



PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

RDC 53/2015 e Guia 4/2015

MEDICAMENTOS

Edição 2.1

Brasília, 04 de outubro de 2017

Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-registro de Medicamentos Sintéticos

Renata Zago Diniz Fonseca

Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos

Ronaldo Lucio Ponciano Gomes

Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais

João Paulo Silverio Perfeito

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Varley Dias Sousa

1. SUMÁRIO

2. INTRODUÇÃO.....	3
3. ESCOPO	3
4. PERGUNTAS E RESPOSTAS	3
4.1. ESTUDO DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO E ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA	3
4.2. QUESTÕES PRÁTICAS QUANTO AO ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA 8	
4.3. REQUISITOS QUANTO A ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS DE ANÁLISE	11
4.4. REQUISITOS QUANTO A ESTUDOS DE ESTABILIDADE	12
4.5. SITUAÇÕES EM QUE A RDC 53/2015 NÃO É APLICÁVEL	13
4.6. PROCEDIMENTOS PARA NOTIFICAÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E QUALIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO	20
4.7. PROCEDIMENTO PARA ADEQUAÇÃO DE PRODUTOS JÁ REGISTRADOS OU EM FASE DE REGISTRO.....	22
5. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	26
6. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	27

2. INTRODUÇÃO

Este documento foi elaborado pela equipe da GGMed com a finalidade de prestar esclarecimentos quanto às perguntas mais frequentes relacionadas à RDC 53/2015 e ao Guia 4/2015.

3. ESCOPO

Este documento deve ser entendido no âmbito da GGMed, mais especificamente no âmbito dos medicamentos que estão sujeitos à RDC 53/2015, a menos que outro escopo esteja claramente descrito no contexto da pergunta.

4. PERGUNTAS E RESPOSTAS

4.1. ESTUDO DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO E ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA

4.1.1. Qual a diferença entre estudo do perfil de degradação e estudo de degradação forçada?

O estudo do perfil de degradação é a análise crítica do perfil de degradação do medicamento, conforme disposto no Art. 6º, § 3º. Conforme Guia 4/2015:

Estudo do Perfil de Degradação: estudo composto de parte crítica e, quando necessário, parte experimental, que tem a finalidade de avaliar o perfil de degradação de determinado IFA ou medicamento, para concluir se um método é indicativo de estabilidade.

A figura 2 do guia e o seu capítulo 5 traz sugestões de como este estudo deve ser feito.

Cabe ressaltar que o estudo do perfil de degradação é uma análise crítica, que pode ou não conter a parte experimental (que é o estudo de degradação forçada).

O estudo do perfil de degradação (análise crítica) será SEMPRE necessário para cumprimento da RDC 53/2015, para todas as concentrações e para qualquer alteração pós-registro prevista no Art. 13. Este estudo pode ou não conter o estudo de degradação forçada (parte experimental), conforme critérios e racionais definidos no guia.

4.1.2. O que é perfil de degradação e por que a norma e o guia trazem definições diferentes de perfil de degradação?

A definição exposta no guia é mais abrangente que a exposta na norma.

O perfil de degradação é, de maneira simplificada, o conjunto de produtos de degradação. Este perfil de degradação pode ser de uma condição específica (por exemplo, perfil de degradação em ácido) ou no estudo de estabilidade.

No guia, procurou-se diferenciar o perfil de degradação obtido de maneira geral no estudo de estresse do perfil de degradação obtido no estudo de estabilidade, sendo que este último é o de maior interesse sanitário. É interessante que o método de análise seja desafiado com um perfil de degradação do estudo de degradação forçada, porque via de regra ele tem mais produtos em maior quantidade (e, portanto, é mais crítico) que o estudo de estabilidade.

Considere o produto hipotético. Quanto exposto à condição ácida, o produto gera os produtos de degradação A e B (portanto, o perfil de degradação ácida deste produto é

A+B). Quando exposto a condição alcalina, são gerados os produtos C e D (portanto, o perfil de degradação alcalina deste produto é C+D). Suponha que as demais condições de estresse não geram nenhum produto de degradação. Então, o perfil de degradação forçada, ou, conforme definido no guia, o perfil de degradação “potencial” deste produto é A+B+C+D. É necessário que o método de análise se demonstre seletivo e capaz de detectar os produtos A, B, C e D. Após desenvolvimento e validação deste método, suponha que no estudo de estabilidade, o método (que comprovadamente detectava os produtos A, B, C e D) só detectou os produtos A e C. Neste caso, o perfil de degradação “real” do produto é A+C. Observe que o método foi desenvolvido e validado para o pior cenário possível, que seria o possível aparecimento de todos os produtos de degradação (o que não necessariamente ocorre na estabilidade). O correto estabelecimento do perfil de degradação “potencial” é fundamental para o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade, e passa não somente pela correta realização do estudo de degradação forçada, mas pela pesquisa prévia das possíveis rotas de degradação do IFA e do produto.

4.1.3. O Artigo 4º da RDC 53/2015 cria a obrigação de realizar dos estudos de degradação forçada distintos? Um conforme inciso I e outro conforme inciso II?

Este artigo não cria a obrigação de realizar o estudo no produto e depois, novamente, na formulação. Os incisos I e II não são sequenciais, mas complementares, e os termos “produto” e “formulação” foram usados como sinônimos. Assim, os objetivos do artigo são:

- 1 - Determinar que o estudo deve ser feito em UM LOTE do produto (que pode ser em escala laboratorial, piloto ou industrial); e
- 2- Determinar que o estudo deve ser feito no produto (formulação), no IFA e no placebo e, se aplicável, nos IFA associados.

4.1.4. Caso existam métodos distintos para teor e produtos de degradação, o estudo de perfil de degradação e o estudo de degradação forçada devem ser realizados com ambos os métodos?

Sim. Para uma avaliação mais completa do balanço de massas, entende-se que se deve não somente realizar o estudo de degradação forçada – EDF (quando este é necessário) com os dois métodos, mas que as mesmas amostras de degradação sejam analisadas pelos dois métodos. Caso contrário, a variável amostra pode dificultar ou até mesmo impossibilitar qualquer discussão relacionada à diferença entre resultados de teor e produtos de degradação. Recomenda-se que as amostras sejam, inicialmente, submetidas a condições de degradação em concentração e quantidade que permita uma posterior diluição para preparo conforme cada um dos métodos.

Destacamos que o teste de teor não está isento da comprovação da seletividade do método e, quando utilizado para fins de estabilidade, de que é um método indicativo de estabilidade, conforme disposto no inciso II do art. 304 da RDC 17/2010. Portanto, será necessário comprovar que o método é capaz de detectar mudanças na concentração do ativo (especificidade) exigindo em geral a condução do EDF.

4.1.5. É necessário expor também o placebo às condições de degradação forçada, mesmo quando já se tem estudos realizados com o IFA e com o produto?

Entende-se que a ausência de apresentação dos dados de degradação forçada do placebo pode dificultar a avaliação, principalmente se (1) existem picos do placebo e/ou (2) aparecem produtos de degradação na formulação que não aparecem no fármaco. Por isso, está prevista na RDC a realização dos estudos no IFA, na formulação e no placebo. É possível, no entanto, que não ocorra nenhuma das hipóteses acima, e a análise crítica neste caso possa ser feita sem os dados do placebo (mas neste caso, não seria possível desconsiderar picos atribuídos ao placebo).

4.1.6. É necessário que o estudo de degradação forçada seja realizado em paralelo com o IFA, com o produto e com o placebo, para cumprimento do Art. 4º? Ou seja, os três precisam ser analisados ao mesmo tempo?

É necessário realizar uma avaliação crítica comparando os perfis de degradação forçada do IFA, do placebo e do produto. Esta avaliação crítica não pressupõe que o estudo de degradação forçada necessariamente seja realizado em paralelo no produto, no placebo e no IFA. É possível avaliar criticamente testes feitos em momentos diferentes (por exemplo, comparar o perfil de degradação do IFA feito antes com o do medicamento feito depois), desde que utilizem os mesmos métodos e as condições de degradação estejam muito bem definidas. A avaliação se torna mais fácil quando é feita com testes realizados em paralelo, mas isto não é uma obrigação, desde que a avaliação seja completa.

4.1.7. No caso de produtos já registrados, com perfil de degradação já conhecido, é necessário realizar o estudo de degradação forçada no IFA e no placebo também?

É necessário avaliar qual o conhecimento que se tem do perfil de degradação e como é assegurado que o método é indicativo de estabilidade. O perfil de degradação do medicamento depende de diversos fatores ligados ao IFA (como perfil de impurezas) e à formulação. Ter um medicamento já registrado e com estudos de estabilidade já realizados não significa, necessariamente, que seu perfil de degradação é totalmente conhecido. Entende-se que para isso é necessário, ao menos uma vez, realizar o estudo de degradação forçada e fazer uma avaliação crítica dele (isto é, fazer o estudo do perfil de degradação). Se esse estudo nunca foi feito, não é possível comprovar que o perfil de degradação do medicamento é conhecido.

4.1.8. No caso de diferentes concentrações, é necessário que o placebo de cada concentração seja submetido à degradação forçada?

A resposta dependerá de qual a diferença entre as fórmulas, processos de produção e métodos analíticos das concentrações.

1- As concentrações têm exatamente a mesma fórmula e exatamente a mesma relação fármaco/excipientes, são produzidas pelo mesmo processo e analisadas pelo mesmo método, inclusive com a mesma concentração de trabalho: poderá ser usado o mesmo placebo no ensaio. Todos os placebos são iguais.

2- As concentrações têm, qualitativamente, as mesmas fórmulas, mas diferem na relação fármaco/excipientes, são produzidas por processos ligeiramente diferentes e/ou são analisadas por métodos quase iguais, mas com diferentes concentrações de trabalho: já que os placebos serão quantitativamente diferentes, deve ser avaliado qual

placebo utilizar, ou se é necessário utilizar mais de um placebo. Em geral, pode ser apresentado um arrazoado para se utilizar um placebo, considerado mais crítico acompanhado do racional/embasamento técnico-científico. Caso haja métodos com diferentes concentrações de trabalho, mesmo que o placebo seja o mesmo, pode ser necessário fazer amostras de placebo diferentes, pois elas terão diferentes concentrações de excipientes (isso deve ser considerado levando em conta se efetivamente aparecem picos do placebo no cromatograma).

3- As concentrações são qualitativamente diferentes ou os processos de produção são muito diferentes e/ou os métodos cromatográficos são diferentes: em geral, não será possível utilizar o mesmo placebo nesses casos; caso somente os métodos sejam diferentes, pode ser necessário que o placebo seja preparado por todos os métodos.

4.1.9. No caso de produtos com vários princípios ativos, somando-se a possibilidade de diferentes fabricantes para cada princípio ativo, se houver o requisito de estudos de degradação forçada para cada combinação possível haverá a necessidade de realização de um número excessivo, talvez impraticável, de estudos de degradação forçada para o mesmo produto. Como proceder neste caso? É possível apresentar um racional para isentar algumas das combinações?

O problema apresentado não é inédito nem foi criado pela necessidade de realização de estudos de degradação forçada. Esses tipos de produto teriam os mesmos problemas quando da realização de estudos de estabilidade e validação dos métodos analíticos, já que os diferentes perfis de impurezas de cada um dos ativos podem afetar os resultados tanto da validação quanto da estabilidade. O mesmo problema existe para o estudo de degradação forçada. Não é expectativa da Agência que, necessariamente, sejam feitos estudos de degradação forçada para todas as combinações possíveis (assim como geralmente não são feitas validações nem estudos de estabilidade). Entende-se que o racional para não realização de todos esses testes em todas as combinações possíveis já existe, ele só precisa ser adaptado para o estudo de degradação forçada também. Portanto, assim como não é possível isentar como regra que validações e estabilidades de diversas combinações de diferentes fabricantes de IFA, também não o é para estudos de degradação forçada; mas da mesma maneira é possível apresentar justificativas técnicas, com base no perfil de impurezas, para isentar a realização de diversos estudos de degradação forçada, estudos de estabilidade e validações. Essa justificativa deve estar baseada nas diferenças de perfis de impurezas e pode vir acompanhada de realização de algumas combinações apenas.

Cabe notar que fabricantes de fármaco diferentes podem apresentar diversas impurezas diferentes, não somente aquelas que também são consideradas substâncias relacionadas. Por exemplo, metais de transição em concentração de partes por bilhão (abaixo do usualmente testado) podem catalisar reações que não seriam relevantes sem eles (como reações de Fenton provocada por ferro e cobre, entre outros metais). Cabe ressaltar também que nem todos os testes são feitos com as amostras em solução. As degradações por calor e luz, por exemplo, podem ser realizadas sem dissolver o produto. Nesse caso, os solventes residuais diferentes poderiam resultar em rotas de degradação diferentes.

4.1.10. A combinação de amostras preparadas em uma associação de dose fixa pode envolver a avaliação individual de:

- Produto acabado

- Placebo;
- IFA A
- IFA B
- Branco (condições de stress aplicáveis);
- IFA A + IFA B
- IFA A + placebo?
- IFA B + placebo?

Pergunta-se da necessidade do preparo das 2 condições em vermelho, já que ambas não agregam nenhuma informação adicional ao perfil de degradação do produto, visto que todas as condições individuais se encontram mapeadas de acordo com o desenho experimental proposto. A ANVISA poderia permitir uma justificativa técnica para evitar este número excessivo de amostras.

A justificativa técnica pode ser apresentada e será avaliada com base no caso específico. Entretanto, não é possível isentar como regra a realização dos testes em destaque, porque quando eles não forem realizados, é possível que haja dificuldade na discussão das rotas de degradação. Mais especificamente, ficaria difícil avaliar se os picos de degradação apresentados no produto são oriundos da interação do IFA A com o placebo, do IFA B com o placebo ou dos três (IFA A, IFA B e placebo). Em alguns casos, esta informação pode ser importante. Nos casos em que ela não for importante, e que puder ser avaliado o perfil de degradação sem ela, cabe justificativa para a não realização dos testes em destaque.

4.1.11. É necessário realizar estudo de degradação forçada em todas as concentrações do medicamento?

O entendimento conjunto do Art. 4º e do Guia é de que:

É necessário realizar um estudo do perfil de degradação (análise crítica) para cada concentração, seja durante a adequação, seja durante a inclusão de nova concentração;

Esse estudo do perfil de degradação pode ou não envolver estudo de degradação forçada (parte experimental), dependendo do racional apresentado (ver figura 2 do guia).

Para um racional sobre quando realizar novos estudos de degradação forçada em todas as concentrações sugere-se seguir conforme abaixo:

1- As concentrações têm exatamente a mesma fórmula e exatamente a mesma relação fármaco/excipientes, são produzidas pelo mesmo processo e analisadas pelo mesmo método, inclusive com a mesma concentração de trabalho: poderá ser realizada degradação forçada de somente uma concentração.

2- As concentrações têm, qualitativamente, as mesmas fórmulas, mas diferem na relação fármaco/excipientes, são produzidas por processos ligeiramente diferentes e/ou são analisadas por métodos quase iguais, mas com diferentes concentrações de trabalho: já que as concentrações serão quantitativamente diferentes, deve ser avaliado qual concentração utilizar, ou se é necessário utilizar mais de uma concentração. Em

geral, pode ser apresentado um arrazoado para se utilizar uma concentração apenas, considerado o caso mais crítico acompanhado do racional/embasamento técnico-científico. Caso haja métodos com diferentes concentrações de trabalho, mesmo que as concentrações tenham a mesma fórmula, pode ser necessário fazer a degradação forçada em concentrações diferentes, pois elas terão diferentes.

3- As concentrações são qualitativamente diferentes, os processos de produção são muito diferentes e/ou os métodos cromatográficos são diferentes: em geral, será necessário realizar o estudo de degradação forçada com todas as concentrações, ou apresentar algum racional para que o estudo seja realizado nas concentrações consideradas “extremos”.

4.1.12. É necessário apresentar estudos de degradação forçada para todas as alterações pós-registro previstas no Art. 13?

É necessário apresentar o estudo do perfil de degradação para todas essas alterações pós-registro. O estudo de degradação forçada (parte experimental) pode ou não ser necessário, dependendo do caso e da justificativa técnica apresentada pela empresa.

4.1.13. É necessário apresentar estudo de degradação forçada para qualquer inclusão ou alteração de fabricante de IFA?

Será necessário apresentar um estudo do perfil de degradação, que pode conter a parte experimental ou uma justificativa técnica, conforme figura 2 do guia. Destacamos, por fim, que se deve comparar o processo inteiro dos dois fabricantes incluindo os catalisadores, solventes e reagentes empregados para se assegurar que não há possibilidade de modificação do perfil de impurezas e degradação.

Conforme figura 2 do guia 4/2015, sempre que houver mudança qualitativa no perfil de degradação potencial, isto é, que forem possíveis novos produtos de degradação, o estudo de degradação forçada será necessário.

4.1.14. Para as mudanças qualitativas de excipiente na composição do produto acabado, se for demonstrado, por meio de literatura científica, que este novo excipiente já é sabidamente estável, a ausência da repetição do estudo de degradação forçada pode ser justificada?

Somente esta justificativa não seria suficiente. O fato de o excipiente ser estável não isenta a necessidade de realização de um novo estudo de degradação forçada. A empresa deve avaliar se este novo excipiente pode reagir de alguma forma com os demais componentes da formulação principalmente com os IFAs.

4.2. QUESTÕES PRÁTICAS QUANTO AO ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA

4.2.15. Por que a Anvisa não determinou limites de concentrações de degradantes para o estudo, e qual concentração a empresa deve seguir?

No momento, não existe harmonização nem mesmo na literatura científica quanto às condições e quanto aos limites de exposição (os chamados *endpoints*).

Citam-se, para referência:

- O guia da Organização Mundial da Saúde (TRS 929), que traz uma tabela com condições e *endpoints*;

- Um artigo elaborado por diferentes indústrias farmacêuticas (Klick et. al, *Toward a Generic Approach for Stress Testing of Drug Substances and Drug Products*, 2005), que traz outras condições, que diferem até mesmo entre as empresas participantes;
- Diversos artigos científicos sobre desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade, que trazem diversas condições e *endpoints* diferentes.

Diante da falta de harmonização, entende-se que ainda não se tem o conhecimento necessário para afirmar que determinada condição ou determinado *endpoint* é “melhor”. Isso só poderá ser determinado no futuro, com base na experiência adquirida pelas indústrias e pela academia. Por esse motivo, a empresa deve apresentar na petição o estudo, com as referências utilizadas e a justificativa dos *endpoints* escolhidos, de forma a embasar o seu estudo.

4.2.16. É necessário que o lote utilizado no estudo de degradação forçada seja exatamente igual ao lote comercial? Inclusive quanto a tamanho, local de fabricação do medicamento e processo de produção?

O lote deve ser representativo do produto que se pretende registrar quanto a perfil de degradação. Se houver qualquer diferença em relação ao produto que se pretende registrar (tamanho, local, processo, etc.), ela deve ser discutida assim como seria se fosse feita uma alteração pós-registro deste tipo. A discussão deve esclarecer se há possibilidade de alterar qualitativamente o perfil de degradação (ou seja, se há possibilidade de formar novos produtos de degradação) com as diferenças encontradas. A empresa também deve apresentar justificativa para a não realização do teste no produto fabricado tal qual o produto comercial.

4.2.17. A empresa pode justificar o não atendimento a alguma condição do Art. 5º, mesmo em situações não previstas pelo Guia 4/2015?

A empresa pode justificar o não atendimento com base no Parágrafo único. As justificativas presentes no guia são aquelas que já foram antecipadas, mas dado o caráter sugestivo do guia, outras podem ser aceitas, se tiverem embasamento científico e se for seguida a Resolução.

4.2.18. Esclarecer se é possível justificar tecnicamente a não realização da condição por íons metálicos, visto que os produtos de degradação gerados por esta condição podem coincidir com os produtos de degradação gerados na condição oxidativa (peróxido de hidrogênio ou outro agente oxidante) para o IFA/produto acabado, ou até mesmo gerarem produtos de degradação que se afastem da realidade do produto.

A justificativa de degradação abaixo de 10% pode ser que se atingiu o *endpoint* proposto, ou ainda que mesmo sendo inferior a 10% é possível ver que a redução de teor supera o que seria esperado por uma variação analítica, ou ainda que uma degradação superior a 10% levaria a produtos de degradação secundários. A aplicabilidade da justificativa vai depender do caso específico.

4.2.19. Considerando que, para realizar o balanço de massas seja necessária a utilização de mais de uma técnica analítica como detectores *light scattering*, IR, fluorescência, etc, os quais não são possíveis de avaliar a pureza de pico (o objetivo de degradação forçada é avaliar as impurezas), a empresa deve, realmente, avaliar pureza de pico do IFA nos métodos de impurezas?

A pureza do pico principal deve ser avaliada, mesmo nos métodos de impurezas, para assegurar que não está havendo coeluição de alguma impureza com o ativo, o que acarretaria na não-detecção desta impureza. Mesmo que haja balanço de massas dentro de uma faixa aceitável, isso não exclui a possibilidade de coeluição de alguma impureza com o ativo, principalmente considerando a provável semelhança estrutural entre o produto de degradação e o ativo. Além disso, alguns métodos preveem a utilização de método por normalização de área, que considera também o pico do ativo para quantificação dos produtos de degradação. As duas avaliações (pureza de pico e balanço de massas) são complementares.

Tanto para o balanço de massas quanto para a avaliação da pureza cromatográfica, pode ser necessário, dependendo do caso, utilizar dados complementares de outras técnicas ou métodos, embora não seja expectativa da Agência que isso ocorrerá com frequência. A avaliação de pureza cromatográfica por outros meios pode ser necessária particularmente quando forem usados detectores que não dispõem da ferramenta *peak purity*.

4.2.20. A verificação de pureza é aplicável à técnica instrumental HPLC/DAD. Para outras técnicas, tais como detecção por IR ou fluorescência, em que a verificação da pureza não é aplicável, como atender ao requisito do Art. 7º inciso I?

A verificação da pureza cromatográfica quando não é possível aplicar a ferramenta *peak purity* pode ser feita por utilização de métodos ou técnicas complementares. Por exemplo, pode ser utilizado um método cromatográfico ortogonal (com seletividade completamente diferente), avaliando o número e a intensidade dos picos nos dois métodos, de forma a assegurar que não há coeluição.

4.2.21. É possível terceirizar os estudos de degradação forçada? É necessário repetir o teste de estresse no teste de seletividade/especificidade na validação do método realizado pelo fabricante do medicamento?

Não há impedimento legal para terceirização do estudo, assim como para qualquer etapa de desenvolvimento, porém é responsabilidade da empresa fabricante do medicamento obter o conhecimento e discutir acerca do produto que está sendo desenvolvido ou que faz parte do seu portfólio.

Além disso, devem ser cumpridas as normas vigentes quanto à terceirização (incluindo de análises de controle de qualidade, se aplicável) e as seguintes condições:

- 1- Os estudos realizados pelo terceiro cumpram com esta Resolução;
- 2- O mesmo método de análise seja usado pelo fabricante e pelo terceiro;

3- Os dados de validação do método e/ou adequação do sistema do terceiro e do fabricante demonstrem que não há grandes diferenças no tempo de retenção, na eficiência da coluna e em outros parâmetros que podem impactar a seletividade e o potencial indicativo de estabilidade do método.

O cumprimento do item 3 acima está condicionado à correta elaboração de testes de adequação do sistema. Por exemplo, para métodos em que a sensibilidade é crítica, inclusão de soluções de verificação da relação sinal/ruído; para métodos em que a resolução é crítica ou que tem como característica uma variação muito grande dos tempos de retenção, inclusão de soluções de verificação da resolução entre o ativo e o produto de degradação mais próximo, ou entre dois produtos de degradação muito próximos.

Lembramos, por fim, que além do estudo de degradação e a validação conduzida pelo terceiro, deverá ser demonstrada a correta transferência da metodologia analítica.

4.2.22. Para medicamento importado, com estudos de perfil de degradação já realizados pelo fabricante, é necessário repetir estes estudos pelo importador?

Não, desde que as seguintes condições sejam cumpridas:

- 1- Os estudos realizados pelo fabricante cumpram com esta Resolução;
- 2- O mesmo método de análise seja usado pelo fabricante e pelo importador;
- 3- Os dados de validação do método e/ou adequação do sistema do importador e do fabricante demonstrem que não há grandes diferenças no tempo de retenção, na eficiência da coluna e em outros parâmetros que podem impactar a seletividade e o potencial indicativo de estabilidade do método.

O cumprimento do item 3 acima está condicionado à correta elaboração de testes de adequação do sistema. Por exemplo, para métodos em que a sensibilidade é crítica, inclusão de soluções de verificação da relação sinal/ruído; para métodos em que a resolução é crítica ou que tem como característica uma variação muito grande dos tempos de retenção, inclusão de soluções de verificação da resolução entre o ativo e o produto de degradação mais próximo, ou entre dois produtos de degradação muito próximos.

4.3. REQUISITOS QUANTO A ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS DE ANÁLISE

4.3.23. Como se deve determinar as especificações de produtos de degradação para cumprimento da RDC 53/2015?

Para determinação inicial das especificações, sugere-se seguir o Art. 9º da RDC 53/2015 como base, conforme segue:

- Especificação para produtos de degradação desconhecidos: abaixo do limite de identificação;
- Especificação para produtos de degradação conhecidos (isto é, para os quais foi determinada uma estrutura química) sem alertas estruturais: abaixo do limite de qualificação;
- Especificação para produtos de degradação conhecidos (isto é, para os quais foi determinada uma estrutura química) com alertas estruturais: abaixo de limite determinado após estudo de toxicidade;

Caso já se tenha algum produto de degradação qualificado, a especificação deve ser baseada na quantidade de produto que foi utilizada no estudo de qualificação ou na literatura científica que foi utilizada como base, conforme disposto no art. 10 da RDC 53/2015.

4.3.24. Para produtos já adequados ou que se precisarão ser adequados à RDC 53/2015, como se deve proceder se os resultados de produtos de degradação em estudos de estabilidade ultrapassarem os limites de identificação ou de qualificação?

- Se for um produto registrado em condição aprovada ou de implementação imediata, notificar resultado de estabilidade fora da especificação, por meio de assunto específico, e iniciar imediatamente os estudos de identificação/qualificação, conforme o caso – os resultados do estudo e a nova especificação devem ser enviados posteriormente, em petição de alteração de especificações;
- Se for um produto ainda não registrado ou em condição ainda não aprovada, cujo registro ou pós-registro esteja aguardando análise, iniciar imediatamente os estudos de identificação/qualificação, conforme o caso, e fazer um aditamento à petição de registro/pós-registro antes do início da análise com os resultados do estudo de estabilidade e dos estudos de identificação/qualificação pertinentes. A petição será analisada considerando os estudos aditados e, se aprovada, ela o será considerando a nova especificação já considerando os estudos apresentados.

4.3.25. É obrigatória a utilização de padrão de referência para realização dos estudos de degradação?

Esta obrigação não está na RDC 53/2015, portanto, não é obrigatória a utilização de padrões de referência para a realização de estudos de degradação para cumprimento da RDC 53/2015. Porém, a empresa deve garantir que é adequado para a finalidade pretendida.

Em contrapartida, se o estudo também for utilizado para cumprimento da norma vigente de validação, isto é, for parte da avaliação de seletividade do método, deve ser cumprido o disposto na norma de validação analítica vigente quanto à utilização de padrões de referência ou substâncias químicas de referência.

4.4. REQUISITOS QUANTO A ESTUDOS DE ESTABILIDADE

4.4.26. Para um produto já registrado, no momento da adequação à RDC 53/2015 por solicitação da Anvisa, quais estudos de estabilidade precisam ser apresentados e de quantos lotes?

Os estudos a serem apresentados (acelerado, longa duração e/ou acompanhamento) serão discutidos com a empresa no caso específico, levando em consideração os motivos que levaram a Anvisa a solicitar a adequação.

Para alterações pós-registro em que seja necessário demonstrar adequação à RDC 53/2015, devem ser apresentados os estudos de estabilidade em número de lotes previstos na norma de mudanças pós-registro vigente, sendo que todos os estudos devem cumprir o disposto na RDC 53/2015.

4.4.27. A realização de um estudo de estabilidade de acompanhamento seria suficiente para cumprimento da RDC 53/2015?

Se método que é adequado à RDC 53/2015 for utilizado apenas em um estudo de acompanhamento, será considerado que não há documentação suficiente para adequação à RDC 53/2015. O estudo de acompanhamento tem tempo de análises realizados em frequência inferior à do estudo de longa duração, o que prejudica a avaliação de tendência de degradação do produto.

4.4.28. Qual estudo de estabilidade deve ser considerado para comparação dos resultados frente aos limites descritos no Art. 9º da RDC 53/2015?

De acordo com o Guia 4/2015, em princípio, o perfil de degradação de interesse sanitário é aquele obtido após a exposição do medicamento ou IFA à temperatura e umidade da estabilidade de longa duração, pelo tempo equivalente à sua vida útil.

Portanto, deve ser usado preferencialmente o estudo de longa duração e, em segundo lugar, o estudo acelerado.

Os dados do estudo acelerado são importantes pelo seu valor preditivo, quando o estudo de longa duração não estiver concluído. Além disso, nos casos em que o estudo acelerado apresentou produtos de degradação acima de algum limite e o estudo de longa duração não, porém apresentou valores limítrofes, pode ser solicitada identificação ou qualificação dependendo da análise do estudo de longa duração como um todo (isto é, da análise estatística de tendência de formação da impureza). Nos casos de concessão de prazo de validade provisório, caso sejam observados valores acima dos limites no estudo de estabilidade acelerado, a empresa pode optar por identificar e qualificar conforme os resultados obtidos ou, do contrário, o prazo de validade provisório será baseado nos dados do estudo de estabilidade de longa duração disponíveis até o momento.

4.4.29. Caso seja necessária uma mudança de método para adequação à RDC 53/2015, o método deve ser alterado imediatamente no estudo de estabilidade?

Para registro ou alterações pós-registro, a estabilidade deve estar conforme os requisitos previstos em legislação própria, não sendo aceito estudo de estabilidade conduzido com método não indicativo de estabilidade, uma vez que isso já é previsto em normas vigentes (RDC 17/2010 e RE 1/2005). O estudo de estabilidade deve ser realizado com método indicativo de estabilidade desde o início, uma vez que mudanças de método durante o estudo podem prejudicar o acompanhamento de como a qualidade do produto varia em função do tempo, um objetivo fundamental do estudo de estabilidade.

4.5. SITUAÇÕES EM QUE A RDC 53/2015 NÃO É APLICÁVEL**4.5.30. Considerando que a RDC 53/2015 não se aplica aos medicamentos utilizados nas etapas de desenvolvimento de estudo clínico, como se deve proceder para estes medicamentos, visto que a RDC 9/2015 menciona a necessidade de uso de métodos indicativos de estabilidade?**

De maneira simplificada, o cumprimento da RDC 53/2015 pode ser dividido em duas partes:

1- A parte das especificações, que envolve principalmente o cumprimento do Artigo 9º (limites de notificação, identificação, qualificação).

2- A parte do método, que envolve a realização dos estudos de degradação forçada e a análise crítica do perfil de degradação (basicamente, a comprovação de que o método é indicativo de estabilidade para produtos de degradação).

Para um produto que pretende ser registrado, é indispensável o cumprimento das duas partes, pois a ele está associada a demonstração de eficácia, segurança e qualidade fundamental ao registro.

Para um produto em investigação, que será submetido a um ensaio clínico, é necessário se ter uma confirmação em grau razoável da eficácia e segurança, para assegurar a segurança dos sujeitos de pesquisa, porém deve-se considerar que alguns atributos de qualidade ainda não estão definidos de maneira conclusiva; por isso, o cumprimento à primeira parte da RDC 53/2015 pode não ser totalmente atendido, desde que seja demonstrado que o produto pode ser administrado com segurança aos sujeitos. Entretanto, se no produto sob investigação não for realizado estudo de estabilidade com método analítico adequado, haverá dificuldade em determinar os atributos de qualidade fundamentais. Mais especificamente, se o método utilizado não for indicativo de estabilidade para produtos de degradação, não será possível definir o perfil de degradação do medicamento, e disso surgirão dois problemas: (1) a segurança aos sujeitos de pesquisa não poderá ser confirmada, visto que não é confirmada a identidade, qualidade e pureza do medicamento em investigação (2) após o estudo, no momento do registro, poderá não haver dados suficientes para definição das especificações de produtos de degradação – por exemplo, se determinado produto de degradação ficar acima do limite de qualificação, não será possível saber se o mesmo ocorreu com o produto no ensaio clínico. Por este motivo, o completo cumprimento dos atributos da RDC 53/2015 pode não ser aplicável aos produtos objetos de ensaios clínicos. A aplicabilidade de conceitos semelhantes aos desta norma deverá ser avaliada pela área competente pela avaliação de ensaios clínicos e dependerá do estágio do desenvolvimento do medicamento.

4.5.31. Para produtos que são classificados como medicamentos novos, genéricos ou similares e são obtidos por via fermentativa, como fica a aplicabilidade da RDC 53/2015? É necessário realizar estudo de degradação forçada para estes produtos?

Primeiramente, ressalta-se que a necessidade de realização de estudos de degradação forçada não foi criada na RDC 53/2015, mas também faz parte da demonstração da seletividade do método, um requisito da RE 899/2003 que vale para todos os medicamentos.

A RDC 53/2015 cria requisitos adicionais para a análise crítica da degradação (o “estudo do perfil de degradação”), dá mais detalhes sobre o procedimento do estudo de degradação forçada e estabelece os limites previstos no Art. 9º. Assim, o fato da RDC 53/2015 não se aplicar a um medicamento não isenta a empresa de realizar estudo de degradação forçada, pois é necessário comprovar a seletividade do método; por outro lado, produtos isentos da RDC 53/2015 ficam desobrigados de cumprir com os limites descritos no Art. 9º e de apresentar uma análise crítica profunda do estudo de degradação forçada, nos termos da Resolução. Quanto à definição das especificações para antibióticos obtidos por vias fermentativas, sugerimos consultar o Guia da EMA “*Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics*” (2012).

Em segundo lugar, esclarece-se que estão isentos da RDC 53/2015 medicamentos à base de produtos obtidos diretamente de fermentação. Produtos que tem qualquer etapa de síntese após a fermentação não estão isentos da RDC 53/2015. Este requisito está em linha com o entendimento da EMA, que no guia já citado menciona (anexo I) que “etapas de purificação e etapas subsequentes de síntese tornam possível a obtenção de substâncias ativas com baixos níveis de impurezas. Em muitos casos, o “material de partida” designado para as etapas de síntese é um composto bem caracterizado e de boa pureza (por exemplo, 6-APA e 7-ACA)”.

No caso de medicamentos à base de IFAs que podem ser obtidos por vias fermentativas ou sintéticas, como a amoxicilina, a Resolução se aplicará ao medicamento se o IFA for obtido pela via sintética, e se for obtido por via fermentativa recomenda-se que os mesmos conceitos da Resolução sejam seguidos. No caso de medicamentos que tem vários ativos, alguns dos quais são isentos de cumprimento da Resolução, os conceitos da Resolução devem ser seguidos para todos os ativos aos quais ela se aplicaria. Por exemplo, considerando um medicamento à base de diclofenaco sódico associado a vitaminas e minerais, devem aplicados os procedimentos de degradação forçada, deve ser feita a avaliação crítica e devem ser respeitados os limites do Art. 9º para o diclofenaco, e não para as vitaminas e minerais.

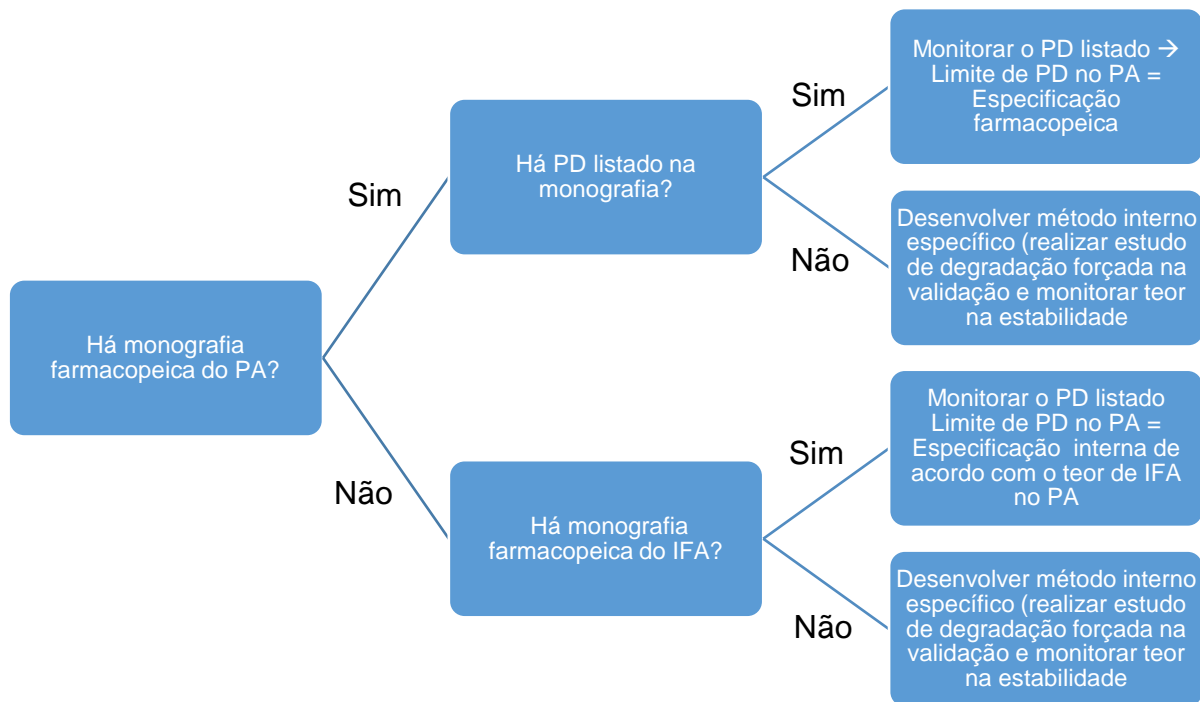
4.5.32. Considerando que a RDC 53/2015 não se aplica a medicamentos específicos, como devem ser avaliados os produtos de degradação em medicamentos específicos? E em medicamentos de baixo risco, sujeitos a notificação simplificada?

Para os medicamentos específicos e de notificação simplificada, a empresa deverá verificar se há monografia para o produto acabado ou para o IFA e, quando houver produtos de degradação listados nas monografias farmacopeias, estes devem ser quantificados nos estudos de estabilidade, ainda que a empresa não adote os métodos farmacopeico para controle de qualidade do medicamento.

Para medicamentos específicos e de notificação simplificada que não possuem monografia farmacopeica ou que não possuem substâncias relacionadas listadas na monografia, durante a validação de metodologia analítica, devem ser conduzidos estudos de degradação forçada que comprovem que o método utilizado na estabilidade é específico (conforme item 2.2.2 da RE 899/2003). Se o método for comprovadamente específico e a variação de teor de ativo na estabilidade não for elevada (inferior aos limites estabelecidos na precisão intermediária do método analítico), nenhum teste adicional é necessário. Nos casos em que houver variação de teor do IFA superior à variação da precisão intermediária, a empresa deverá apresentar dados de literatura com a identificação das principais rotas e dos principais produtos de degradação do IFA. Se o produto de degradação identificado na literatura não tiver toxicidade relevante, a empresa deverá apresentar justificativa técnica correlacionando o teor de ativo obtido ao final do estudo de estabilidade e a eficácia do medicamento e, em sendo comprovado que o teor de ativo ao final do estudo de estabilidade ainda é elevado o suficiente para manter a eficácia do medicamento, nenhum teste adicional é necessário. Nos casos em que não houver nenhum dado de literatura sobre a degradação do IFA e nos casos em que os dados da literatura indicarem que os produtos de degradação são tóxicos, a empresa deverá qualificar o(s) produto(s) de degradação, estabelecer os limites aceitáveis e dosar o(s) produto(s) de degradação nos estudos de estabilidade subsequentes. Nos casos em que nenhum dado de literatura estiver disponível, será

necessário identificar e qualificar o produto de degradação. Essas informações estão sumarizadas na Figura 1.

Figura 1 - Fluxogramas para avaliação de produtos de degradação em medicamentos específicos e de notificação simplificada (seguir os dois fluxogramas)



*Variação significativa é entendida aqui como variação de teor maior que a estabelecida na precisão intermediária do método, o que sugere que a variação observada não é meramente analítica.

4.5.33. Como devem ser estabelecidos os limites de produtos de degradação em medicamentos específicos e em medicamentos de baixo risco sujeitos a notificação simplificada?

Quando a monografia farmacopeica se referir ao produto acabado, o limite a ser estabelecido deve ser o fixado na monografia farmacopeica. Se houver limites diferentes fixados em monografias diferentes, o valor mais crítico deve ser adotado. Nos casos em que o produto de degradação estiver listado na monografia do IFA, a especificação para o produto acabado deve ser estabelecida pela empresa e o racional para definição da especificação deve ser apresentado, considerando-se a quantidade de IFA adicionada ao medicamento. Nos casos de produtos de degradação tóxicos identificados na literatura, as especificações devem ser definidas com base nos dados de toxicidade disponíveis para a substância que está sendo monitorada. Nos casos em que nenhum dado de literatura prévio estiver disponível, as especificações devem ser estabelecidas com base na qualificação do produto de degradação.

4.5.34. Como devem ser avaliados os produtos de degradação em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV)?

Para os medicamentos contendo IFAV (específicos, fitoterápicos, dinamizados contendo tintura-mãe em concentração igual ou superior a 1/10000), quando houver produtos de degradação listados na monografia farmacopeia para o IFAV ou para o produto final, estes devem ser quantificados nos estudos de estabilidade, ainda que a empresa não adote os métodos da farmacopeia para fins de controle de qualidade do medicamento.

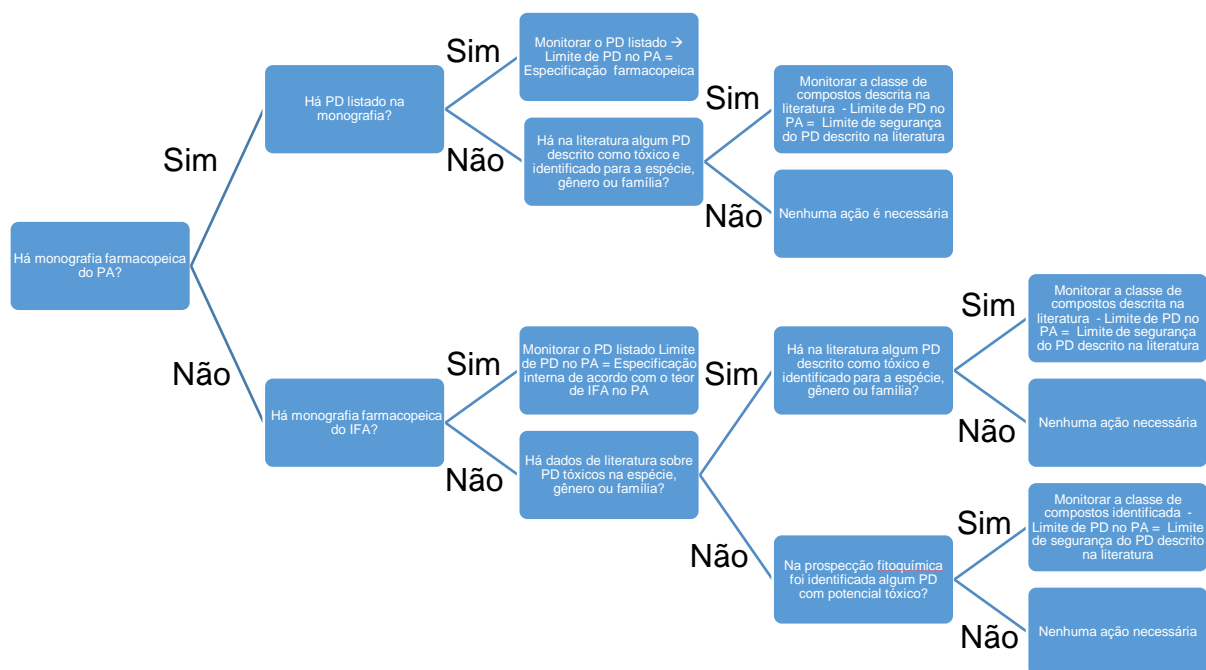
Quando a monografia farmacopeica se referir ao produto final, o limite a ser estabelecido deve ser o fixado na monografia farmacopeica. Nos casos em que o produto de degradação estiver listado na monografia do IFAV, a especificação para o produto final deve ser estabelecida pela empresa e o racional para definição da especificação deve ser apresentado, considerando-se a quantidade de IFAV adicionada ao medicamento. Se houver limites diferentes fixados em monografias diferentes, o valor mais crítico deve ser adotado.

Nos casos em que não houver monografia farmacopeica nem para o produto acabado nem para o IFAV, a empresa deverá verificar na literatura se há relatos de produtos de degradação descritos para a espécie, e, não encontrando este dado na literatura, deve verificar também a informação para o gênero e família da espécie vegetal que está sendo utilizada para obtenção do medicamento. Aqueles produtos descritos como tóxicos devem ser monitorados nos estudos de estabilidade. As especificações, neste caso, devem ser definidas com base nos dados de toxicidade disponíveis para a substância, ou classe de substâncias, que está sendo monitorada.

Nos casos em que não houver nenhum dado de literatura sobre a espécie, gênero ou a família do IFAV que está sendo utilizado, a empresa deverá realizar investigação sobre os constituintes fitoquímicos presentes no IFAV utilizado e verificar a presença de compostos possíveis constituintes tóxicos, conforme dados prévios de literatura. Sendo encontrados compostos químicos tóxicos, devem ser monitorados na estabilidade do medicamento.

A Figura 2 ilustra a tomada de decisão sobre o monitoramento de produtos de degradação em medicamentos contendo IFAV.

Figura 2 – Fluxograma para avaliação de produtos de degradação em medicamentos contendo IFAV



4.5.35. Como devem ser avaliados os medicamentos dinamizados, no que se refere à RDC 53/2015?

Para medicamentos dinamizados contendo tintura-mãe em concentração igual ou superior a 1/10000, o mesmo procedimento descrito anteriormente para o IFAV deve ser adotado. Para os medicamentos dinamizados de concentração inferior a 1/10000, não é necessária avaliação de produtos de degradação.

4.5.36. Para medicamentos específicos, fitoterápicos e de notificação simplificada, considerando que determinada impureza listada como substância relacionada em monografia farmacopeica do IFA não é formada durante o armazenamento do medicamento, é necessário avaliar esta impureza durante o estudo de estabilidade? A empresa poderá ser isentada de realizar o estudo neste caso?

Para isenção da avaliação de substância relacionada descrita em farmacopeia no estudo de estabilidade, deve ser demonstrado que a substância em questão se trata de uma impureza de síntese e não é formada durante o armazenamento do produto, não podendo, portanto, ser considerada um produto de degradação.

4.5.37. Qual é o prazo para adequação dos medicamentos listados no § 1º, Art. 1º da RDC 53/2015?

A quantificação dos produtos de degradação no estudo de estabilidade para produtos que possuem monografias farmacopeicas já está prevista na RE 1/2005 e será exigida no registro e renovação de registro do medicamento. Não serão registrados produtos que não tenham realizado os testes previstos e petições incompletas serão indeferidas.

Para os casos em que for identificado indício de toxicidade/ineficácia, tendo em vista que a própria Resolução, em seu Art. 12 prevê que pode ser solicitado o monitoramento mesmo antes dos prazos previstos, em caso de toxicidade/ineficácia, os produtos devem ser adequados imediatamente, seja por meio da apresentação de dados de literatura, seja qualificando o produto de degradação.

4.5.38. Para os medicamentos listados § 1º, Art. 1º da RDC 53/2015, quando deve ser realizados o teste de produtos de degradação? No controle de qualidade ou na estabilidade?

Nos casos em que for necessário quantificar os produtos de degradação, esta quantificação deve ser prevista, na especificação do produto, devendo ser realizada em todas as análises de controle de qualidade e de estabilidade (em todos os tempos).

4.5.39. Como devem ser apresentados os resultados dos estudos de degradação forçada para os medicamentos listados § 1º, Art. 1º da RDC 53/2015? Eles têm que ser submetidos à Anvisa ou serão verificados durante a inspeção?

O estudo de degradação forçada faz parte da validação da metodologia analítica, conforme RE 899/2003, e a quantificação dos produtos de degradação nos estudos de estabilidade faz parte do estudo de estabilidade, conforme RE 1/2005, de modo que, quando aplicável, devem ser apresentados nos relatórios de validação e de estabilidade nas petições pertinentes. Além disso, os estudos também devem estar disponíveis para verificação quando solicitados pelas autoridades sanitárias.

4.5.40. Como devem ser tratados os produtos que mesclam IFA para os quais se aplica e para os quais não se aplica a RDC 53/2015? É necessário realizar estudo de degradação forçada para este tipo de medicamento?

Antes de tudo, ressalta-se que a necessidade de realização de estudos de degradação forçada não foi criada na RDC 53/2015, já que faz parte da demonstração da seletividade do método, requisito da RE 899/2003, a qual é aplicável a todos os medicamentos. A RDC 53/2015 cria requisitos adicionais para a análise crítica da degradação (o “estudo do perfil de degradação”), apresenta detalhes sobre o procedimento do estudo de degradação forçada e estabelece os limites previstos no Art. 9º. Assim, o fato da RDC 53/2015 não se aplicar a uma classe de medicamento, não isenta a empresa de realizar estudo de degradação forçada, considerando que este é necessário para comprovar a seletividade do método. O que não se aplica aos produtos descritos no Art. 2, parágrafo 1º da RDC 53/2015 são os limites descritos no Art. 9º e a análise crítica profunda do estudo de degradação forçada, nos termos da Resolução. Isso não significa dizer que estes produtos estejam isentos de fazer os testes de degradação forçada para fins de comprovação da seletividade do método, conforme RE 899/2003, ou de quantificar produtos de degradação na estabilidade, conforme RE 1/2005.

No caso de medicamentos que possuem vários ativos, alguns dos quais são isentos de cumprimento da Resolução, os conceitos da Resolução devem ser seguidos para todos os IFA aos quais ela se aplicaria. Por exemplo, considerando um medicamento à base de diclofenaco sódico associado a vitaminas e minerais, devem ser aplicados os procedimentos de degradação forçada para todos os IFA, e a avaliação crítica e os limites do Art. 9º devem ser adotados para o diclofenaco. Para as vitaminas e minerais

devem ser adotados os conceitos que seriam adotados para outros medicamentos específicos, conforme exposto anteriormente.

4.5.41. É necessário protocolar adequação à RDC 53/2015 em medicamentos clones?

A adequação à RDC 53/2015 só deve ser submetida no medicamento matriz. Somente se houver alteração pós-registro além da adequação, ela deve seguir o disposto na RDC 31/2014, e ser protocolada também no medicamento clone.

4.6. PROCEDIMENTOS PARA NOTIFICAÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E QUALIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

4.6.42. A depender da situação, diferentes limites podem ser adotados pela empresa, desde que devidamente justificados? Por exemplo, um limite de qualificação maior ou menor pode ser estabelecido considerando a classe terapêutica e experiência clínica? Vide Guia ICH Q3B.

A adoção de limites diferentes da Resolução, como regra, não é aceita. Situações específicas de exceção podem ser discutidas, com base no caso concreto e na relação risco/benefício do medicamento. O guia Q3B pressupõe que limites alternativos serão discutidos caso a caso. Porém, limites acima dos previstos na norma para qualificação podem ser justificados mediante um estudo de segurança e qualquer justificativa técnica deve apresentar embasamento técnico-científico robusto.

4.6.43. Somente os produtos acima do limite de identificação devem ter especificação individual? Como proceder para os produtos acima do limite de notificação, mas abaixo do de identificação?

Produtos de degradação acima do limite de notificação devem ter seus resultados declarados. A especificação pode se referir a estes produtos de degradação somente como “desconhecidos”, porém nos resultados recomendamos que os produtos sejam designados de forma que possam ser reconhecidos e acompanhados durante o estudo de estabilidade e na liberação do produto. Quando sua estrutura não for conhecida, sugere-se designá-los pelos tempos de retenção relativos.

Sempre que possível, sugere-se registrar todos os produtos de degradação (PD) encontrados, com seus resultados individuais, porém é obrigatória a especificação individual dos PDs acima do limite de identificação e qualificação. Alternativamente, quando existem muitos produtos de degradação, pode ser descrito o maior resultado, porém todos os produtos de degradação acima do limite de notificação devem fazer parte no total de impurezas.

4.6.44. É possível solicitar à ANVISA uma isenção da inclusão do teste de substâncias relacionadas na especificação de liberação do produto desde que comprovado que os degradantes só são formados durante o armazenamento do produto e não formados durante o processo produtivo e/ou transporte?

Sim, esta solicitação é possível mediante justificativa técnica, que será avaliada. Para este caso, recomenda-se enviar não somente uma justificativa com base teórica, mas com dados históricos que demonstrem que não são formados produtos de degradação durante o processo de produção. Esses dados históricos devem incluir a avaliação de

vários lotes de produção, por isso, os resultados dos três lotes submetidos ao registro, por exemplo, não são suficientes.

4.6.45. Como se deve fazer a identificação de produtos de degradação? Uma técnica espectroscópica seria suficiente?

Para identificação, sugere-se seguir o disposto no Guia 4/2015, isto é, uma das três opções abaixo:

- a) Injeção de um padrão caracterizado ou farmacopeico de uma substância que tenha o mesmo tempo de retenção e o mesmo espectro de UV no método indicativo de estabilidade;
- b) Um mecanismo de degradação proposto que leve a uma estrutura confirmada com uma técnica espectroscópica de caracterização (espectros de massas, de RMN, infravermelho);
- c) Caracterização conclusiva, realizada com pelo menos duas técnicas espectroscópicas diferentes (espectros de massas, de RMN, infravermelho).

4.6.46. Qual o critério de aceitação de necessidades de notificação, identificação e qualificação dos produtos de degradação para produtos de uso tópico de forma geral, onde não pode ser especificada a quantidade ou dose a ser utilizada em bula?

As informações contidas na tabela do art. 9º da RDC nº 53/2015 são universais para todas as concentrações formas farmacêuticas. A dose de produtos tópicos, embora difícil, não é impossível de ser estimada. Sugere-se consultar artigos como este produzido por CHANG, R K. et al.: *Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products* (2013).

Outros procedimentos podem ser aceitos, desde que devidamente justificados e estejam bem embasados.

4.6.47. É possível que os produtos de degradação de medicamentos genéricos e similares sejam qualificados a partir do perfil de impurezas do medicamento de referência? Isto é, se a quantidade de produtos de degradação no medicamento genérico/similar for menor ou igual à do medicamento de referência, o produto pode ser considerado qualificado com base no guia FDA ANDAs: *Impurities in Drug Products*?

Primeiramente, entende-se que o questionamento se refere aos casos em que não há monografia oficial para o produto ou quando da ausência do teste de impurezas/produtos de degradação na monografia de compêndio oficial, pois do contrário a empresa sempre deverá atender o padrão de qualidade farmacopeico ou apresentar os dados de qualificação conforme previsto no art. 10 da RDC 53/2015.

Em segundo lugar, acreditamos que a qualificação dos produtos de degradação com base nos dados do medicamento de referência é complexa, pois a análise de um (ou alguns) lote(s) do medicamento de referência pode não corresponder ao que é realmente aprovado ou qualificado em virtude da ausência de controle de fatores como cadeia de custódia, desvios de produção ou alterações pelas empresas fabricantes do medicamento de referência, condução dos estudos de estabilidade em produtos não recém-fabricados, entre outros. Na norma vigente, não há obrigatoriedade do

medicamento genérico ou similar apresentar a mesma formulação quali/quantitativa. Da mesma forma, a análise apenas pelo tempo de retenção não é suficiente para garantir a pureza do pico.

Em terceiro lugar, o fato de um medicamento ter sua eficácia e segurança demonstradas por meio de um ensaio clínico não significa, necessariamente, que a comprovação se estende a determinado perfil de degradação deste medicamento. O ensaio clínico é realizado com determinado(s) lote(s) do medicamento, com determinada fórmula, em determinado período de seu prazo de validade. O perfil de degradação do medicamento, particularmente no final do prazo de validade, pode ser diferente daquele que foi administrado aos sujeitos de pesquisa. Além disso, mesmo os medicamentos de referência podem ter alterações pós-registro com impacto em seu perfil de degradação.

Por estes motivos, a Resolução se aplica inclusive a medicamentos novos, e também por estes motivos não é possível estabelecer como regra que a simples comprovação de semelhança de perfil de degradação com medicamentos de referência seria suficiente para dispensar os produtos de degradação de qualificação. Essa possibilidade precisaria ser avaliada caso a caso.

4.7.PROCEDIMENTO PARA ADEQUAÇÃO DE PRODUTOS JÁ REGISTRADOS OU EM FASE DE REGISTRO

4.7.48. Será solicitada a adequação de produtos já registrados? Em que momento?

A adequação dos produtos já registrados à RDC 53/2015 será solicitada em uma das seguintes situações:

- Mudança pós-registro na qual seja necessário demonstrar adequação à RDC 53/2015;
- Quando for identificado risco específico de toxicidade associado ao produto. Neste caso, a adequação será solicitada com base no Art. 12 da RDC 53/2015 e será solicitada mesmo que não haja nenhuma mudança pós-registro no produto.

4.7.49. Com a mudança realizada pela RDC 171/2017, não existiria mais previsibilidade sobre quando deverá ser feita a adequação à RDC 53/2015 caso não seja feita mudança pós-registro, estando a critério da Anvisa solicitar a adequação a qualquer momento. Como a empresa deverá se preparar para a adequação que pode ser solicitada? Quais critérios e qual procedimento a Anvisa utilizará para fazer essa solicitação?

A adequação no caso de risco sanitário será solicitada mesmo que não haja nenhuma mudança pós-registro, porém, em casos específicos mediante comunicação direta à empresa.

Eventualmente, só será solicitada adequação à Resolução com base em situação de risco presumível. Esta situação pode ocorrer em alguns casos, tais como:

- Relatos de eventos adversos associados a um medicamento significativamente maiores que outros medicamentos de igual princípio ativo, forma farmacêutica e concentração, que possam de alguma forma estar ligados à formação de produtos de degradação ou à redução no teor do princípio ativo;

- Identificação, com critérios técnicos e científicos, de alta probabilidade de formação de um produto de degradação de toxicidade potencial mais elevada que o princípio ativo, estando ou não associada a uma formulação específica, que possa colocar em dúvida a relação benefício/risco do medicamento.

Em qualquer caso, os motivos que levaram a Anvisa a solicitar a adequação serão apresentados e debatidos com a(s) empresa(s), e será estabelecido um prazo razoável e factível para a adequação do produto.

Ressalta-se que o fato de um produto não estar adequado à RDC 53/2015 não o isenta de cumprir as normas vigentes no momento do protocolo, por exemplo, as de estabilidade e de validação analítica.

4.7.50. Caso seja percebida a necessidade de mudança da metodologia ou no produto para adequação à RDC 53/2015, como a empresa deve proceder?

Se a adequação à RDC 53/2015 for por solicitação da Anvisa em um caso específico, a empresa deve entrar em contato com a Anvisa e apresentar o caso concreto, inclusive qual alteração pós-registro deverá ser realizada para esta adequação.

Quanto às adequações em decorrência de uma alteração pós-registro (por exemplo, alteração maior de excipiente), a documentação comprobatória de adequação à Resolução já deve estar presente nos documentos da petição, caso contrário será considerado que a petição não está de acordo com a RDC 53/2015. Se for necessária alguma alteração pós-registro além daquela que já estava planejada (por exemplo, alteração de método), esta deverá ser considerada paralela ou concomitante à petição principal, conforme norma de alterações pós-registro vigente.

4.7.51. Na redação da RDC 53/2015 dada pela RDC 171/2017, as mudanças nas quais são solicitados estudos de estabilidade referentes a 3 lotes do medicamento são somente aquelas nas quais os 3 lotes devem ser submetidos no protocolo ou também aquelas em que se solicita um total de 3 lotes no HMP?

São consideradas mudanças nas quais são solicitados estudos referentes a 3 lotes todas as mudanças para as quais é necessário realizar estudo de estabilidade de 3 lotes do produto, sejam aquelas nas quais os estudos dos 3 lotes devem ser submetidos inicialmente ou aquelas em que deve ser submetido um número menor de lotes e o estudo dos 3 lotes é enviado posteriormente por HMP.

Por exemplo, no contexto da RDC 73/2016, considera-se que mudanças do tipo 7 (relacionadas à embalagem do medicamento) em que consta o documento nº 8 estão solicitando estudos de estabilidade referentes a 3 lotes do medicamento, exceto no caso descrito neste mesmo documento 8, em mudanças do tipo 7e, quando não houver alteração do espaço morto ou razão superfície/volume – neste caso estão sendo solicitados estudos de 2 lotes.

4.7.52. Qual foi o racional utilizado para o escalonamento?

O escalonamento foi proposto com o seguinte racional:

- Primeiro escalão: classes terapêuticas com propriedades antibióticas e com maior potencial de toxicidade do fármaco (e, conseqüentemente, dos seus produtos de degradação). Esse potencial de toxicidade pode ser por ação similar ao fármaco em alvo diferente, ou por interferência hormonal. Por isso, foram

colocados neste escalão, basicamente, antibióticos, oncológicos e produtos com características hormonais.

- Segundo escalão: classes terapêuticas associadas a uso crônico. Uma segunda preocupação com produtos de degradação é sua exposição crônica. Por isso, no segundo escalão foram listadas classes terapêuticas associadas a uso crônico, como anti-hipertensivos, antidiabéticos, alguns de uso psiquiátrico, entre outros.

4.7.53. Se determinado produto tem uma classe terapêutica que não está listada nos Anexos I e II, como a empresa deve proceder?

As listas nos anexos são restritivas. Se a classe terapêutica do produto não está descrita exatamente como no Anexo, o produto não faz parte do escalão ao qual o anexo se refere. Se a classe terapêutica não está listada em nenhum dos dois anexos, o produto pertence ao terceiro escalão.

4.7.54. Como deverá ser a adequação no caso de solicitação da Anvisa?

A adequação será mediante submissão das seguintes petições, conforme o caso:

MEDICAMENTO GENÉRICO – Adequação à RDC 53/2015 – primeiro escalão;

MEDICAMENTO NOVO – Adequação à RDC 53/2015 – primeiro escalão;

MEDICAMENTO SIMILAR – Adequação à RDC 53/2015 – primeiro escalão;

MEDICAMENTO GENÉRICO – Adequação à RDC 53/2015 – segundo escalão;

MEDICAMENTO NOVO – Adequação à RDC 53/2015 – segundo escalão;

MEDICAMENTO SIMILAR – Adequação à RDC 53/2015 – segundo escalão;

MEDICAMENTO GENÉRICO – Adequação à RDC 53/2015 – terceiro escalão;

MEDICAMENTO NOVO – Adequação à RDC 53/2015 – terceiro escalão;

MEDICAMENTO SIMILAR – Adequação à RDC 53/2015 – terceiro escalão.

Estes assuntos devem ser utilizados somente se a adequação for por solicitação da Anvisa. Se ela for decorrente de uma mudança pós-registro, não é necessário protocolar o assunto.

4.7.55. Quais documentos deverão ser enviados no momento em que a empresa for comprovar a adequação à RDC 53/15 de um produto já registrado por solicitação da Anvisa?

Para petição de adequação à RDC 53/2015, os documentos são:

1 – Formulários de petição FP1 e FP2 devidamente preenchidos

2 – Comprovante de isenção do pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - GRU Isenta

3 – Descrição da situação atual do produto e do método de análise, indicando se alguma alteração pós-registro foi necessária para a adequação e precisa ser analisada em conjunto.

4 – Estudos do perfil de degradação para todas as concentrações e formas farmacêuticas, demonstrando que o método utilizado é indicativo de estabilidade.

5 – Estudos de estabilidade acelerados e de longa duração que demonstrem cumprimento dos Artigos 9º e 11 da RDC 53/2015.

6 – Dados de identificação dos produtos de degradação que superem os limites descritos no Art. 9º, § 4º.

7 – Dados de qualificação dos produtos de degradação que superem os limites descritos no Art. 9º, § 6º ou que se enquadrem no Art. 9º, § 5º.

4.7.56. No momento do registro de um produto após o prazo de vigência RDC 53/2015, quais documentos serão necessários?

Para demonstração de adequação à RDC 53 no momento do registro, são necessários os documentos 4, 6 e 7 listados na pergunta anterior, além dos documentos exigidos pela norma de concessão de registro vigente. No item 4, incluir também o racional para as especificações de impurezas/produtos de degradação considerando os resultados obtidos nos lotes e estudos de estabilidade.

Destacamos, por fim, que os processos submetidos antes da vigência da RDC 53/2015, deverão peticionar a adequação após o deferimento do registro e de acordo com o cronograma da própria RDC.

Para elaboração do documento 4, sugere-se o modelo descrito no Guia 4/2015, com introdução, parte experimental ou justificativa e conclusão.

4.7.57. No momento de uma mudança pós-registro de um produto após o prazo de vigência RDC 53/2015, quais documentos serão necessários?

Os mesmos documentos descritos na resposta à pergunta anterior precisarão ser apresentados nas mudanças pós-registro para as quais é necessário demonstrar adequação à RDC 53/2015.

4.7.58. Qual o prazo estipulado que a empresa terá para a realização de estudos de identificação e qualificação no caso em que forem encontrados no final do estudo de estabilidade produtos de degradação que superam os limites estabelecidos na norma? Existe alguma ação imediata caso este fato ocorra, para os produtos que já estão no mercado?

Para adequações mediante solicitação da Anvisa, o prazo será definido no caso específico, junto à empresa, e após este prazo já deve haver dados de identificação ou qualificação, se aplicável.

4.7.59. Como serão tratadas petições de alterações pós-registro quanto à RDC 53/2015? A partir de que momento elas deveram estar adequadas?

Será necessário que todas as alterações pós-registro que necessitam demonstrar adequação à RDC 53/2015 tenham provas de adequação à Resolução, conforme o prazo definido ao medicamento, pelo escalão ao qual pertence (Anexo, I, Anexo II ou demais produtos).

4.7.60. Qual será a tratativa da ANVISA quanto ao prazo para adequação dos produtos que tiveram seus registros submetidos antes da vigência desta resolução e que podem ser deferidos próximo ou após a data de prazo limite de acordo com a lista publicada (Lista 1, 2 e 3)?

No momento da análise da solicitação de registro, não será exigida a adequação dos processos submetidos antes da vigência da RDC 53/2015 aos dispositivos legais presentes nesta Resolução, em linha com o art. 14 §5º da referida RDC.

Porém, tais produtos deverão ser adequados após o deferimento considerando o cronograma de adequação para os medicamentos já registrados ou o prazo máximo de 7 meses após o deferimento de registro, o que for maior.

Por exemplo, caso o registro de um produto da categoria antibacteriano for aprovado em 10/11/2016, o prazo para adequação será 31 de dezembro de 2017, pois neste caso o maior prazo corresponde ao previsto na RDC 53/2015 para o primeiro escalão de classes terapêuticas.

Porém, se outro produto da mesma categoria (antibacteriano) for aprovado em 15/10/2017, o prazo para adequação será 15/05/2018, pois neste caso o maior prazo corresponde a 7 meses após o deferimento do registro.

Destacamos que o cronograma dos produtos já registrados foi definido com base na análise de risco das diversas classes terapêuticas e que o prazo de 7 meses considera o tempo para realização/conclusão do estudo de estabilidade acelerado.

Ressalta-se por fim que já há exigência de realização de estudos de degradação forçada para demonstração da seletividade do método, conforme RE 899/2003, e já há previsão de quantificação de produtos de degradação em estabilidade, conforme RE 1/2005.

4.7.61. O prazo de validade do produto será mantido após adequação à RDC 53/2015 por solicitação da Anvisa, mesmo que os estudos de estabilidade de longa duração ainda não sejam concluídos?

A decisão por alterar ou não o prazo de validade dependerá do caso e dos motivos que levaram a Anvisa a solicitar a adequação.

Caso haja alteração pós-registro, o prazo de validade será definido conforme normas de mudanças pós-registro e de estabilidade vigentes.

5. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

[Impurities in New Drug Products – Q3B \(R2\)](#). International Conference of Harmonization. 2 de junho de 2006.

[Guia nº 4 versão 1, de 04 de dezembro de 2015](#). Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

[Guidance for Industry – ANDAs: Impurities in Drug Products](#). Food And Drugs Administration, novembro de 2010.

[Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics](#). European Medicines Agency, 30 de junho de 2012.

[Resolução - RDC nº 53 de 04 de dezembro de 2015](#). Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

[Resolução - RDC nº 171 de 22 de agosto de 2017](#). Revisa a aplicabilidade da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, para alterações pós-registro e os prazos desta Resolução para produtos já registrados.

[Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005](#). Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, Diário Oficial da União, 01 agosto de 2005.

[Resolução - RE nº 899 de 29 de maio de 2003](#). Determinar a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos".

[WHO Technical Report Series 929](#). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – Thirty-ninth Report. Genebra, 2005. Página 139.

6. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	01/07/2016	Emissão inicial
2ª	14/09/2017	Inclusão das perguntas: 4.5.32, 4.5.33, 4.5.34, 4.5.35, 4.5.36, 4.5.37, 4.5.38, 4.5.39, 4.5.40, 4.5.41, 4.7.48, 4.7.49 e 4.7.51, com renumeração das perguntas posteriores. Alteração nas perguntas: 4.1.10, 4.3.23, 4.3.24, 4.3.25, 4.3.26, 4.7.50, 4.7.53, 4.7.54, 4.7.55, 4.7.56, 4.7.57, 4.7.58, 4.7.59 e 4.7.60.
2.1	04/10/2017	Correções editoriais nas perguntas: 4.1.1, 4.1.5, 4.1.8, 4.1.9, 4.1.10, 4.1.11, 4.1.12, 4.1.13, 4.1.14, 4.2.16, 4.2.17, 4.2.18, 4.2.19, 4.2.21, 4.2.22, 4.3.23, 4.3.24, 4.3.25, 4.4.28, 4.4.29, 4.5.30, 4.5.32, 4.5.37, 4.5.38, 4.5.39, 4.5.41, 4.6.43, 4.6.44, 4.6.45, 4.7.56 e 4.7.59. Inclusão da pergunta 4.7.57