



Impurezas e produtos de degradação:

Aspectos regulatórios

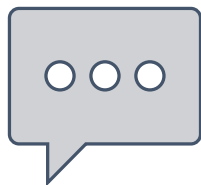
Juçara Ribeiro Franca
01/08/2022



Esta apresentação representa a opinião técnica da autora e não é um posicionamento formal e irrestrito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Conteúdo



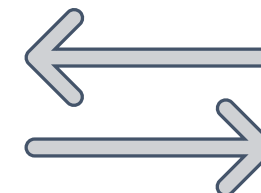
Introdução e
conceitos



Regulamentações
aplicáveis a
impurezas e
produtos de
degradação



Orientações gerais
sobre o controle
de impurezas e
produtos de
degradação



Perspectivas
regulatórias





Introdução e Conceitos



Conceitos

Impureza (**IFA**): qualquer componente de um IFA que não é a entidade química definida como o IFA (ICH Q3A(R2))

Impureza (**medicamento**): qualquer componente do medicamento que não é o IFA ou um excipiente do medicamento (ICH Q3B(R2)).



Origem das impurezas





Tipos de impurezas

➤ Impurezas orgânicas :

- Materiais de partida
- Subprodutos
- Intermediários
- Reagentes, ligantes e catalisadores
- Produtos de degradação

Impurezas de síntese



Tipos de impurezas

➤ Impurezas inorgânicas:

- Reagentes, ligantes e catalisadores
 - Metais pesados e outros resíduos metálicos
 - Sais inorgânicos
 - Outros materiais (por exemplo, auxiliares de filtração, carvão)
- } Impurezas elementares



Tipos de impurezas

➤ Outras impurezas

- Solventes residuais
- Extraíveis e lixiviáveis
- **Impurezas mutagênicas**



Regulamentações aplicáveis a impurezas e produtos de degradação



IFA

- RDC 359/2020: Adoção integral dos guias ICH
 - ICH Q3A(R2) – Impurezas orgânicas e inorgânicas
 - ICH Q3C(R6) – Solventes residuais
 - ICH Q3D(R1) – Impurezas elementares
 - ICH M7(R1) – Impurezas mutagênicas

- RDC 318/2019 – Orientações sobre estudos de degradação forçada de IFA e estudos de estabilidade em IFA



Medicamento

- RDC 53/2015: Implementação do guia ICH Q3B(R2) e orientações sobre os estudos de degradação forçada em medicamentos

- RDC 318/2019 – Estudos de estabilidade em medicamentos



Documentos auxiliares

➤ IFA

- Consolidado de normas e orientações sobre registro de Insumos Farmacêuticos Ativos
- Site COIFA: <https://coifa.anvisa.gov.br/>

➤ Medicamentos

- Guia 04/2015
- Perguntas e respostas: RDC 53/2015 e Guia 4/2015
- Perguntas e respostas: Fluxo de análise de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos



Orientações gerais sobre o controle de impurezas e produtos de degradação



Orientações gerais

➤ Análise de risco:

- A avaliação das impurezas que devem ser monitoradas no IFA e no produto acabado deve ser **sempre** respaldada em uma análise de risco bem conduzida
- Orientações sobre análise de risco estão disponíveis no Guia ICH Q9

➤ Avaliação de produtos de degradação:

- Uma avaliação adequada de produtos de degradação no IFA e no medicamento está relacionada à condução de **estudos de degradação forçada bem delineados** e ao desenvolvimento de **métodos indicativos de estabilidade** e que possibilitem o monitoramento dos produtos de degradação nos estudos de estabilidade



IFA

➤ Impurezas orgânicas

- Avaliação de impurezas de síntese potencialmente presentes no IFA final
- Controle de produtos de degradação no IFA final
- Limites estabelecidos no Q3A(R2)

➤ Impurezas inorgânicas

- Controle por testes genéricos, tais como cinzas sulfatadas e resíduos de ignição (Q3A(R2))



IFA

➤ Solventes residuais

- Análise de risco
 - Solventes usados no processo + contaminantes
- Limites estabelecidos no Q3C(R6)

➤ Impurezas elementares

- Análise de risco
 - Impurezas intencionalmente adicionadas + impurezas oriundas do processo
- Limites estabelecidos no Q3D(R1)
- **Teste de metais pesados no IFA ainda é aceito**



IFA

➤ Impurezas mutagênicas

- Análise de risco (classificação e estratégia de controle)
 - Impurezas de síntese e produtos de degradação
 - Avaliação *in silico* e *in vitro* quando necessário
- Limites estabelecidos no M7

➤ Extraíveis e lixiviáveis

- Análise de risco
 - Possibilidade de interação IFA/embalagem
- Referência: USP <1663> e <1664>



Medicamento

- Impurezas orgânicas
 - Impurezas de síntese geralmente não são controladas por testes específicos
 - Controle de produtos de degradação
 - Limites estabelecidos na RDC 53/2015
- Impurezas inorgânicas
 - Geralmente não são controladas por testes específicos



Medicamento

➤ Solventes residuais

- Análise de risco
 - Solventes oriundos do IFA e dos excipientes e usados processo
- Limites estabelecidos no Q3C(R6)

➤ Impurezas elementares

- Análise de risco
 - Impurezas oriundas do IFA, dos excipientes e do processo
- Limites estabelecidos no Q3D(R1)
- **Teste de metais pesados nas matérias-primas ainda é aceito**



Medicamento

➤ Impurezas mutagênicas

- Análise de risco (classificação e estratégia de controle)
 - avaliação *in sílico* e *in vitro* quando necessário
 - Impurezas de síntese e produtos de degradação
- Limites estabelecidos no M7

➤ Extraíveis e lixiviáveis

- Análise de risco
 - Possibilidade de interação IFA/embalagem
- Referência: USP <1663> e <1664>



Produtos de degradação

➤ Estudo de degradação forçada:

- estudo que permite a **geração de produtos de degradação** através da **exposição do insumo farmacêutico ativo e produto acabado a condições de estresse**, como por exemplo, luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/básica e oxidação, entre outras. Este estudo permite o **desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade** com especificidade e seletividade adequada, bem como fornecer informações acerca das **possíveis rotas de degradação** de um determinado produto (RDC 53/2015)

➤ Métodos analíticos indicativos de estabilidade:

- **métodos** analíticos quantitativos validados, **capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas do IFA ou medicamento**, ou que sejam capazes de **mensurar com exatidão o teor** do insumo farmacêutico ativo, **produtos de degradação** e outros componentes de interesse, sem interferência (RDC 318/2019)



Produtos de degradação

➤ Limites

- limite de notificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser reportado (ICH Q3B)
- limite de identificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada (ICH Q3B)
- limite de qualificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser qualificado (ICH Q3B)



Produtos de degradação - limites

Attachment 1: Thresholds

Maximum Daily Dose ¹	Reporting Threshold ^{2,3}	Identification Threshold ³	Qualification Threshold ³
≤ 2g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)	0.15% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower)
> 2g/day	0.03%	0.05%	0.05%

	Dose Máxima Diária 1	Limites 2
Limites de Notificação	≤1g	0,1%
	>1g	0,05%
Limites de Identificação de	<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%



Perspectivas regulatórias



Perspectivas

➤ Revisão da RDC 53/2015

- Revisão do Guia 04/2015 e do Perguntas e Respostas



LISTA DE PROJETOS REGULATÓRIOS
DA AGENDA REGULATÓRIA 2021-2023

ATUALIZAÇÃO ANUAL 2022



(Indica projetos alterados, atualizados, concluídos, incluídos ou excluídos* em Fev/22)

1. ASSUNTOS TRANSVERSAIS		
N. Projeto	Nome do Projeto Regulatório	Objetivo Estratégico relacionado ao Projeto Regulatório
8.2	Alinhamento internacional dos parâmetros para a verificação de produtos de degradação em medicamentos (Revisão da RDC 53/2015)	Objetivo 1- Promover ações que garantam e ampliem o acesso da população a medicamentos e insumos estratégicos, com qualidade, segurança, eficácia, em tempo oportuno, promovendo seu uso racional



AGENDA REGULATÓRIA



Revisão da RDC 53/2015

➤ Objetivos da revisão:

- Harmonização internacional, no que for possível
 - Conceitos, limites, requisitos já previstos em guias internacionais
- Reduzir detalhamento do texto normativo e aumentar possibilidade de justificativa
 - Valorização do conhecimento científico
- Detalhar orientações para reduzir exigências (guia)

Porém, **manter/elevar o grau de qualidade do desenvolvimento analítico e a ideia de que a empresa precisa conhecer seu produto!**



Revisão da RDC 53/2015

➤ Objetivos da norma:

- Desenvolvimento / comprovação de métodos indicativos de estabilidade (alinhamento com os requisitos do Q1, Q2 e Q14);
- Detecção de condições às quais o medicamento é particularmente sensível;
- Determinação de marcadores específicos por rota de degradação, quando possível;
- Definição dos limites de produtos de degradação (Q3B).



Revisão da RDC 53/2015

➤ Principais pontos de revisão da RDC 53/2015:

- Harmonização de conceitos
- Parte teórica do estudo de degradação forçada/ justificativas
- Condições de degradação para formas farmacêuticas sólidas;
- Parâmetros de degradação (*endpoints*);
- Balanço de massas;
- Tratamento de situações específicas (ex.: nova concentração, associação em dose fixa)
- Adequação à RDC 53/2015 x Realização de novo estudo;
- Qualificação por via comparativa.



Revisão da RDC 53/2015

➤ Principais pontos de revisão do Guia 04/2015:

- Foco em desenvolvimento científico;
- Discussão aprofundada sobre aspectos técnicos relacionados aos estudos; *endpoints*; balanço de massas;
- Esclarecimento de tópicos que são motivos frequentes de dúvida/exigência
- Exemplos de justificativas aceitáveis;
- Recomendações sobre organização de documentação para envio à Anvisa;
- Tratamento de produtos fora do escopo da RDC 53/2015.



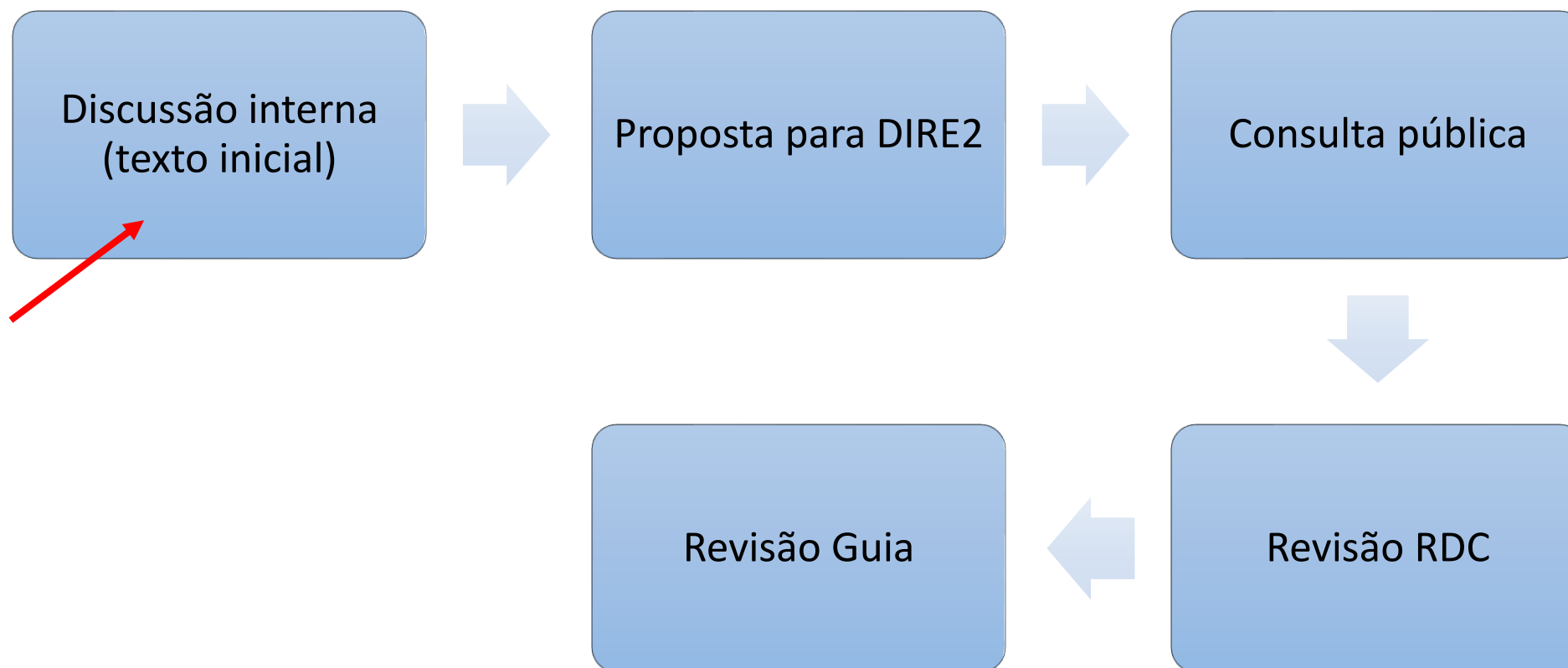
Revisão da RDC 53/2015

➤ Resultados esperados:

- Harmonização de critérios;
- Redução de divergências/questionamentos;
- Redução de exigências;
- Redução da necessidade de se repetir estudos (redução de custos);
- **Incentivo ao uso de racional científico no desenvolvimento de produtos e de métodos analíticos**



Revisão da RDC 53/2015 – próximos passos





“Because unknown degradation products could potentially be toxic or otherwise compromise the safety of the drug, it is important to have methods that detect all major degradation products. Thus, safety is the primary reason for evaluating mass balance (and to perform forced degradation studied)”
(Pharmaceutical Stress Testing)

It's all about safety!!!



Obrigada!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF

www.anvisa.gov.br
www.twitter.com/anvisa_oficial
Anvisa Atende: 0800-642-9782
ouvidoria@anvisa.gov.br



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

MINISTÉRIO DA
SAÚDE

