QMED



Limite de acordo com monografia farmacopeica (Inciso II do art. 19 da RDC nº 964/2025): Dispensados estudos de qualificação



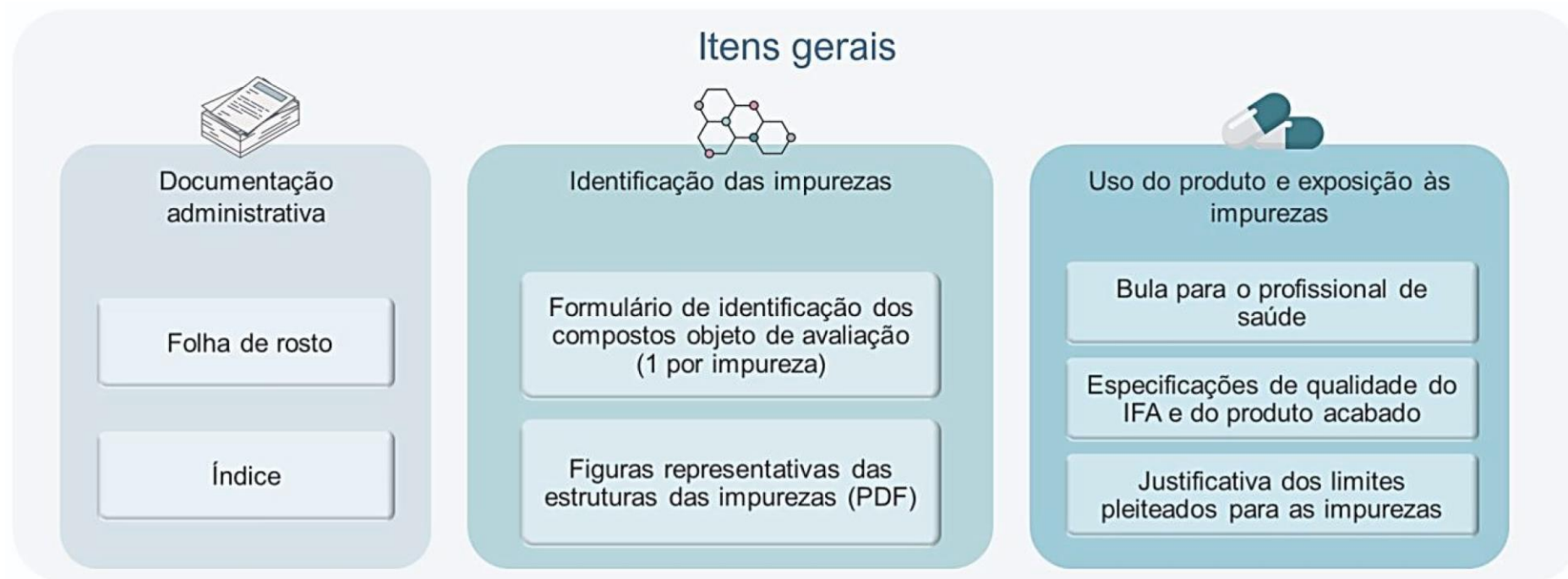
Impurezas presentes na Lista de Impurezas Qualificadas, publicada pela IN 258/2023 e suas atualizações (inciso III do art. 19 da RDC nº 964/2025): Dispensados estudos de qualificação

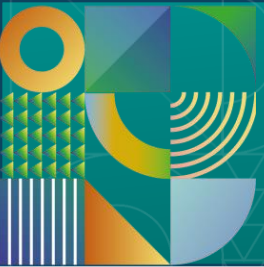
Códigos de assunto

Fonte: Guia nº 83/2025, p.9.

Código	Assunto	Aplicação
12380	Avaliação de segurança de impurezas e produtos de degradação	Estudos de qualificação de impurezas orgânicas ou produtos de degradação potencialmente presentes em medicamentos (novos, inovadores, genéricos ou similares) ou em IFA e medicamento (guias ICH Q3A e Q3B; RDC nº 964/2025).
		Avaliação de impurezas para classificação quanto à mutagenicidade (guia ICH M7), ainda que abaixo do limite de qualificação
		Avaliação de segurança de solventes residuais (guia ICH Q3C)
		Avaliação de segurança de impurezas elementares (guia ICH Q3D)
12224	CADIFA - Avaliação do limite de segurança de impurezas (guias ICH Q3A, Q3C, Q3D, M7 e suas atualizações)/ Impurities' safety limits (guidelines ICH Q3A, Q3C, Q3D, M7 and updates	Estudos de qualificação de impurezas de síntese ou produtos de degradação de IFA (guia ICH Q3A, RDC nº 359/2020)
		Impurezas identificadas na análise do DIFA, incluindo:
		Avaliação de impurezas potenciais para classificação conforme o guia ICH M7
		Avaliação de segurança de solventes residuais (guia ICH Q3C)
12194	Avaliação de limite de segurança para nitrosaminas - Empresa	Avaliação de segurança de impurezas elementares (guia ICH Q3D)
		Avaliação de limites de nitrosaminas em IFAs e medicamentos (RDC 677/2022; Guia 50/2021)
11994	Análise de segurança de impurezas – Qualidade	A avaliação de segurança de nitrosaminas está fora do escopo deste guia, devendo ser consultado o marco regulatório específico vigente.
		Utilizado pela QMED ou Coifa quando se verifica a necessidade de encaminhar documentação relacionada a aspectos de segurança de impurezas para avaliação da Gesef. Os aditamentos com esse assunto são incluídos na árvore do processo e possibilitam à Gesef apresentar suas manifestações e exarar exigência de forma direta para a solicitante.
		Uso apenas interno, não disponível para protocolo pela requerente

Documentação





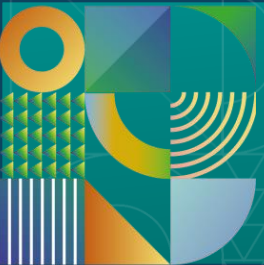
Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas



Avaliação de mutagenicidade

ICH M7



Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas

Avaliação de mutagenicidade

Objetivo: Identificar impurezas DNA-reativas capazes de causar danos diretos à estrutura do DNA, resultando em mutações que podem induzir o desenvolvimento de câncer, mesmo em baixos níveis de exposição.

Fora de escopo (ICH M7)

Impurezas de IFAs ou medicamentos indicados para câncer avançado/metastático enquadrados no ICH S9.

Impurezas relacionadas a IFA comprovadamente genotóxico em concentrações terapêuticas.

As diretrizes de avaliação não são aplicáveis a impurezas não mutagênicas e que sejam carcinogênicas por outros mecanismos, que não envolvam reatividade direta com o DNA.

■ Não aplicável a todo tratamento de câncer. Indicação avaliada conforme a bula.

Apresentar justificativa com evidências para o não enquadramento no Guia ICH M7



Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas

Avaliação de mutagenicidade: Estratégias de avaliação

Triagem inicial

Busca bibliográfica e dados disponíveis (carcinogenicidade e mutagenicidade); se insuficientes, inicia avaliação *in silico*

In silico

Dois métodos complementares: um *expert rule-based* e outro estatístico. Ambos devem atender princípios OECD

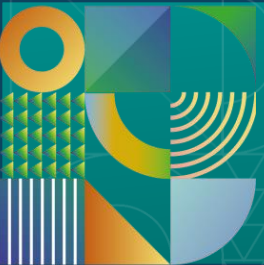
Experimental

Teste de Ames (OECD 471), ensaio de micronúcleos *in vitro* (OECD 487) e, como *follow-up*, ensaios *in vivo* validados (ex.: OECD 474, 470, 488).



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas

Avaliação de mutagenicidade: Estudos *in silico*



Baseado em Regras
(*Expert Rule-Based*)



Baseado em Estatística
(*Statistical-Based*)

Exposição < 1 mg/dia: Resultado negativo em ambos dispensa testes biológicos.

Exposição > 1 mg/dia (Uso Crônico): Requer *screening* mínimo complementar ou justificativa técnica para a sua não realização.

Importante

- Versões atualizadas de cada *software*.
- Relatório original emitido pelo *software*, na íntegra.
- Discussão crítica dos resultados, incluindo *expert review*.
- Demonstração da validação dos modelos para fins regulatórios (OECD).
- Previsões fora do domínio de aplicabilidade exigem justificativa ou dados adicionais.
- Para compostos classe 4 a avaliação do IFA também deve ser encaminhada e o alerta deve ser referente ao mesmo fragmento.

Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas

Avaliação de mutagenicidade: Estudos *in vitro*

Teste de Ames

- Conduzir conforme OECD 471
- Deve ser realizado com a impureza isolada
- Apresentar certificado de análise do artigo teste
- Resultados positivos em qualquer linhagem ou concentração exigem investigação imediata ou controle via TTC.

Micronúcleo *in vitro*

- Conduzir conforme OECD 487
- Deve ser realizado com a impureza isolada
- Apresentar certificado de análise do artigo teste
- Parte do *screening* para impurezas com exposição crônica > 1 mg/dia.

Importante

Uso de método alternativo ao OECD 471 ou a guias reconhecidos exige:

- Relatório de validação do método utilizado
- Demonstração de adequabilidade e não inferioridade em relação ao método tradicional
- Justificativa da escolha do modelo
- Demonstração da relevância dos resultados para a classificação da impureza segundo o ICH M7

Referências recomendadas para validação de métodos alternativos:

- Farmacopeia Brasileira – 7ª edição, seção 8.10 Ensaio Microbiológicos Alternativos (ANVISA, 2024)
- U.S. Pharmacopeia, capítulo (1223) Validation of Alternative Microbiological Methods (2023)

Referências para ensaios de Ames miniaturizados

- Consultar o documento da OECD “*Detailed Review Paper on the miniaturised versions of the bacterial reverse gene mutation test*” (OECD, 2022a)



Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas

Avaliação de mutagenicidade: Estudos *in vivo*

Realizado para confirmar a relevância biológica de resultado positivo *in vitro* em impurezas não controlável pelo TTC

Modelos *in vivo* validados, com diretrizes OECD estabelecidas (outros são aceitáveis em casos específicos*).

OECD 470: Ensaio *Pig-a*

- Aplicável para agentes mutagênicos diretos, resultado positivo *in vitro* sem ativação metabólica (S9)

OECD 488: Roedores transgênicos

- Aplicável a quaisquer agentes mutagênicos

OECD 474: Micronúcleos *in vivo*.

- Aplicável para agentes mutagênicos diretos, resultado positivo *in vitro* sem ativação metabólica (S9). Para agentes mutagênicos indiretos, que requeiram ativação metabólica, deve-se demonstrar exposição aos metabólitos.
- Agentes com potencial clastogênico conhecido.
- Deve ser realizado com a impureza isolada.
- Relatório do estudo com todos os itens dispostos no título “*Test Report*”, do guia 474 da OECD ou que seja estruturado conforme a referência utilizada pelos autores, no caso de utilização de outro guia.

* A nota 3 do Guia ICH M7 apresenta uma lista de modelos *in vivo* que são considerados aceitáveis nos casos específicos ali descritos.



Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas

Mutagenicidade (ICH M7): Resumo da Documentação

Itens técnicos	
Estratégia	Documentação
Avaliação de mutagenicidade	Relatório original emitido pelo <i>software</i> , na íntegra;
	Discussão crítica dos resultados, incluindo <i>expert review</i> , se aplicável;
	Demonstração da validação dos modelos para fins regulatórios (ex.: QMRF).
	Relatório original do estudo, na íntegra, conforme Guia OECD 471, acompanhado de discussão crítica dos resultados e certificado de análise do artigo teste;
	Obs: O estudo deve ser conduzido com a impureza isolada
Estudos <i>in silico</i> com dois modelos complementares (guia ICH M7)	
Estudos <i>in vitro</i> de mutagenicidade bacteriana (teste de Ames, OECD 471)	
Estudo de Ames complementado por outros estudos (guia ICH M7, nota 3)	Relatório original de cada estudo, na íntegra, conforme guia OECD correspondente;
	Justificativa da escolha dos modelos e discussão da relevância dos resultados para classificação da impureza conforme ICH M7
	Para métodos não descritos em Guias OECD ou referências oficiais: Protocolo e relatório de validação do método, incluindo comparação com método de referência OECD ou equivalente
Fármacos genotóxicos e produtos dentro do escopo do guia ICH S9	Justificativa com evidências para o não enquadramento no Guia ICH M7

Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas

Critérios de classificação de impurezas quanto à mutagenicidade e carcinogenicidade e estratégias de controle correspondentes (Guia ICH M7)

Classe	Definição	Estratégia
1	Impurezas mutagênicas com carcinogenicidade conhecida	Controlar conforme limite específico (AI)
2	Impurezas mutagênicas com potencial carcinogênico desconhecido	Controlar conforme TTC geral
3	Impurezas potencialmente mutagênicas (alertas estruturais distintos do fármaco, sem dados de experimentais de mutagenicidade)	Controlar conforme TTC geral ou conduzir estudo de mutagenicidade <i>in vitro</i> . Se: mutagênica: classe 2; não mutagênica: classe 5
4	Impurezas com alerta estrutural também presente no fármaco (ou outro composto relacionado) que tenha se demonstrado não mutagênico	Tratar como não mutagênica
5	Impureza sem alerta estrutural ou com alerta revogado por outros dados suficientes para demonstrar ausência de mutagenicidade ou carcinogenicidade	Tratar como não mutagênica

O ICH M7 permite ajustar o limite de impurezas das Classes 1 e 2/3 usando o conceito de *Less-Than-Lifetime* (LTL), extrapolando o limite de exposição por toda a vida (AI ou TTC) para exposições mais curtas, mantendo o risco dentro de um nível aceitável



Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas

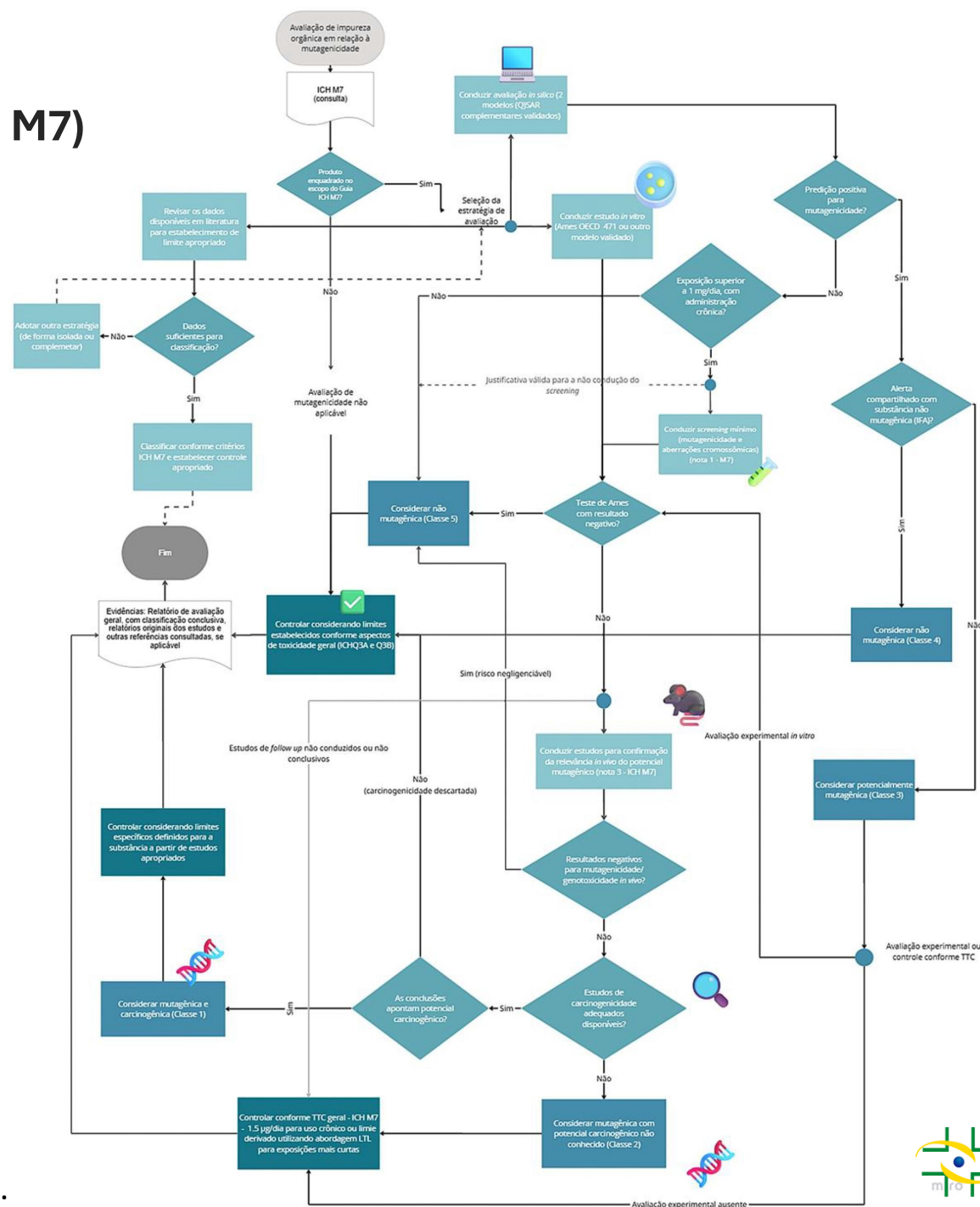
Avaliação de mutagenicidade

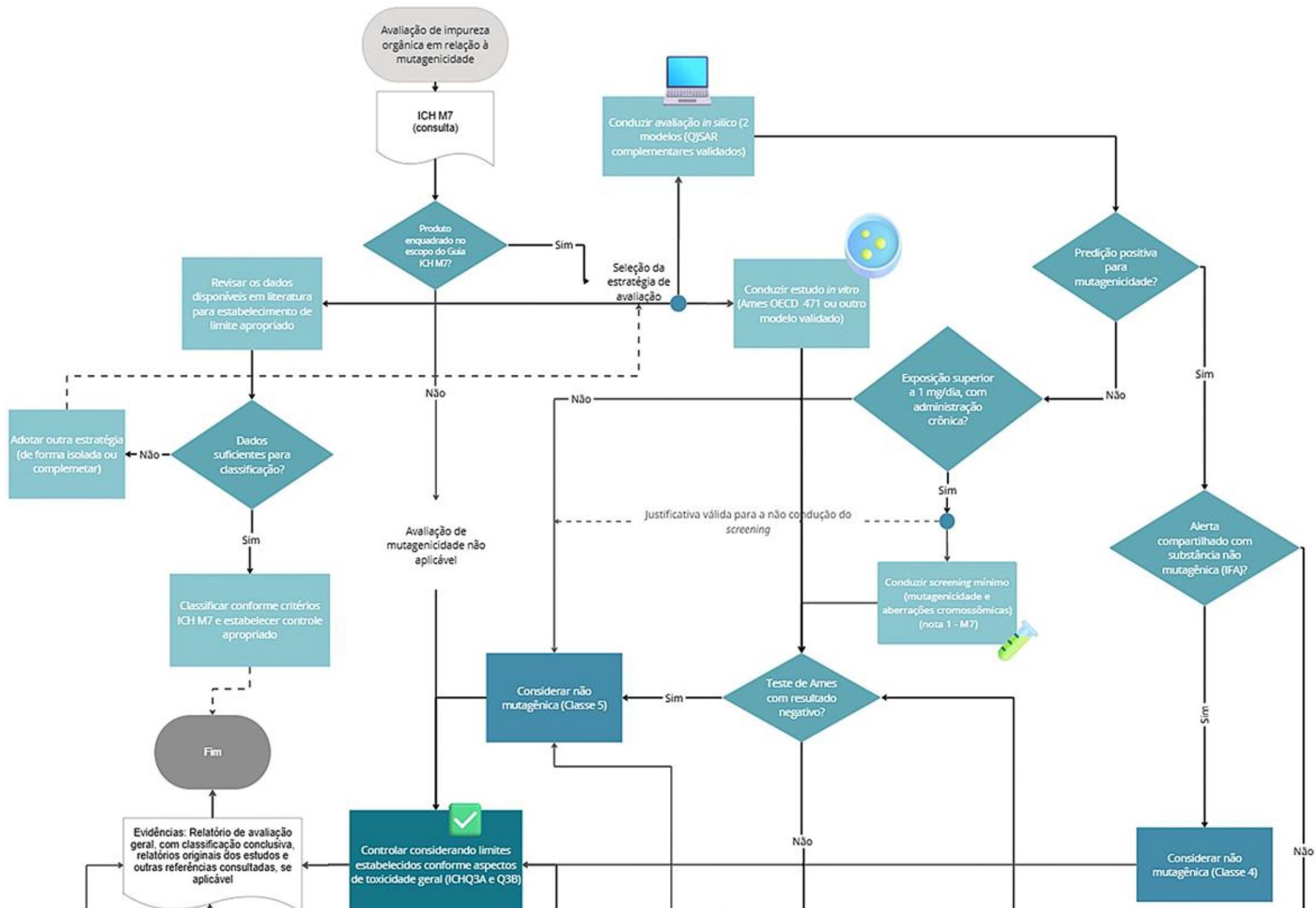
Limites gerais de exposição a impurezas mutagênicas conforme a duração do tratamento (Guia ICH M7)

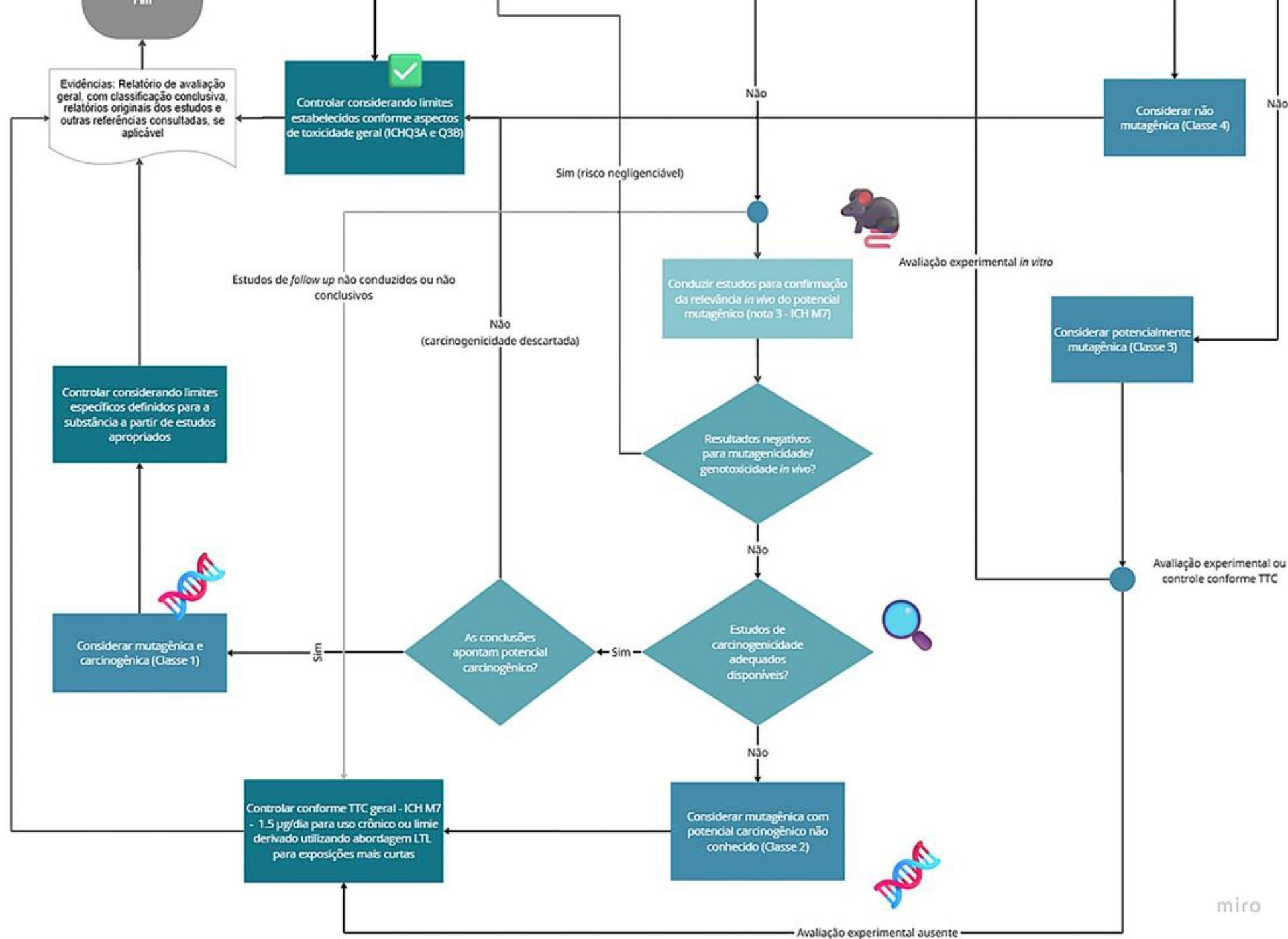
Duração prevista do tratamento	Exposição aceitável (µg/dia)
Menor ou igual a 1 mês	120
Entre 1 e 12 meses	20
Entre 1 e 10 anos	10
Maior que 10 anos	1,5

A abordagem LTL não é aplicável aos limites derivados de PDE ou outras condições para as quais não seja demonstrada uma relação linear entre a resposta e o tempo de exposição.

Avaliação de mutagenicidade (ICH M7)









Guia nº 83/2025

Qualificação de impurezas orgânicas



Avaliação de toxicidade geral

ICH Q3A/Q3B

Toxicidade geral: Documentação

Avaliação de toxicidade geral	
Estratégia	Documentação
 Caracterização como metabólito significativo	Evidências da caracterização inequívoca da impureza e do metabólito; Dados quantitativos da exposição sistêmica ao metabólito em matriz biológica, por método bioanalítico adequado; Avaliação comparativa da exposição experimental ao metabólito <i>versus</i> exposição esperada à impureza
 Estudos toxicológicos de doses repetidas	Relatórios originais completos dos estudos pivotais, acompanhados de certificados de análise dos artigos teste, demonstrando a presença da(s) impureza(s) no lote em concentração conhecida; Discussão crítica dos resultados e aplicabilidade; Racional para estimativa do limite qualificado baseado no ponto de partida (ex.: NOAEL), considerando fatores de segurança, dose máxima diária do IFA e concentração da impureza.
 Outras abordagens, incluindo avaliação toxicológica integrada e dados de literatura	Relatório de qualificação estruturado, contemplando: Contextualização; objetivos; delineamento do estudo e justificativa; resultados com discussão crítica e conclusão geral com avaliação do peso das evidências; Cópias completas das referências consultadas

Toxicidade geral: Documentação

Avaliação de toxicidade geral	
Estratégia	Documentação
 Caracterização como metabólito significativo	Evidências da caracterização inequívoca da impureza e do metabólito; Dados quantitativos da exposição sistêmica ao metabólito em matriz biológica, por método bioanalítico adequado; Avaliação comparativa da exposição experimental ao metabólito <i>versus</i> exposição esperada à impureza
 Estudos toxicológicos de doses repetidas	Relatórios originais completos dos estudos pivotais, acompanhados de certificados de análise dos artigos teste, demonstrando a presença da(s) impureza(s) no lote em concentração conhecida; Discussão crítica dos resultados e aplicabilidade; Racional para estimativa do limite qualificado baseado no ponto de partida (ex.: NOAEL), considerando fatores de segurança, dose máxima diária do IFA e concentração da impureza.
 Outras abordagens, incluindo avaliação toxicológica integrada e dados de literatura	Relatório de qualificação estruturado, contemplando: Contextualização; objetivos; delineamento do estudo e justificativa; resultados com discussão crítica e conclusão geral com avaliação do peso das evidências; Cópias completas das referências consultadas

Impureza como metabólito

Identificação inequívoca

- Impureza = metabólito
- Técnicas adequadas (Ex: RMN; MS/MS)
- Se houver isomerismo, considerar criticamente

Demonstração da exposição sistêmica *in vivo*

- Humanos ou animais* (correlacionar a parâmetro toxicológico – ex. NOAEL)
- Matriz: Preferencialmente soro ou plasma (circulação sistêmica)
- Parâmetro apropriado (ex: AUC, Cmax)

Confirmação de que o nível de exposição > limite pleiteado

- Fármaco radiomarcado: Estimativa % em relação à dose
- Exposição (ex: AUC) relativa estimada frente à totalidade dos compostos relacionados ao fármaco
- Abordagem de Weidolf et al. (2020)

Impureza como metabólito



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Commentary

Qualification of impurities based on metabolite data[☆]

Lars Weidolf^{a,*}, Thomas Andersson^b, Joel P. Bercu^c, Andreas Brink^d, Susanne Glowienke^e, James Harvey^f, Martin A. Hayes^g, Pascale Jacques^h, Chuang Luⁱ, Nenad Manevski^j, Wolfgang Muster^d, Raphael Nudelman^k, Ron Ogilvie^l, Jenny Ottosson^m, Andrew Teasdaleⁿ, Bruce Trela^o



Table 2

Assessment of observed metabolite and theoretical impurity concentrations for the N-despropyl metabolite of rotigotine following IV administration to Sprague Dawley rats, i.e. demonstrating metabolism contributing to levels seen in plasma. (Unpublished data).

Dose (mg/kg)	1
Average animal weight (kg)	0.271
Average dose of drug (mg)	0.271
Level of impurity in DS (%)	0.3
Average dose of impurity (mg)	0.000813
Average dose of impurity (ng)	813
Average rat ECF volume (mL) ^a	80.4
Maximum theoretical plasma concentration (MTC) of impurity (ng/mL) ^b	10.1
Maximum observed plasma concentration (MOC) of impurity/metabolite (ng/mL)	46.1
Ratio MOC/MTC	4.6

^a Davies and Morris (1993).

^b Assumes administered impurity dose is completely absorbed, only distributes in ECF, and there is no protein binding.

Table 4

Assessment of observed metabolite and theoretical impurity amounts for α -oxycodol formed from the parent drug oxycodone and excreted in urine following oral administration to human subjects, i.e. demonstrating metabolism contributing to excreted amount of metabolite/impurity.

Maximum Recommended Daily Dose (mg) ^a	100
Impurity in drug substance (%) ^b	0.2
Average dose of impurity (mg)	0.2
Average dose of impurity (μg)	200
% of dose excreted in urine	6
Maximum theoretical excreted amount (MTA) of impurity (μg)	200
Maximum observed amount excreted in urine (MOA) (μg)	6000
Ratio MOA/MTA	30

^a Data relating to oxycodone from Lalovic et al. (2006).

^b ICH Q3B (R2) states a qualification threshold for drug substance of 0.5% or 200 μg, whichever is lower, for drugs dosed at 10–100 mg TDI.

Impureza como metabólito



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Commentary

Qualification of impurities based on metabolite data[☆]

Lars Weidolf^{a,*}, Thomas Andersson^b, Joel P. Bercu^c, Andreas Brink^d, Susanne Glowienke^e, James Harvey^f, Martin A. Hayes^g, Pascale Jacques^h, Chuang Luⁱ, Nenad Manevski^j, Wolfgang Muster^d, Raphael Nudelman^k, Ron Ogilvie^l, Jenny Ottosson^m, Andrew Teasdaleⁿ, Bruce Trela^o



Table 2

Assessment of observed metabolite and theoretical impurity concentrations for the N-despropyl metabolite of rotigotine following IV administration to Sprague Dawley rats, i.e. demonstrating metabolism contributing to levels seen in plasma. (Unpublished data).

Dose (mg/kg)	1
Average animal weight (kg)	0.271
Average dose of drug (mg)	0.271
Level of impurity in DS (%)	0.3
Average dose of impurity (mg)	0.000813
Average dose of impurity (ng)	813
Average rat ECF volume (mL) ^a	80.4
Maximum theoretical plasma concentration (MTC) of impurity (ng/mL) ^b	10.1
Maximum observed plasma concentration (MOC) of impurity/metabolite (ng/mL)	46.1
Ratio MOC/MTC	4.6

^a Davies and Morris (1993).

^b Assumes administered impurity dose is completely absorbed, only distributes in ECF, and there is no protein binding.

Table 4

Assessment of observed metabolite and theoretical impurity amounts for α -oxycodol formed from the parent drug oxycodone and excreted in urine following oral administration to human subjects, i.e. demonstrating metabolism contributing to excreted amount of metabolite/impurity.

Maximum Recommended Daily Dose (mg) ^a	100
Impurity in drug substance (%) ^b	0.2
Average dose of impurity (mg)	0.2
Average dose of impurity (μg)	200
% of dose excreted in urine	6
Maximum theoretical excreted amount (MTA) of impurity (μg)	200
Maximum observed amount excreted in urine (MOA) (μg)	6000
Ratio MOA/MTA	30

^a Data relating to oxycodone from Lalovic et al. (2006).

^b ICH Q3B (R2) states a qualification threshold for drug substance of 0.5% or 200 μg, whichever is lower, for drugs dosed at 10–100 mg TDI.

Impureza como metabólito

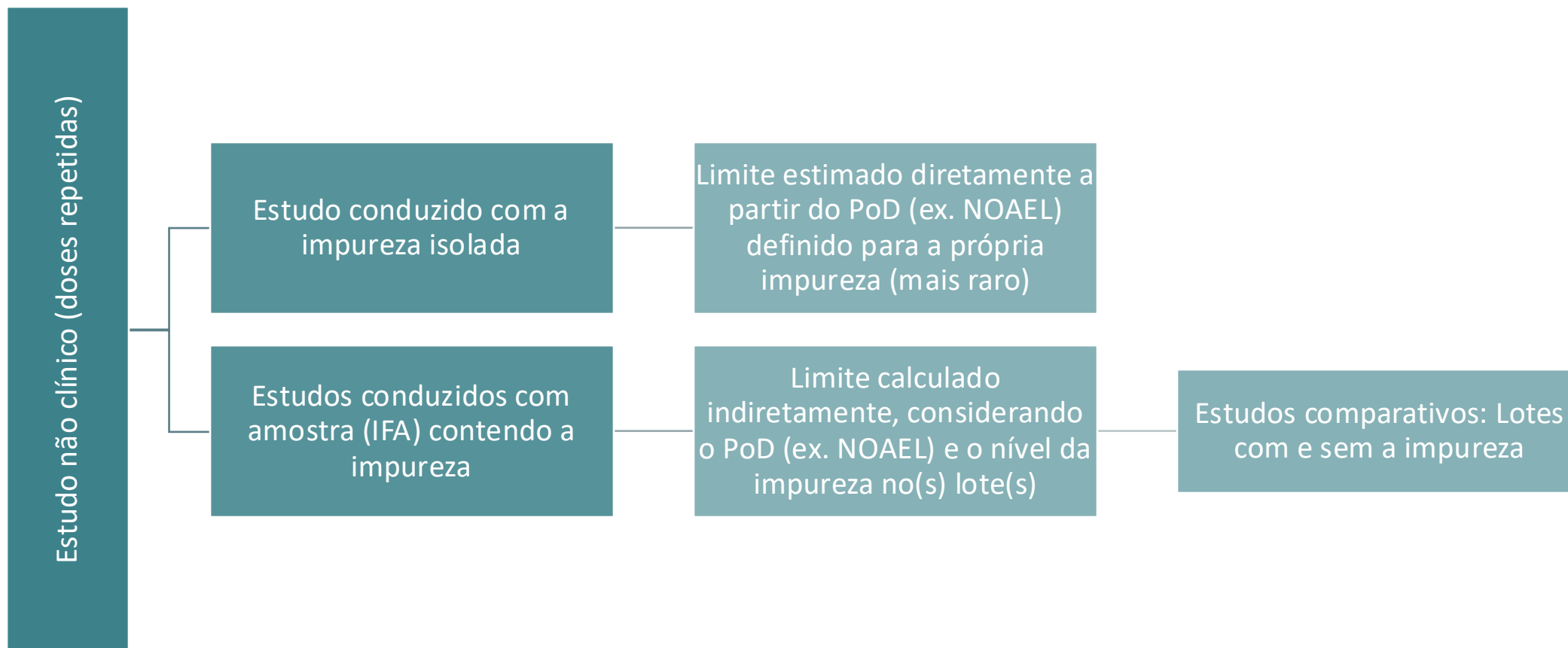
 Identificação	A correspondência estrutural entre a impureza de interesse e o metabólito deve ser demonstrada de forma inequívoca
 Determinação da exposição	Deve-se demonstrar a exposição sistêmica ao metabólito em níveis suficientes para suportar o limite pleiteado para a impureza de interesse. Para tanto, espera-se que sejam apresentados dados de estudos farmacocinéticos conduzidos em humanos ou animais (preferencialmente em espécie que seja representativa do metabolismo em humanos). Os dados devem contemplar a determinação quantitativa do fármaco e do metabólito, preferencialmente na circulação sistêmica (soro ou plasma). Determinações da excreção do metabólito de interesse na urina também pode ser consideradas, conforme o caso. Determinações realizadas em outras matrizes podem não refletir adequadamente a exposição sistêmica, devendo ser justificadas. Alguns autores recomendam que as determinações das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) das substâncias de interesse sejam estimadas após doses repetidas no estado de equilíbrio (<i>steady-state</i>), a fim de fornecer uma melhor estimativa da exposição. Outros parâmetros, como área sob a curva (AUC) das substâncias de interesse, refletindo a extensão de sua absorção, também podem ser úteis para demonstração do nível de exposição.
 Qualidade das evidências	Espera-se que seja apresentada discussão dos resultados dos estudos utilizados como referência , considerando fatores como a qualidade metodológica, coerência entre os resultados de diferentes estudos e a robustez do conjunto das evidências.
 Comparação com o nível pleiteado	Deve-se apresentar comparação crítica entre as estimativas de exposição sistêmica ao metabólito obtidas a partir dos dados experimentais e os níveis de exposição à impureza esperados a partir do uso do medicamento, considerando o limite pleiteado.

Toxicidade geral: Documentação

Avaliação de toxicidade geral	
Estratégia	Documentação
 Caracterização como metabólito significativo	Evidências da caracterização inequívoca da impureza e do metabólito; Dados quantitativos da exposição sistêmica ao metabólito em matriz biológica, por método bioanalítico adequado; Avaliação comparativa da exposição experimental ao metabólito <i>versus</i> exposição esperada à impureza
 Estudos toxicológicos de doses repetidas	Relatórios originais completos dos estudos pivotais, acompanhados de certificados de análise dos artigos teste, demonstrando a presença da(s) impureza(s) no lote em concentração conhecida; Discussão crítica dos resultados e aplicabilidade; Racional para estimativa do limite qualificado baseado no ponto de partida (ex.: NOAEL), considerando fatores de segurança, dose máxima diária do IFA e concentração da impureza.
 Outras abordagens, incluindo avaliação toxicológica integrada e dados de literatura	Relatório de qualificação estruturado, contemplando: Contextualização; objetivos; delineamento do estudo e justificativa; resultados com discussão crítica e conclusão geral com avaliação do peso das evidências; Cópias completas das referências consultadas

Estudos toxicológicos de doses repetidas

Referência: Guias ICH Q3B, ICH M3, OECD 407, 408 ou 409



Estudos toxicológicos de doses repetidas

Referência: Guias ICH Q3B, ICH M3, OECD 407, 408 ou 409

Aspectos importantes:

☐ BPL

☐ Laudo de CQ do lote utilizado

☐ Rastreamento da nomenclatura da impureza

☐ Via de administração¹

☐ Escolha da espécie²

☐ Doses e justificativas

☐ Relatório completo (ou equivalente)

☐ Duração³

☐ Número de animais/grupo/sexo

☐ Desfechos avaliados

☐ Achados e interpretação (classificação de efeitos quanto à adversidade)

☐ Estimativa de NO(A)EL

☐ Fatores de extrapolação interespécies (alometria) para estimativa dos limites qualificados

1. Desfechos críticos, conforme a via
2. Uma espécie roedora (geralmente suficiente) ou roedora + não roedora
3. Geralmente 28-90 dias (14 dias pode ser aceitável)

Estudos toxicológicos de doses repetidas

Referência: Guias ICH Q3B, ICH M3, OECD 407, 408 ou 409

Aspectos importantes:

☐ BPL

☒ Laudo de CQ do lote utilizado

☒ Rastreamento da nomenclatura da impureza

☐ Via de administração¹

☐ Escolha da espécie²

☐ Doses e justificativas

☐ Relatório completo (ou equivalente)

☐ Duração³

☐ Número de animais/grupo/sexo

☐ Desfechos avaliados

☒ Achados e interpretação (classificação de efeitos quanto à adversidade)

☒ Estimativa de NO(A)EL

☒ Fatores de extrapolação interespecies (alometria) para estimativa dos limites qualificados

1. Desfechos críticos, conforme a via
2. Uma espécie roedora (geralmente suficiente) ou roedora + não roedora
3. Geralmente 28-90 dias (14 dias pode ser aceitável)

Toxicidade geral: Documentação

Avaliação de toxicidade geral	Estratégia	Documentação
	 Caracterização como metabólito significativo	Evidências da caracterização inequívoca da impureza e do metabólito; Dados quantitativos da exposição sistêmica ao metabólito em matriz biológica, por método bioanalítico adequado; Avaliação comparativa da exposição experimental ao metabólito <i>versus</i> exposição esperada à impureza
	 Estudos toxicológicos de doses repetidas	Relatórios originais completos dos estudos pivotais, acompanhados de certificados de análise dos artigos teste, demonstrando a presença da(s) impureza(s) no lote em concentração conhecida; Discussão crítica dos resultados e aplicabilidade; Racional para estimativa do limite qualificado baseado no ponto de partida (ex.: NOAEL), considerando fatores de segurança, dose máxima diária do IFA e concentração da impureza.
	 Outras abordagens, incluindo avaliação toxicológica integrada e dados de literatura	Relatório de qualificação estruturado, contemplando: Contextualização; objetivos; delineamento do estudo e justificativa; resultados com discussão crítica e conclusão geral com avaliação do peso das evidências; Cópias completas das referências consultadas

Avaliação toxicológica integrada

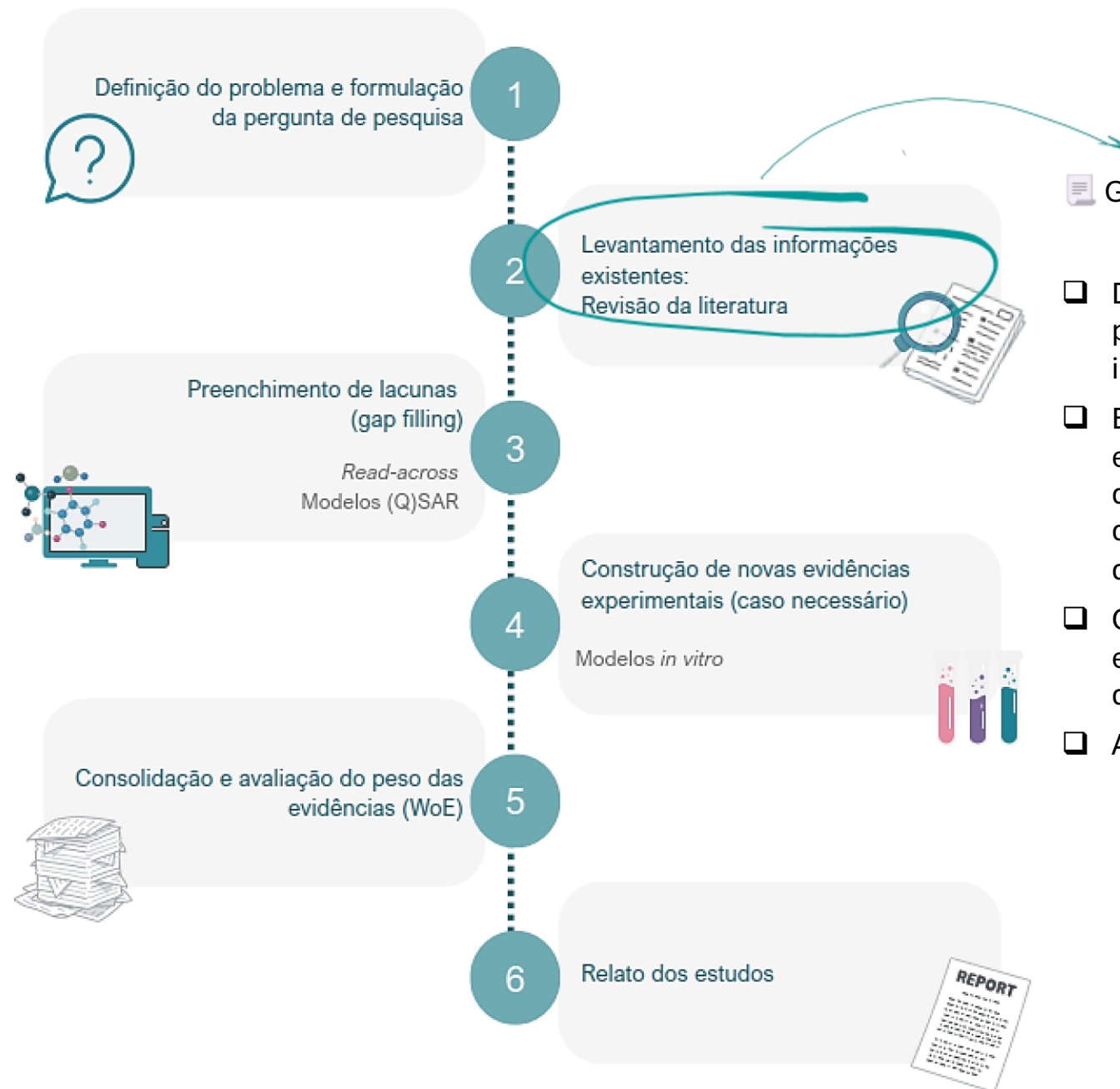
Abordagens alternativas ao uso de animais - Alinhamento aos princípios dos “3R”



Avaliação toxicológica integrada



Avaliação toxicológica integrada



Guia Anvisa nº 61/2023

- ☐ Dados toxicológicos referentes prioritariamente à impureza de interesse
- ☐ Busca estruturada, abrangente e documentada –transparência das bases de dados, definição dos critérios de busca e seleção de referências
- ☐ Qualidade metodológica dos estudos e da extrapolação dos dados ao caso concreto
- ☐ Avaliação crítica das evidências

Avaliação toxicológica integrada

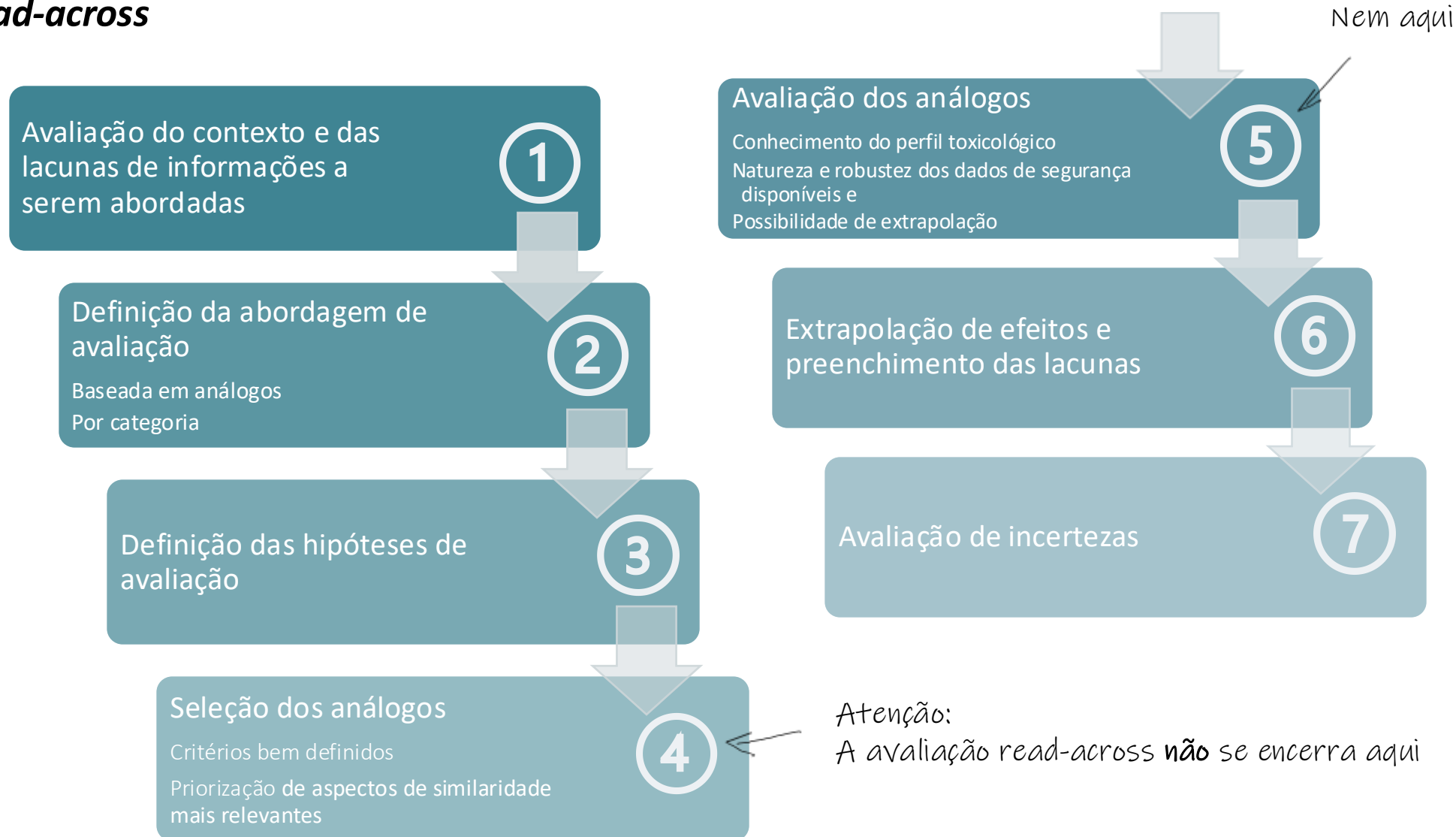


Avaliação toxicológica integrada



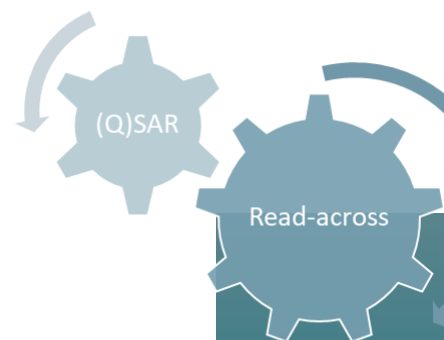
Avaliação toxicológica integrada

Read-across



Avaliação toxicológica integrada

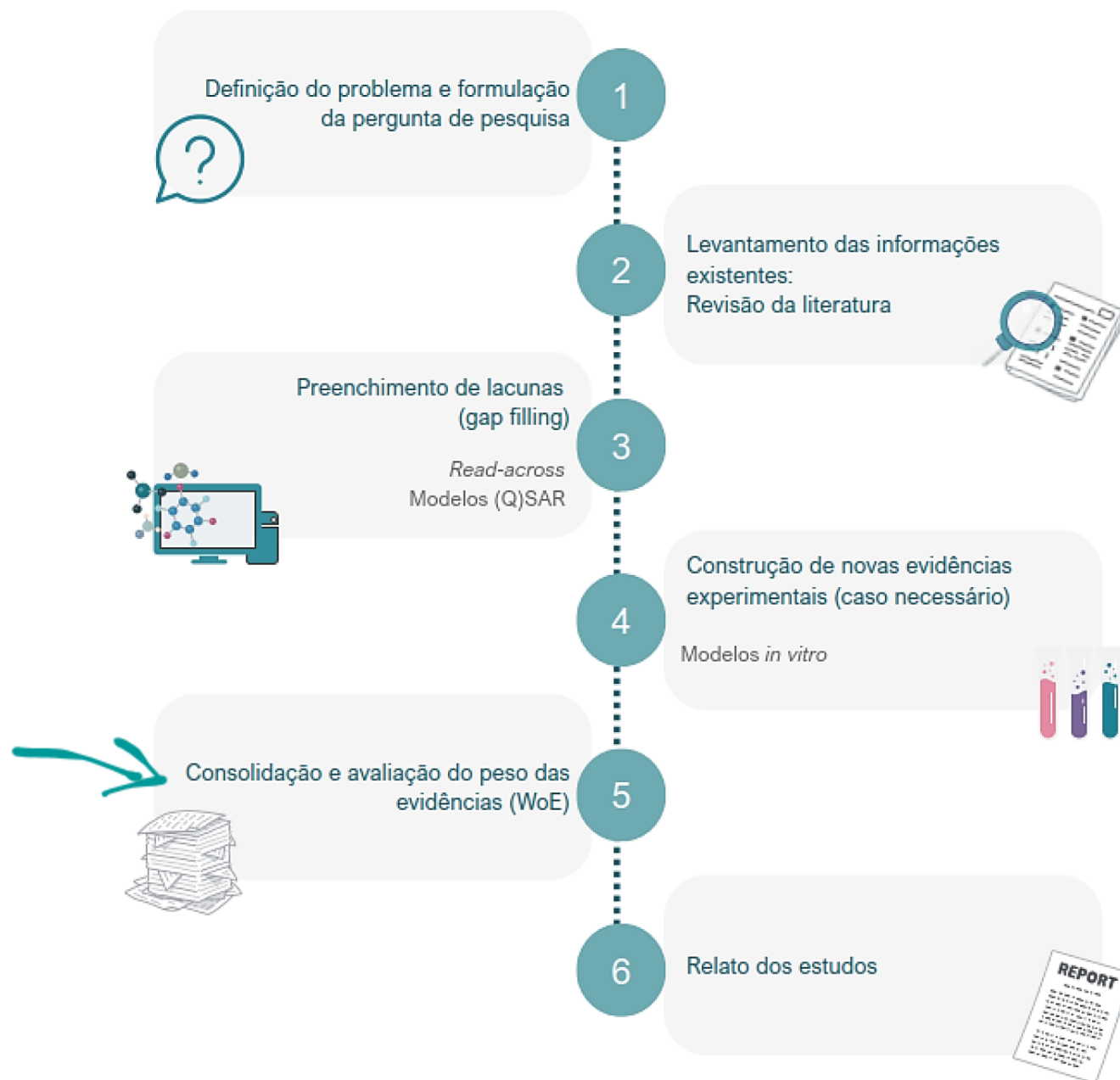
Relação estrutura-atividade - (Q)SAR



Apliação complementar à
avaliação *read-across*

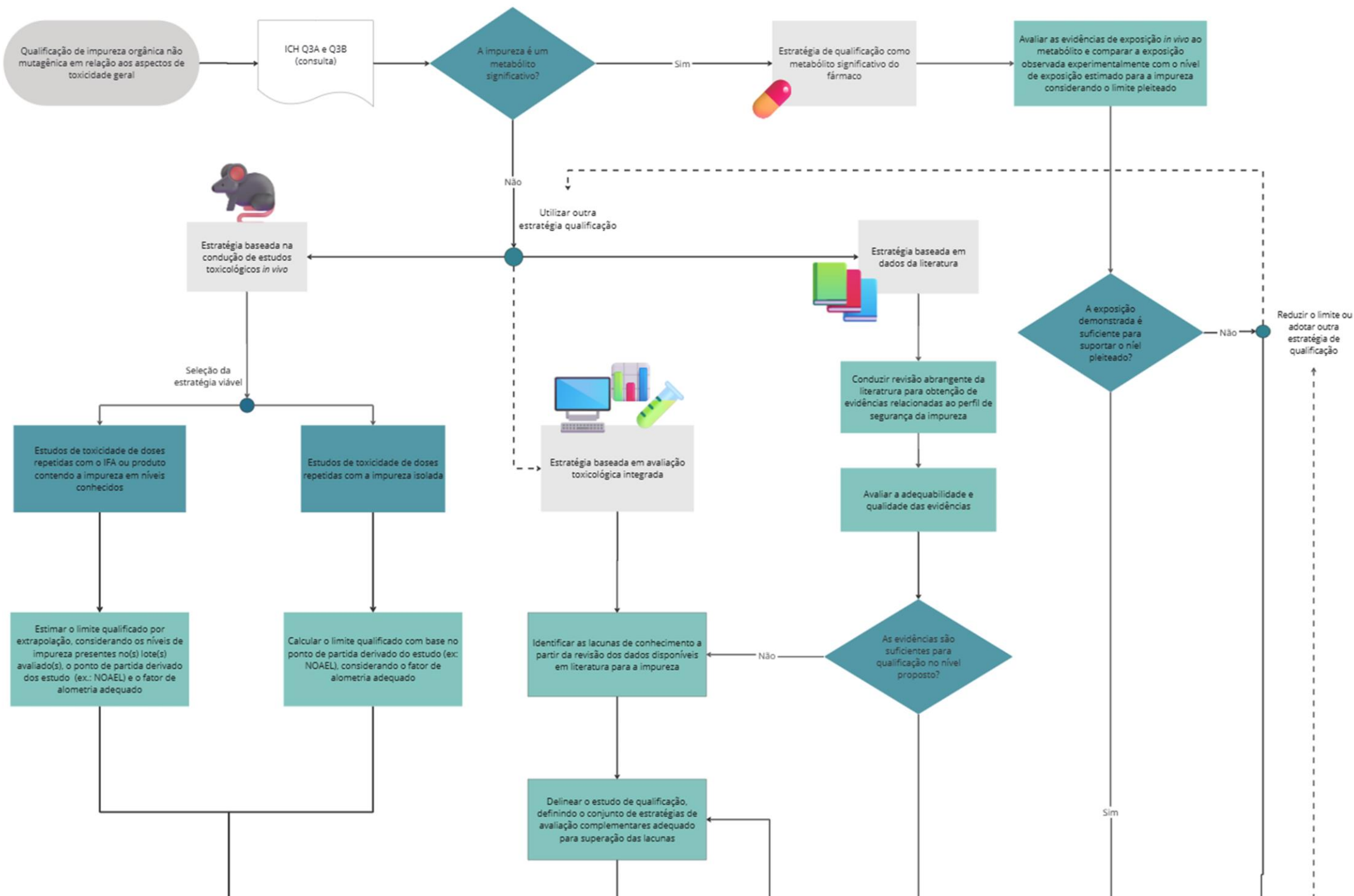
- Estimativa de propriedades da impureza de interesse
- Comparação entre impureza e análogos em relação a atividades/desfechos determinados
- Construção de hipóteses em relação a alertas relacionados a grupos estruturais presentes na impureza e que não estejam presentes no(s) análogo(s) de *read-across*
- Interpretações mecanísticas de dados experimentais

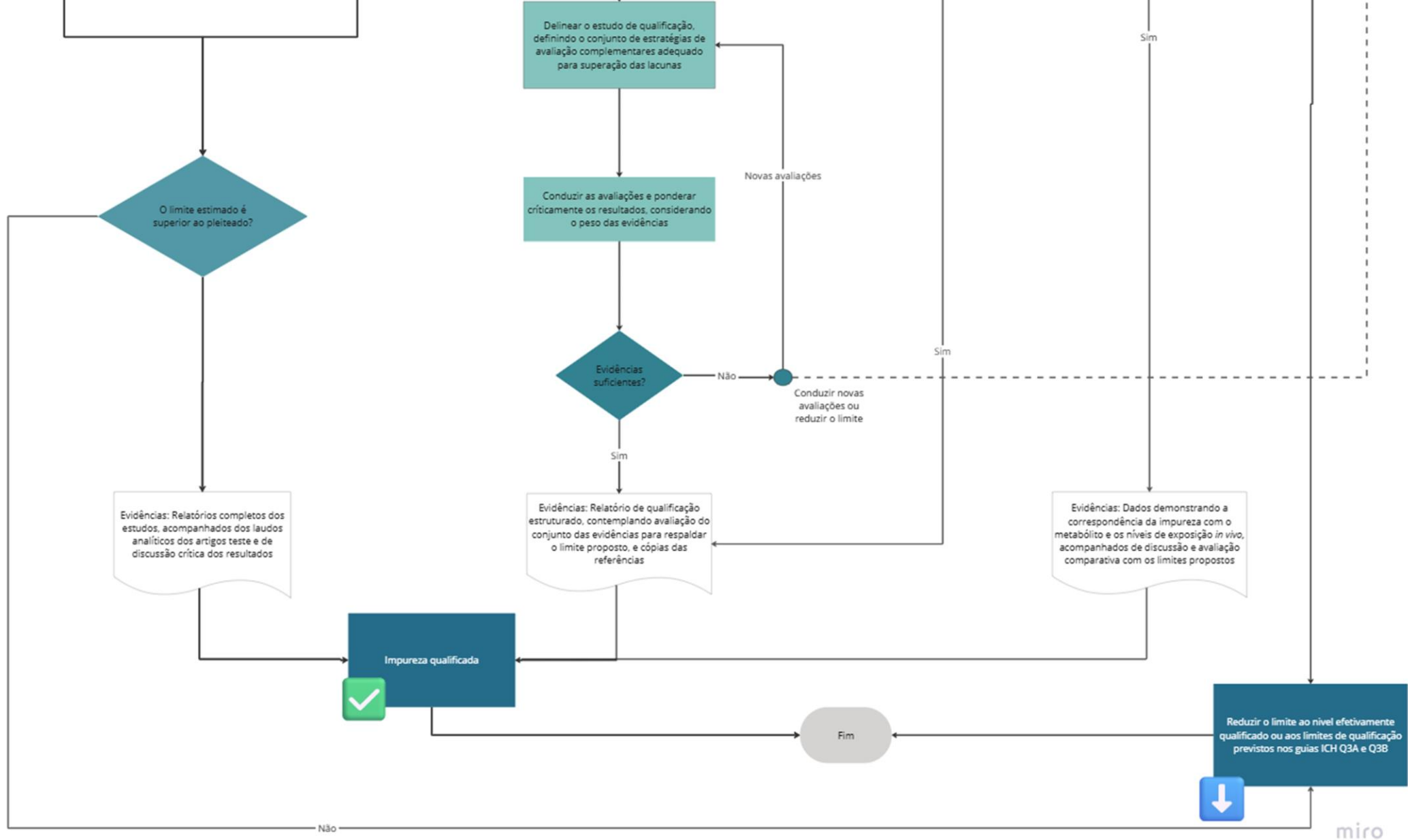
Avaliação toxicológica integrada



Avaliação toxicológica integrada







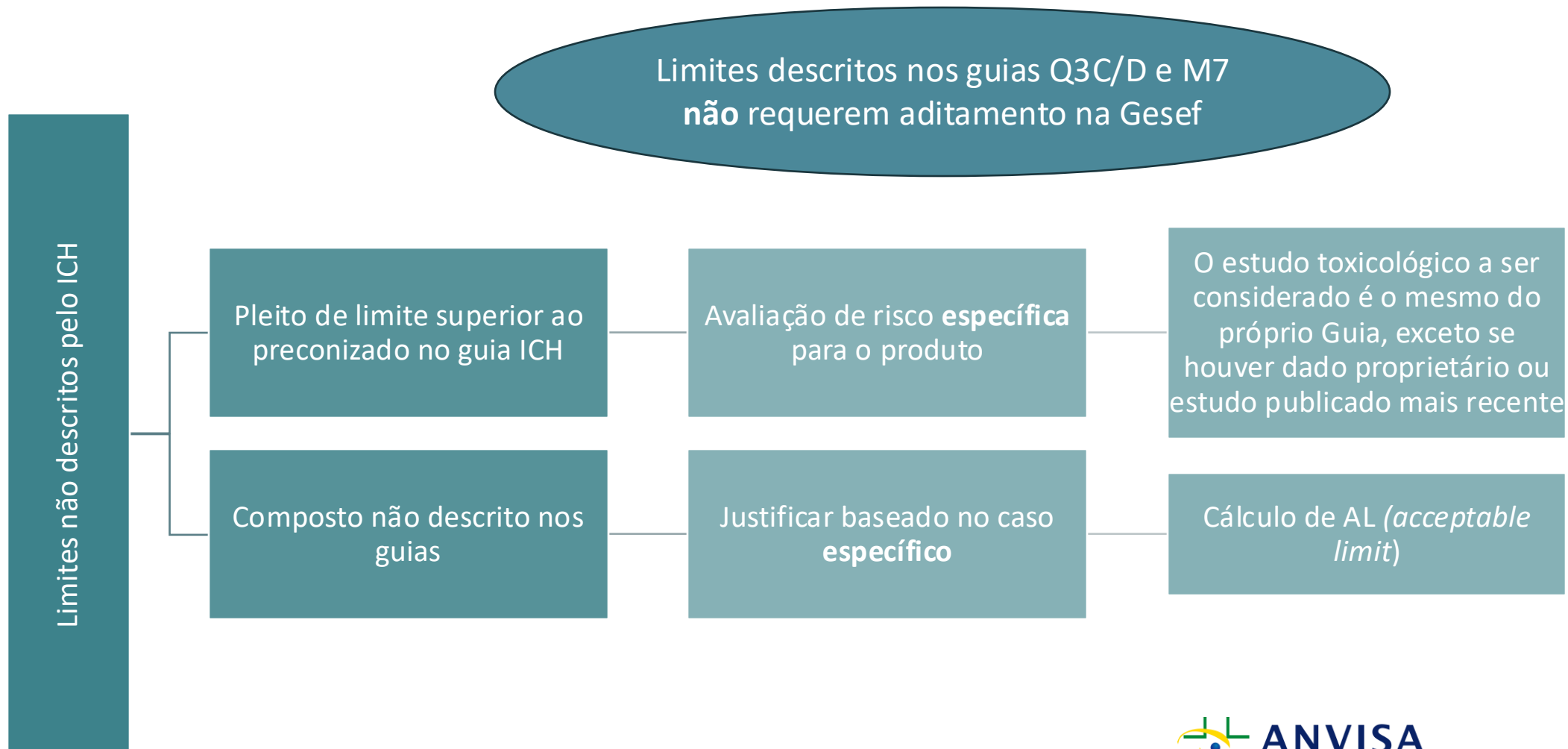


Avaliação de solventes residuais e de impurezas elementares

ICH Q3C/Q3D

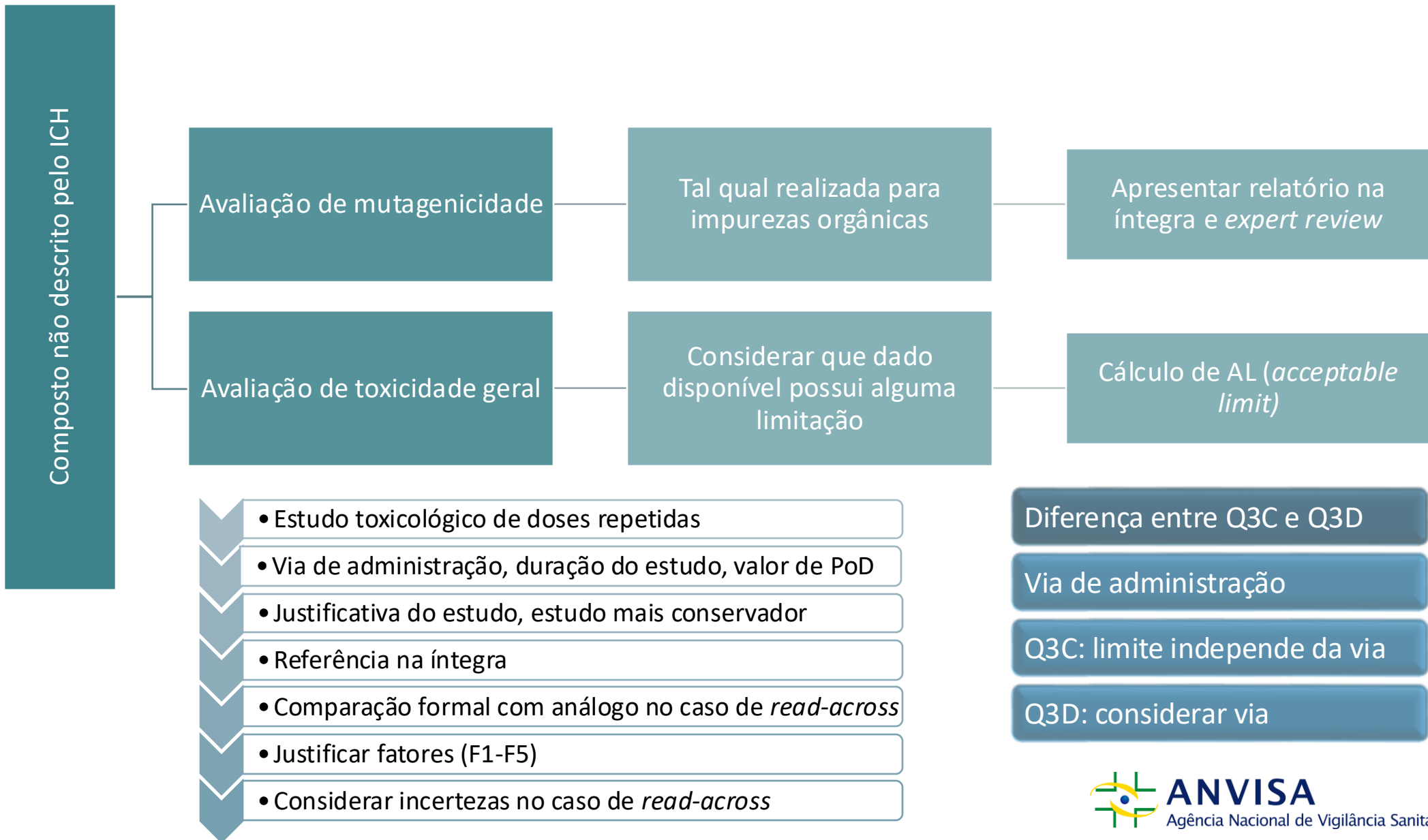
Limites de solventes residuais e impurezas elementares

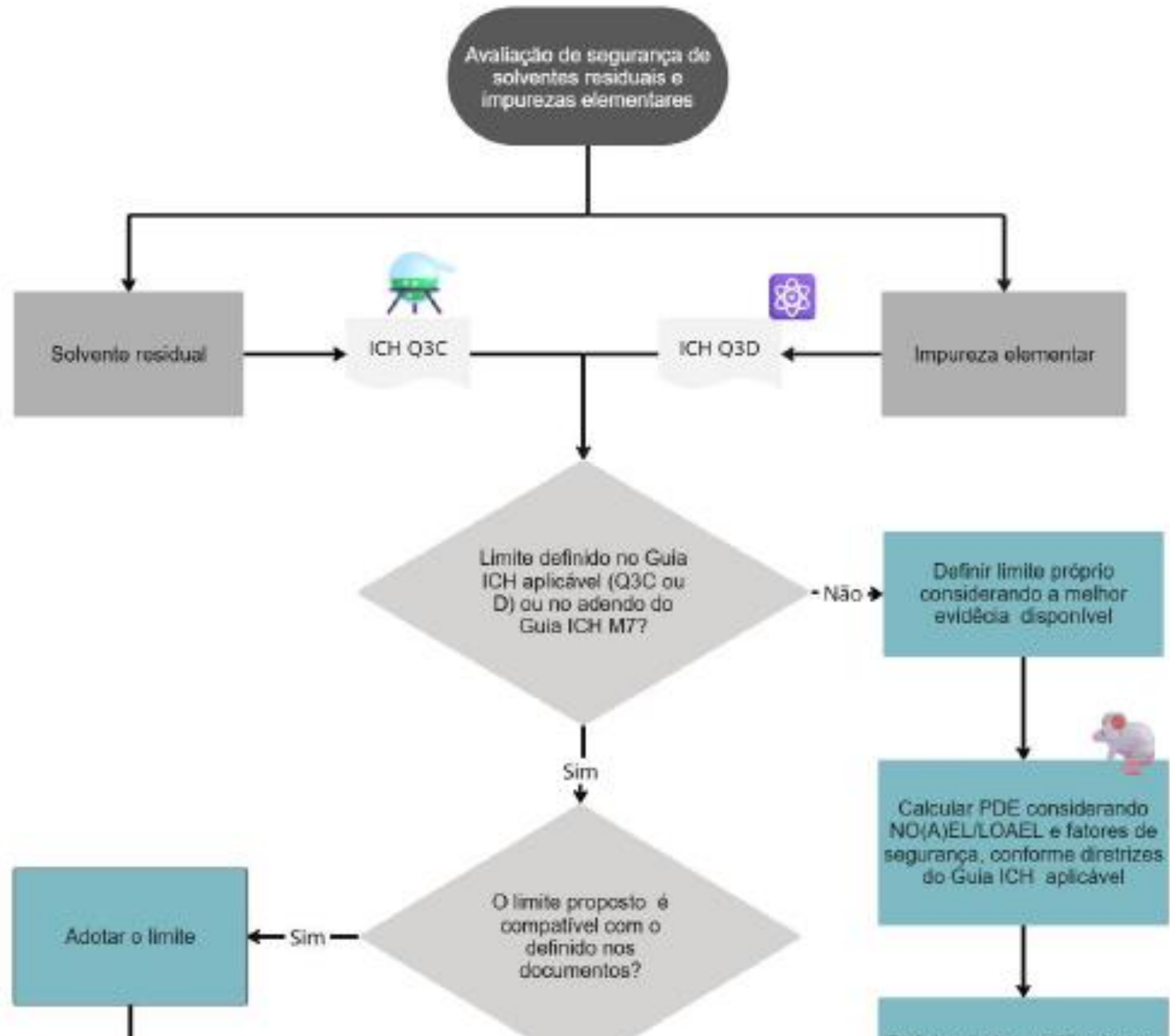
Referência: Guias ICH Q3C, ICH Q3D

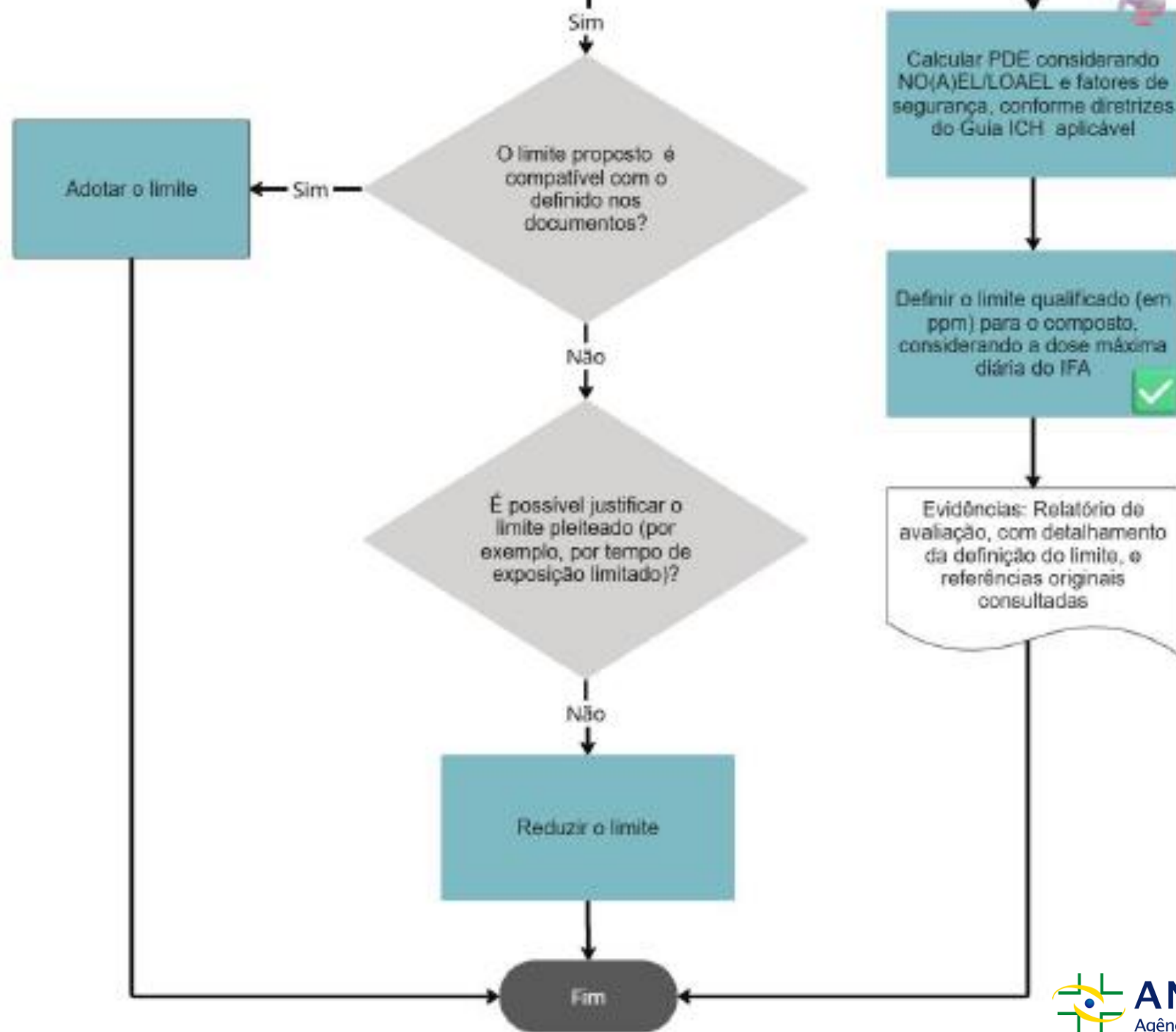


Limites não descritos nos guias

Referência: Guias ICH Q3C, ICH Q3D









Impurezas relacionadas a peptídeos

Contextualização

Referência: Guias FDA e EMA

ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin

Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

May 2021
Generics



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

4 December 2025
EMA/CHMP/CVMP/QWP/367182/2025
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)

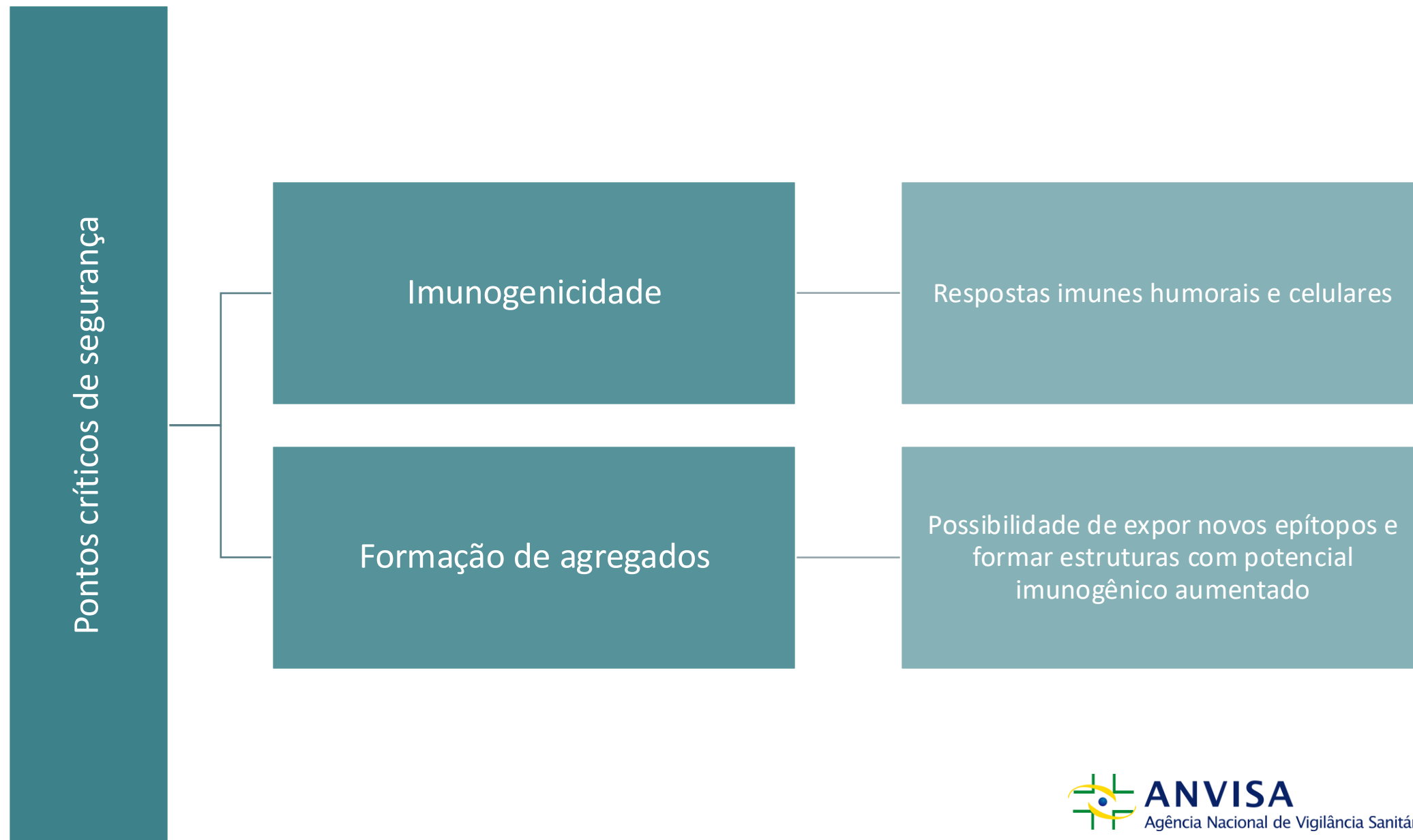
Guideline on the Development and Manufacture of Synthetic Peptides

Draft agreed by Quality Working Party	6 September 2023
Adopted by CHMP for release for consultation	12 October 2023
Adopted by CVMP for release for consultation	5 October 2023
Start of public consultation	18 October 2023
End of consultation (deadline for comments)	30 April 2024
Agreed by Quality Working Party	21 November 2025
Adopted by CHMP	1 December 2025
Adopted by CVMP	4 December 2025
Date of coming into effect	1 June 2026

Keywords	Guideline, synthetic peptide, solid phase synthesis, solution phase synthesis, fragment condensation, comparability, amino acids, solid support resin, linker, conjugation, deprotection, coupling, capping, cleavage, pooling strategy, stereoisomers, deletion sequence, truncated sequence, insertion sequence, immunogenicity, sterilisation, generics
-----------------	--

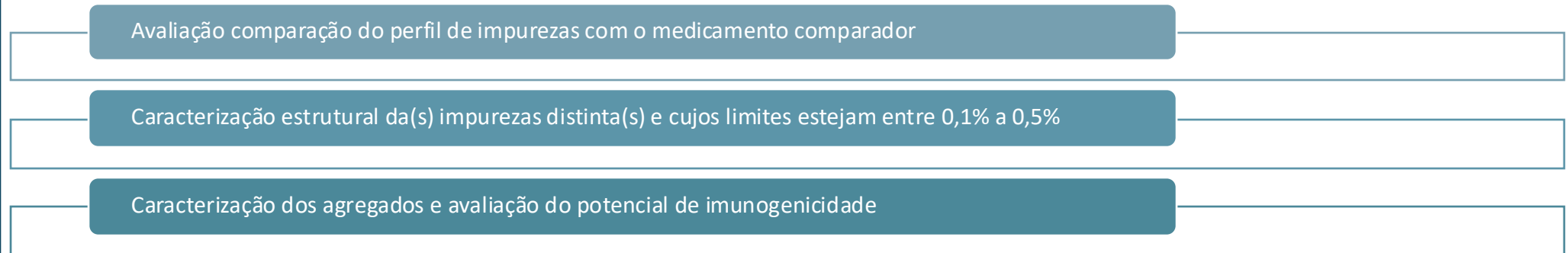
Impurezas relacionadas a peptídeos

Referência: Guias FDA, EMA, Guia 83/2025



Avaliações esperadas (para medicamentos desenvolvidos por comparabilidade)

Referência: Guias FDA, EMA, Guia 83/2025

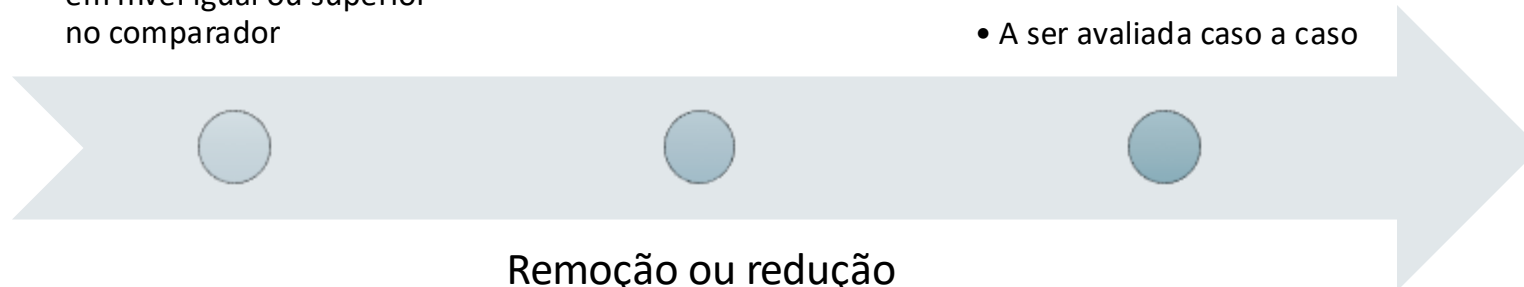


Impureza > 0,5%

- Caso não seja demonstrada presença em nível igual ou superior no comparador

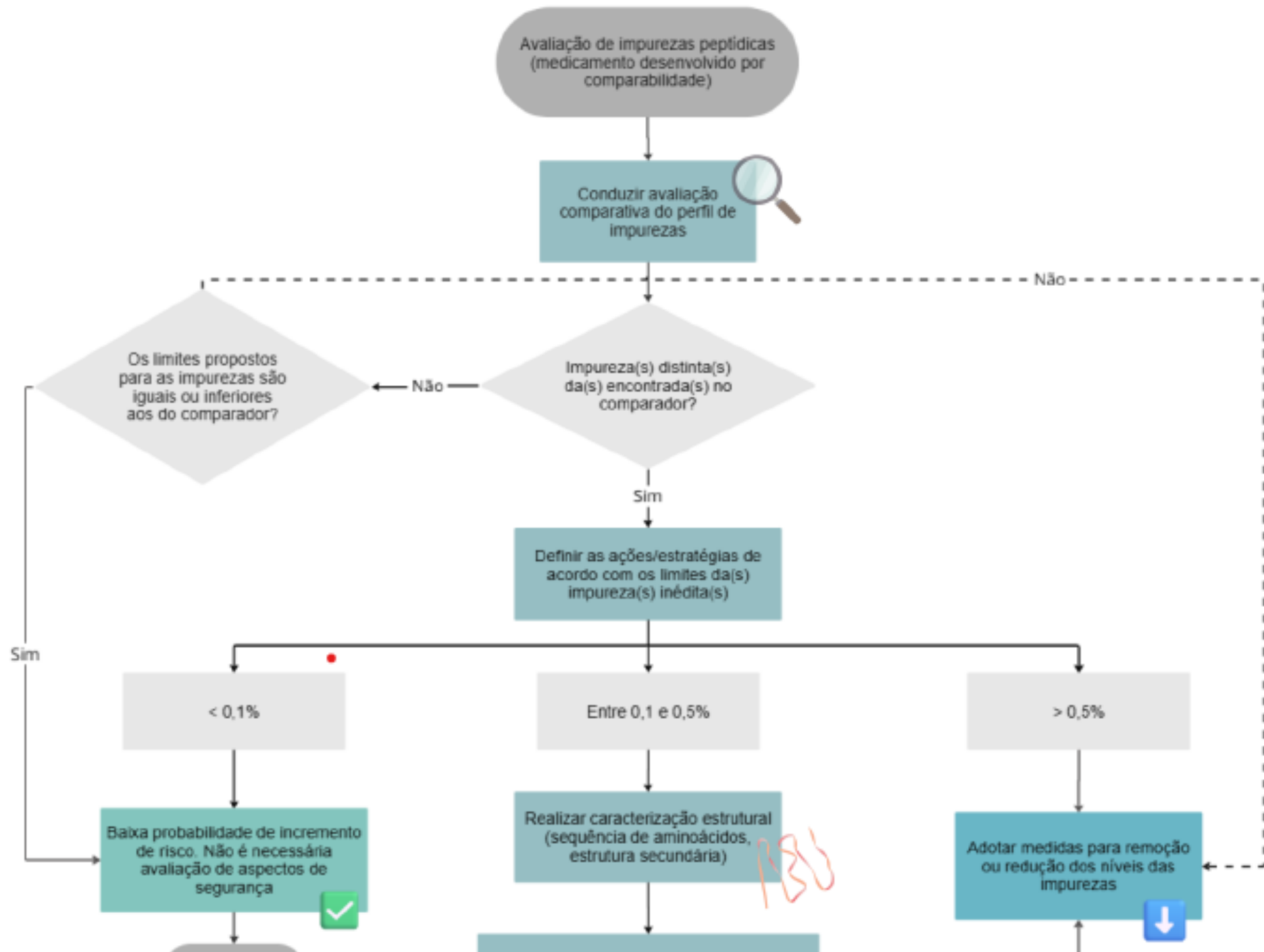
Possibilidade de adoção de via distinta para registro

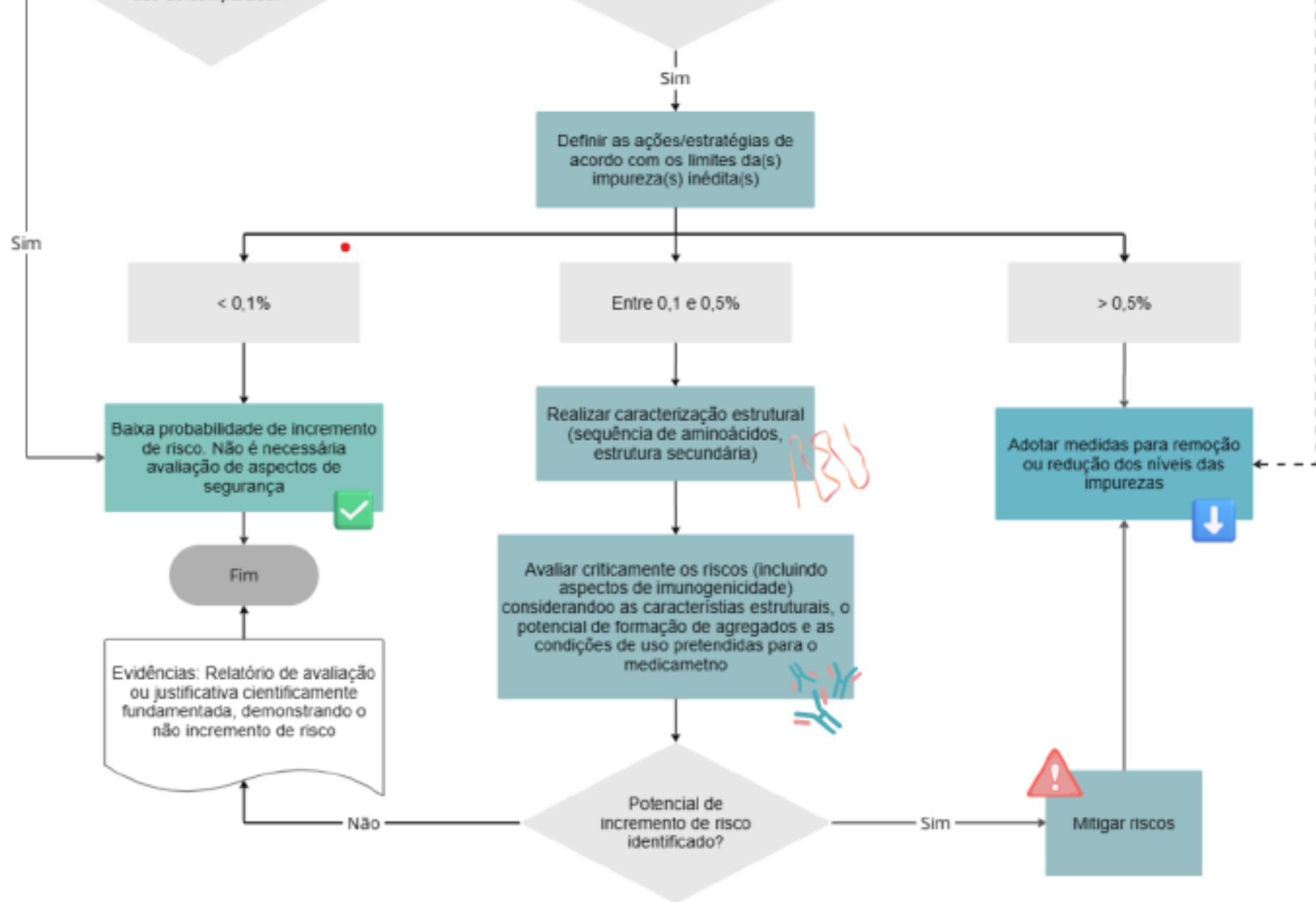
- A ser avaliada caso a caso



Remoção ou redução

- Quando não for viável







Impurezas de oligonucleotídeos

Contextualização

Referência: Guia EMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 July 2024
EMA/CHMP/CVMP/QWP/262313/202424
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)

Guideline on the Development and Manufacture of Oligonucleotides

Draft

Draft agreed by Quality Working Party	18 June 2024
Adopted by CHMP/PROM for release for consultation	15 July 2024
Adopted by CVMP for release for consultation	17 July 2024
Start of public consultation	22 July 2024
End of consultation (deadline for comments)	31 January 2025

Comments should be provided using this EUSurvey [form](#). For any technical issues, please contact the [EUSurvey Support](#).

Keywords

Guideline, oligonucleotides, solid phase synthesis, comparability, phosphoramidites, solid support resin, linker, conjugation, deprotection, coupling, capping, cleavage, pooling strategy, stereoisomers, deletion sequence, truncated sequence, insertion sequence, immunogenicity, sterilisation, generics, prior knowledge, active substance in solution, personalised medicines



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Categorias de impurezas oligonucleotídicas

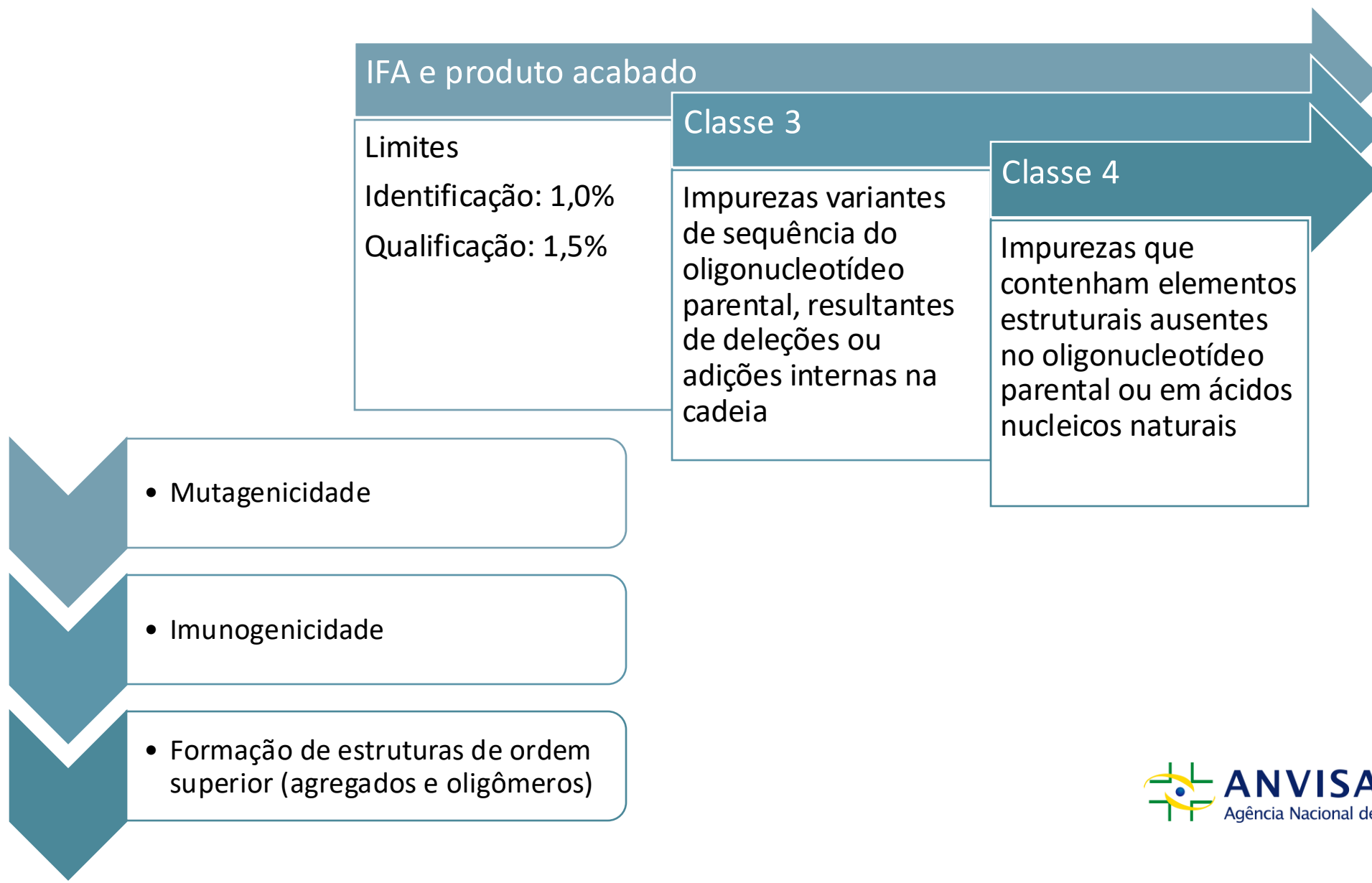
Referência: Guia EMA

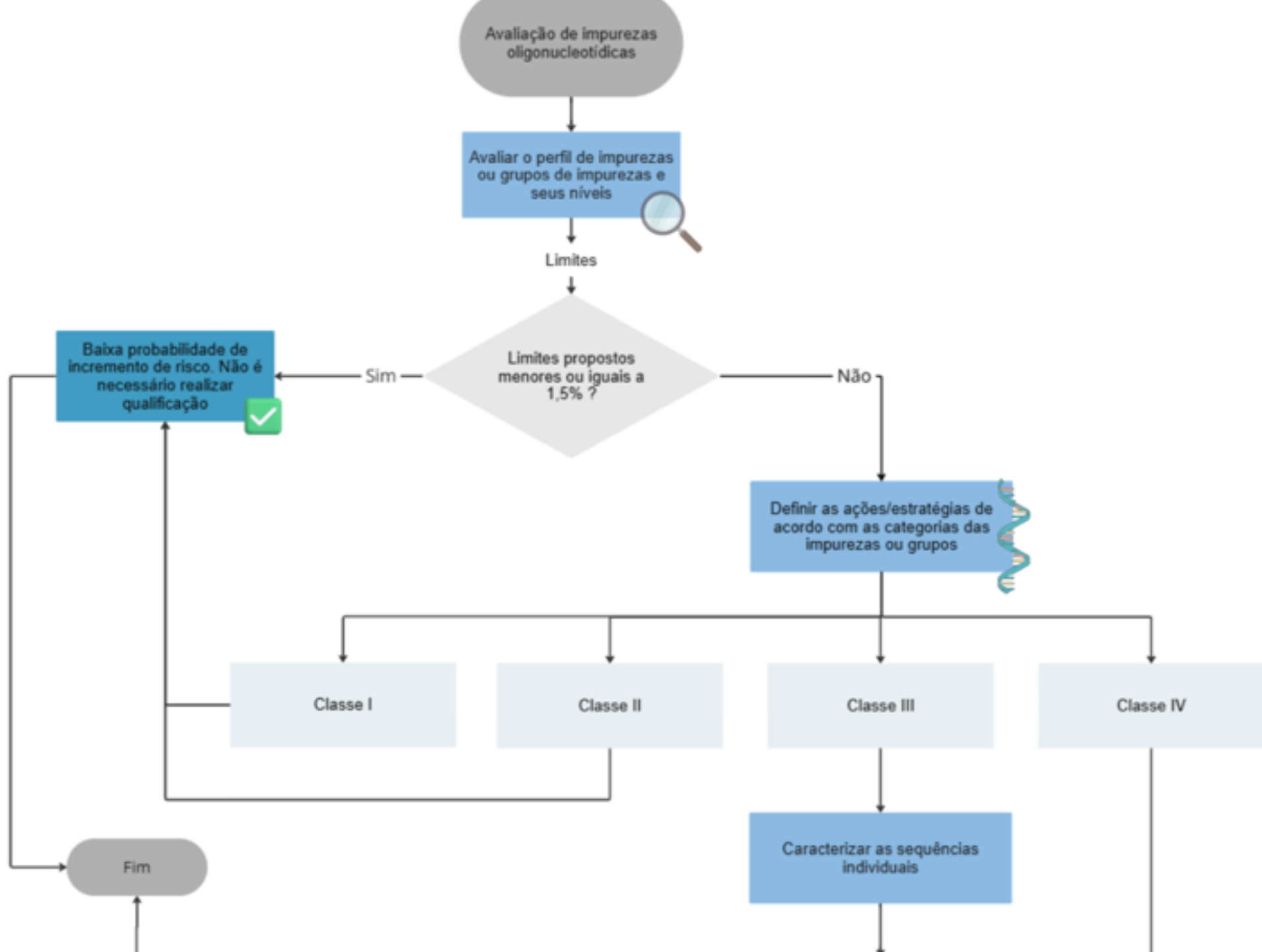
Classe	Definição	Exemplos	Risco presumido
I	Impurezas que são também metabólitos do oligonucleotídeo parental, com estrutura e sequência mantidas em relação a ele	• Impurezas com nucleotídeos ausentes nas extremidades 3' ou 5', sem modificações internas; • Fitas simples relacionadas a composto parental de fita dupla	 Menor Maior
II	Impurezas que contêm apenas elementos estruturais presentes em ácidos nucleicos naturais	• Impurezas contendo ligações fosfodiéster resultantes de modificação de ligações fosforotioato diéster do composto parental	
III	Impurezas variantes de sequência do oligonucleotídeo parental, resultantes de deleções ou adições internas na cadeia	• Impurezas contendo sequências n-1 ou n+1, resultantes de modificações internas.	
IV	Impurezas que contêm elementos estruturais ausentes no oligonucleotídeo parental ou em ácidos nucleicos naturais	• Impurezas abásicas	

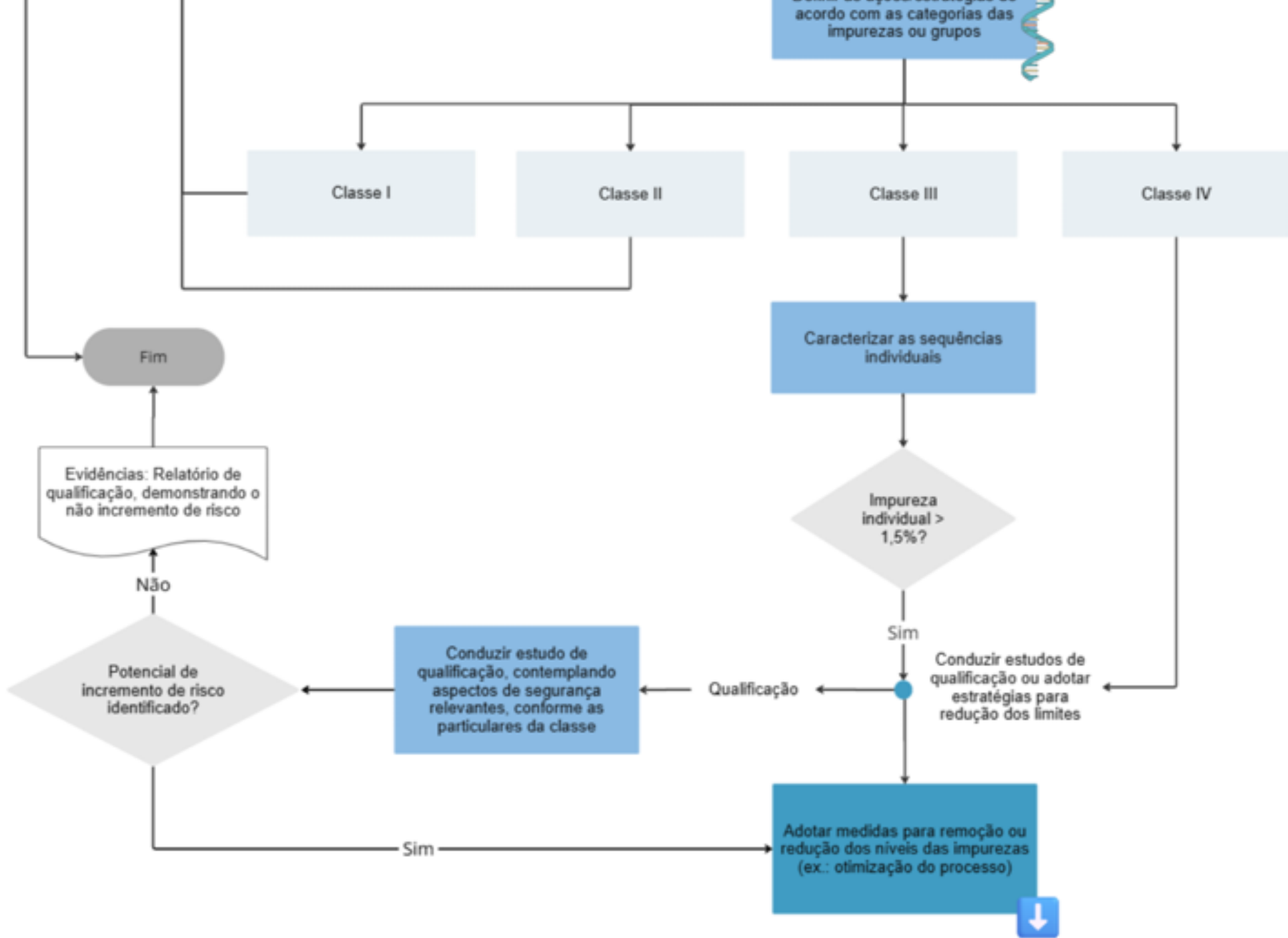
Fonte: Traduzido e adaptado a partir do guia EMA/CHMP/CVMP/QWP/262313/2024 (draft), p. 16. A coluna "risco presumido" é uma inclusão deste documento.

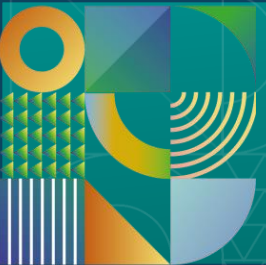
Limites e avaliações esperadas

Referência: Guia EMA









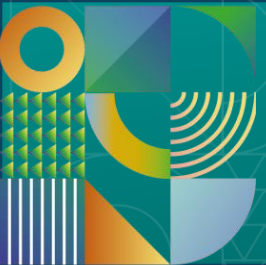
Guia nº 83/2025

Considerações finais

Guia expressa o entendimento da Anvisa, de caráter recomendatório, não normativo



Abordagens alternativas são esperadas, desde que embasadas cientificamente.



Guia nº 83/2025

Informações sobre a Consulta Pública

Guia e webinar visam a publicidade do entendimento da Anvisa acerca da qualificação de impurezas orgânicas, solventes residuais, impurezas elementares, impurezas relacionadas a peptídeos e a oligonucleotídeos em relação a aspectos de segurança.

- ✓ Melhorar a qualidade da entrada;
- ✓ Diminuir notificações de exigência;
- ✓ Manifestações em menor tempo;
- ✓ Oportunizar interações com o setor produtivo;
- ✓ Construção conjunta do conhecimento.

Texto do Guia 83/2025 está em período de consulta pública aberto até **12/06/2026**, por meio do link [Guia nº 83, de 09/12/2025 - versão 1.](#)



Obrigada!