



# **Guia n° 63/2023 – Versão 1**

## **Avaliação de Segurança Biológica de Materiais de Uso em Saúde de Base Nanotecnológica**

**Webinar com a Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde**

**Realização:**

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

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

**Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde – GEMAT  
Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde – GGTPS**

Brasília, 10 de agosto de 2023



# AGENDA

## 1 MOTIVAÇÃO

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO REGULATÓRIA

## 3 RDC nº 751/2022

## 4 DIRETRIZES REGULATÓRIAS

4.1 Materiais de Uso em Saúde de base nanotecnológica

4.2 Requisitos Essenciais de Segurança (RDC nº 546/2021)

4.3 Caracterização Físico-Química e Biológica do Nanomaterial

4.4 Avaliação de Segurança Biológica do Produto Acabado

4.5 Reporte de Informações

## 5 CONCLUSÕES

# MOTIVAÇÃO

- » **Nanotecnologia**  
Tecnologia convergente e habilitadora-chave;
- » **RDC nº 751/2022**  
Disposições nano-específicas
- » **Proposição Regulatória**  
(Mestrado)

Oportunidades de  
inovação  
vs.  
Preocupações  
toxicológicas

## Avaliação de Segurança Biológica de Materiais de Uso em Saúde de Base Nanotecnológica

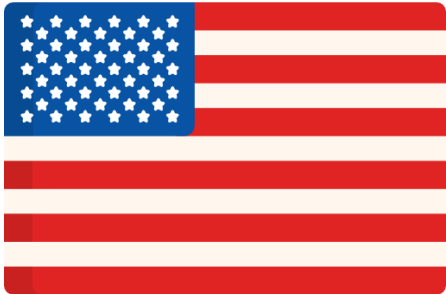
Guia nº 63/2023 – versão 1



# CONTEXTUALIZAÇÃO REGULATÓRIA



- › Estratégia regulatória baseada em abordagem do tipo caso a caso.
  - ↳ Princípio da Precaução!



- › Estruturas normativas e entendimentos regulatórios próprios, balizados por:

instrumentos normativos existentes e conhecimentos disponíveis.



- › Subjetividade e reduzida previsibilidade, corroborada inclusive pelo conhecimento científico vultoso, mas pouco direcionado ao interesse regulatório.



# RDC nº 751/2022

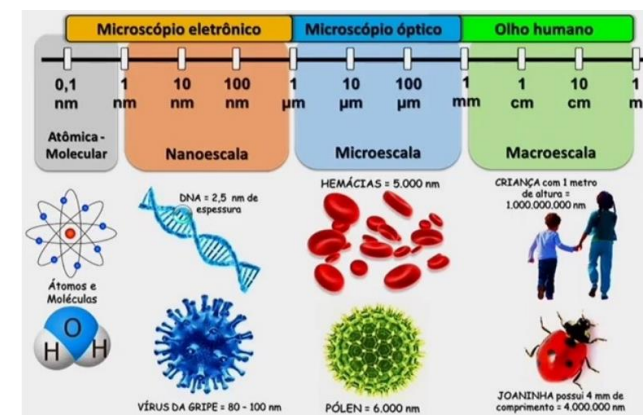
## ≡ Disposições nano-específicas:

- Definição de Nanomaterial e definições relacionadas;
- Enquadramento Regra Especial 19;
- Classificação de Risco baseada no potencial de exposição interna.

### » "Nanomaterial:

- Material natural, incidental ou manufaturado que contém partículas em estado não ligado ou sob a forma de agregado ou aglomerado;
- em que 50% ou mais do número de partículas apresente distribuição de tamanho entre 1 e 100 nm, em uma ou mais de suas dimensões externas, podendo incluir:
  - a) fulerenos, flocos de grafeno e nanotubos de carbono de parede simples;
  - b) materiais manufaturados com dimensões de até 1000 nm, desde que exibam propriedades ou fenômenos tamanho-dependentes distintos daqueles apresentados pelo mesmo material em macroescala."

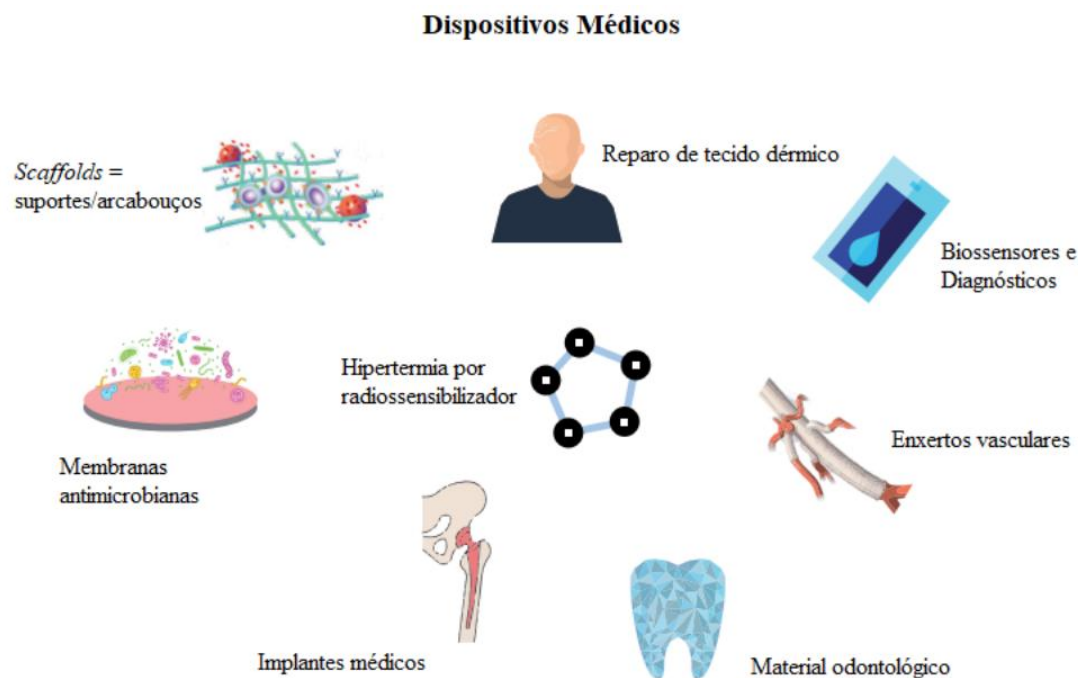
(RDC nº 751/2022 – art. 4º, inciso XXVIII)



Fonte: Giuseppe Felice Marques da Cunha em  
<[http://allchemistry.iq.usp.br/oqsp/OQSP-2020-2-Nanoquimica-Giuseppe\\_Cunha](http://allchemistry.iq.usp.br/oqsp/OQSP-2020-2-Nanoquimica-Giuseppe_Cunha)>

# RDC nº 751/2022

» Regra Especial 19 – Dispositivos que incorporem ou consistam em nanomateriais.



Fonte: Adaptado de HALAMODA-KENZAOUİ et al. (2019)

## Classificação de Risco com base no potencial de exposição interna:

médio risco (II)\* – potencial insignificante de exposição;  
alto risco (III) – baixo potencial de exposição; e  
máximo risco (IV) – médio ou alto potencial de exposição.

## Preocupações Toxicológicas

Interação/interferência em processos biológicos, liberação, translocação, potencial para formação de agregados/aglomerados, insolubilidade, potencial para acumulação ...



# RDC nº 751/2022

- ≡ A análise do potencial de exposição interna é pautada, fundamentalmente, por:
  - > abordagem do tipo caso a caso;
  - > observância ao Princípio da Precaução;
  - > avaliação de risco sistematizada e pormenorizada.



↳ Não há definição estabelecida para categorização do potencial de exposição interna na Resolução RDC nº 751/2022.

↳ Por isso, a avaliação de exposição deve levar em consideração:

- a anatomia alcançada pelo dispositivo;
- o nível de invasividade e o tempo de contato previsto;
- a finalidade de uso e forma de apresentação do nanomaterial no dispositivo médico (se livre, fixo ou incorporado a sua matriz), bem como sua sujeição a desprendimento ao longo do tempo e possibilidade de biointeração com o organismo.



Guia nº 63/2023  
Instrumento regulatório de  
caráter recomendatório e  
não vinculante

Foco: SEGURANÇA

#### > Base Normativa:

- RDC nº 751/2022;
- RDC nº 546/2021;
- ISO/TR 13014;
- ISO 10993-1;
- ISO/TR 10993-22;
- ISO 14971 e ISO/TR 24971;
- (...)

#### > Extensa Revisão Bibliográfica.

# DIRETRIZES REGULATÓRIAS

≡ Estruturado com o intuito de elucidar e racionalizar...

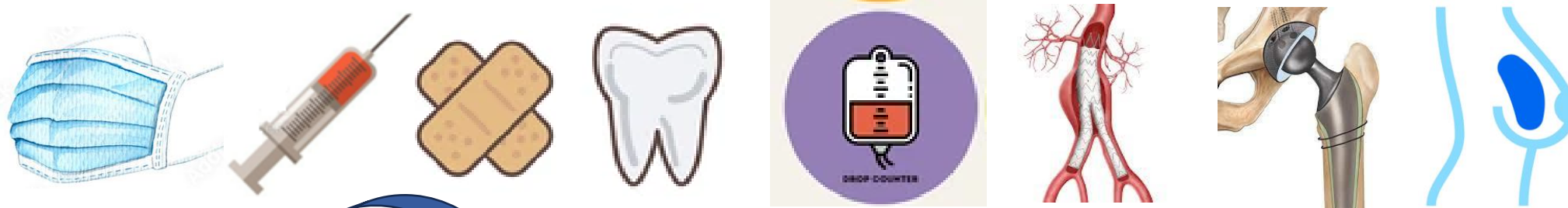
↳ o planejamento e a condução de uma avaliação de segurança biológica capaz de vislumbrar e contemplar as peculiaridades nanotoxicológicas, mesmo que sob uma perspectiva caso a caso.

#### » Abordagem conservadora estruturada em 5 seções:

1. Contextualização sobre materiais de uso em saúde que sejam constituídos ou incorporem nanomateriais, principais aplicações e preocupações de segurança relacionadas;
2. Requisitos Essenciais de Segurança aplicáveis a essa categoria de produtos, segundo a Resolução – RDC nº 546/2021;
3. Caracterização Físico-química e Biológica do nanomaterial empregado;
4. Avaliação de Segurança Biológica do produto acabado, sob uma perspectiva de risco;
5. Reporte detalhado de informações.

# 1. MATERIAIS DE USO EM SAÚDE DE BASE NANOTECNOLÓGICA

» **Materiais de uso em saúde:** categoria de produtos bastante diversa em termos de características, finalidades e níveis de complexidade.



Preocupações relacionadas ao seu potencial tóxico e deletério ao organismo.

➔ Sob escopo da Nanomedicina, essa categoria de produtos pode conter ou se apresentar como:

- Nanomateriais livres, fixos ou incorporados a uma matriz;
- Materiais nanoestruturados;
- Nano-recobrimentos e/ou modificações de superfície;
- Estratégias de incremento de propriedades mecânicas e de resistência;
- Sistemas de entrega controlada de fármacos (matrizes nanoporosas, nanocarreadores ou superfícies nanopadronizadas).

Abordagem mais cautelosa na avaliação de segurança biológica (pelo ente regulado) e uma análise mais criteriosa (pelo regulador).

# 1. MATERIAIS DE USO EM SAÚDE DE BASE NANOTECNOLÓGICA

≡ A Avaliação de Segurança Biológica aplicada a Materiais de Uso em Saúde de Base Nanotecnológica compreende, necessariamente, duas etapas principais:

- > Caracterização físico-química e biológica do nanomaterial;
- > Avaliação de segurança biológica do produto acabado;



Gerenciamento de Riscos sob uma perspectiva de ciclo de vida do produto.

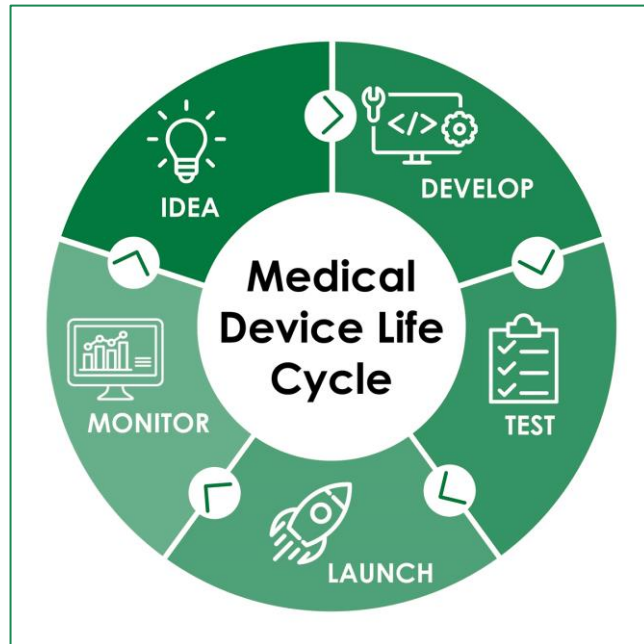
» Nesse contexto, destacam-se como fatores importantes a se considerar na avaliação nanotoxicológica de materiais de uso em saúde de base nanotecnológica:

- ↳ as propriedades físico-químicas do nanomaterial empregado, sua disposição no produto, seu potencial para interação/liberação/biotransformação no organismo;
- ↳ a natureza do nanomaterial utilizado (orgânico, inorgânico, biodegradável, não-biodegradável);
- ↳ dose, esquema e tempo de exposição (uso pretendido, nível de invasividade, tempo de contato no organismo);
- ↳ a possibilidade de liberação incidental de nano-objetos (produtos de degradação, corrosão);
- ↳ biodistribuição;
- ↳ nanobiointeração;
- ↳ biopersistência;
- ↳ potencial contaminação por endotoxinas.

Abordagem cautelosa na condução de testes de avaliação toxicológica!

## 2. REQUISITOS ESSENCIAIS DE SEGURANÇA – RDC N° 546/2021

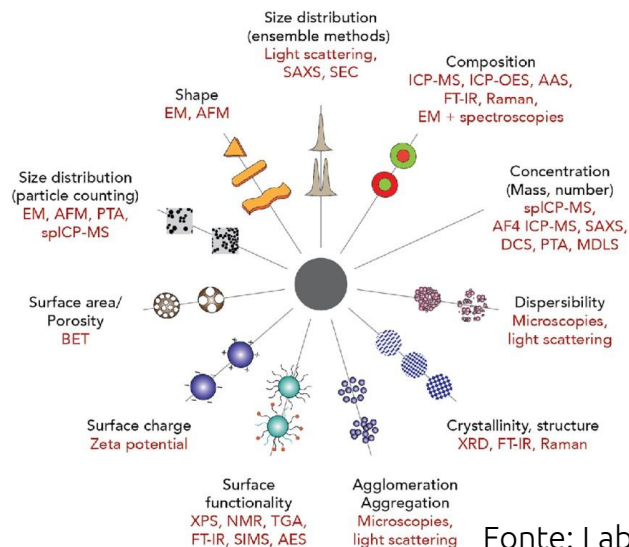
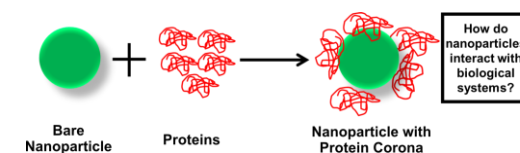
- » Norma de caráter geral e abrangente, aplicável a todo e qualquer dispositivo, inclusive, aqueles que contenham ou sejam constituídos por nanomateriais;
- » Prevê o gerenciamento responsável dos riscos pelo fabricante:
  - ↳ desde a concepção do projeto, fabricação até a obtenção do produto acabado e utilização clínica proposta!



- > No cenário biológico...
  - seleção de materiais adequados (toxicidade, compatibilidade);
  - previsão, minimização e controle de possíveis interações;
  - minimização de riscos relacionados a contaminantes e resíduos;
  - minimização de riscos que derivem de substâncias desprendidas do produto...

# 3. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E BIOLÓGICA DO NM

- Etapa inicial e indispensável ao processo de avaliação toxicológica de nanomateriais;
- Nesse processo devem ser levadas em consideração:
  - propriedades físico-químicas (INTRÍNSECAS);
  - propriedades biológicas (EXTRÍNSECAS).
- Ele deve ser, idealmente, estagiado em 3 cenários:
  - NM em estado original;
  - NM disperso em meio biológico;
  - NM *in situ*\*.
- Fator crítico ao planejamento e condução de avaliação de segurança biológica;
- Atributos definidos com base no caso concreto.



ISO/TR 13014;  
Literatura;  
Documentos técnicos;  
Normas técnicas de referência  
específicas (NM).

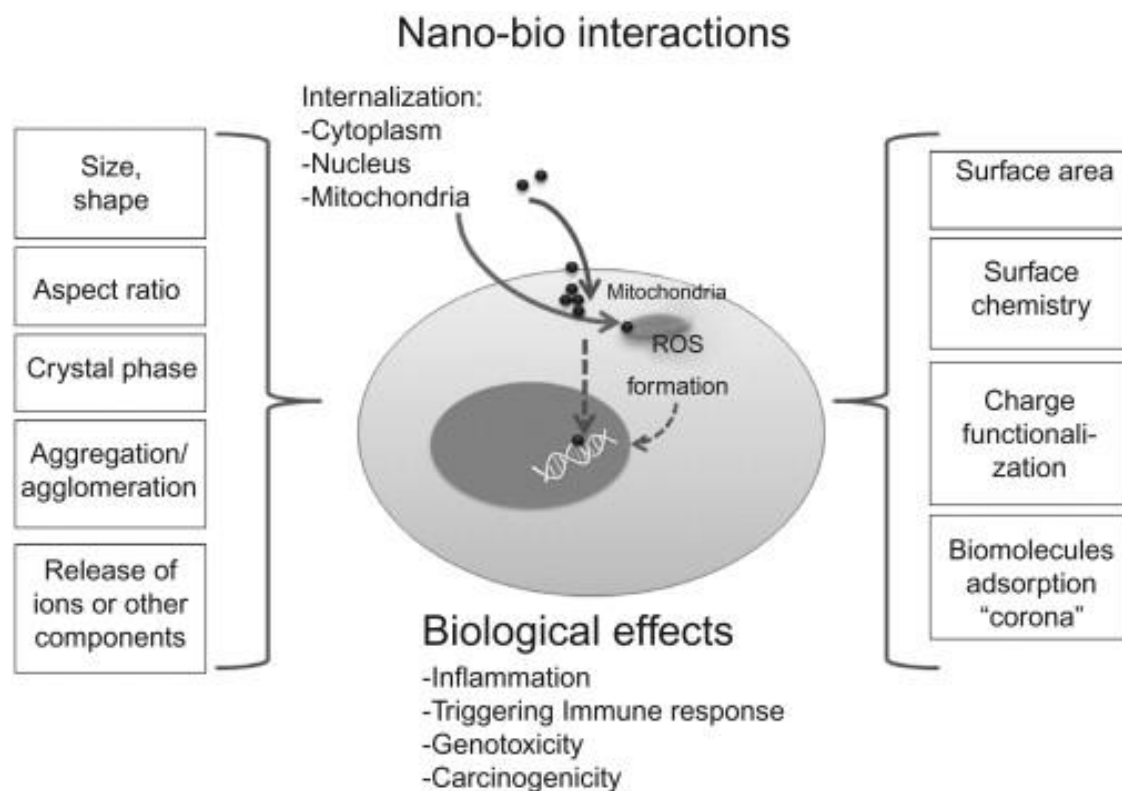
➢ Metodologias analíticas:  
↓  
adequabilidade;  
limitações;  
suficiência (associação).

Fonte: Labuda et al, 2023.

### 3. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E BIOLÓGICA DO NM

> Para nanomateriais de uso em saúde, a caracterização biológica (avaliação do potencial tóxico do nanomaterial) se faz necessária.

- Testes de triagem toxicológica;
- Compreensão de possíveis nanobiointerações e potenciais repercussões adversas deflagradas por propriedades nano-específicas.

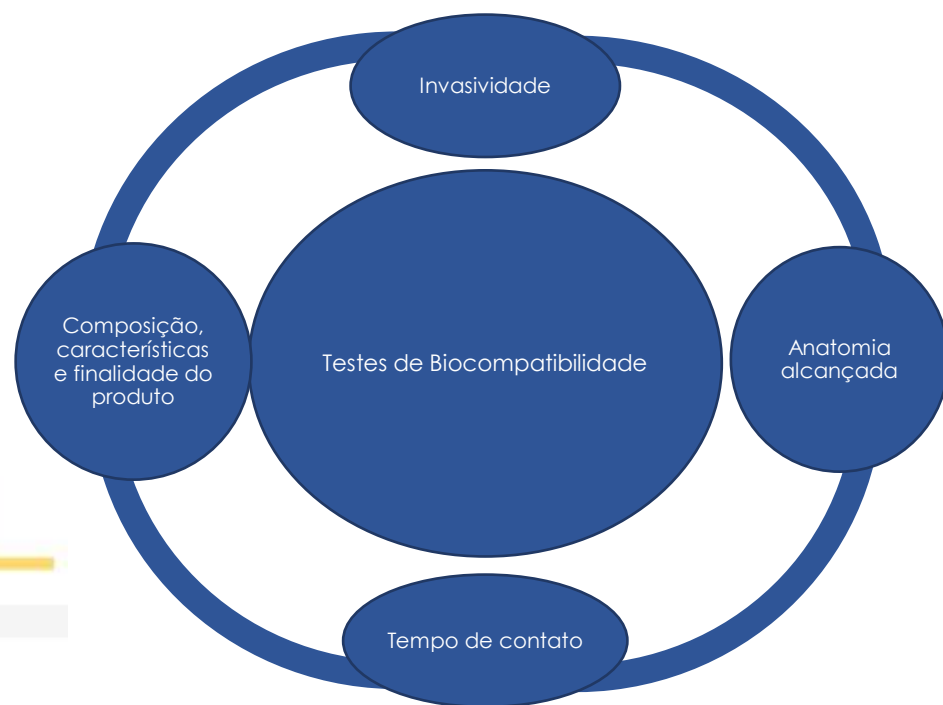


> Recomenda-se que metodologias validadas (próprias ou adaptadas para análise de nanomateriais) sejam adotadas.

# 4. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA BIOLÓGICA DO PRODUTO

↳ Avaliação pré-clínica baseada na série de normas ISO 10993 (biocompatibilidade).

↳ De modo geral, a determinação dos desfechos toxicológicos de interesse baseia-se em 4 aspectos:



» No cenário de produtos que contenham nanomateriais, essa lógica permanece a mesma, devendo-se também considerar :

- Tipo de nanomaterial empregado e sua apresentação no produto;
- Finalidade/propósito do nanomaterial no produto;
- Propriedades físico-químicas, morfológicas, topográficas, bem como o comportamento biológico do nanomaterial no cenário de exposição previsto.



## 4. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA BIOLÓGICA DO PRODUTO

» Sob essa perspectiva, deve-se optar por estratégia de teste compreensiva que:

- abarque diferentes desfechos e mecanismos de toxicidade;
- considere a possibilidade de nanoformas incidentais;
- minimize a influência de eventuais confundidores (impurezas, contaminantes) sobre os resultados obtidos;
- mimetize o ambiente biológico de exposição;



Avaliação de Risco mais assertiva!



Fonte: MOREIRA, 2022.

## 5. REPORTE DE INFORMAÇÕES

≡ O consolidado de dados obtidos nos processos de caracterização e avaliação de segurança biológica devem ser apresentados sob a forma de relatórios, devidamente, instruídos e detalhados.

» Do ponto de vista regulatório é importante ter em mente que...

- > Interferências podem acontecer e comprometer a interpretação de resultados;
- > Uma boa compreensão dos ensaios é necessária (avaliação de adequabilidade);
- > A escolha de metodologias analíticas deve ser justificada (preferência por métodos validados);
  - > Inaplicabilidade, limitações, necessidade de adaptação metodológica, combinação de ensaios devem ser consideradas;
  - > Avaliações baseadas em similaridade podem ser temerárias, por isso não são recomendadas;
  - > Abordagens preditivas robustas e suficientemente validadas ainda se encontram indisponíveis → metodologias convencionais (desfechos toxicológicos definidos caso a caso).
  - > Os relatórios de ensaio de produtos de base nanotecnológica devem apresentar informação pormenorizada sobre o projeto, produto e incorporação nanotecnológica; bem como delineamento metodológico realizado para condução da avaliação de segurança biológica do dispositivo.



## 6. CONCLUSÃO

≡ O Guia nº 63/2023 teve como propósito:

- ↳ Consolidar e estruturar o conhecimento disponível, sob uma perspectiva regulatória;
- ↳ Com a sua publicação, pretende-se:

- > Reduzir assimetrias informacionais (setor regulado/academia/órgão regulador);
- > Promover espaços de interlocução e colaboração → avanço científico e regulatório;
- > Favorecer e amadurecer as discussões e progresso plural do conhecimento no âmbito da Nanotecnologia aplicada à área da saúde.

**Materiais de Uso em Saúde de base nanotecnológica seguros e eficazes, cuja relação benefício-risco mostre-se favorável ao propósito clínico a que se destinem!**

**Esse documento encontra-se disponível no Portal da Anvisa para consulta e recebimento de contribuições (pelo prazo de 120 dias).**



# REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 546, de 30 de agosto de 2021. Dispõe sobre os requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde. Brasil, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de notificação e de registro, e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos. Brasil, 2022.

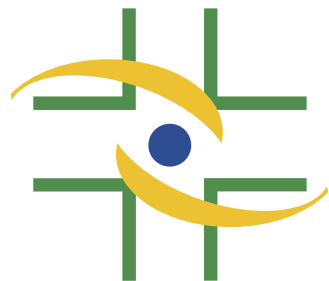
Da Cunha, G. F. Marques. Nanociência: um novo mundo. Disponível em: <[http://allchemistry.iq.usp.br/oqsp/OQSP-2020-2-Nanoquimica-Giuseppe\\_Cunha](http://allchemistry.iq.usp.br/oqsp/OQSP-2020-2-Nanoquimica-Giuseppe_Cunha)>

HALAMODA-KENZAOU, B. et al. **Anticipation of regulatory needs for nanotechnology-enabled health products - The REFINE White Paper**. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2019.

LABUDA ET AL. **Analytical Chemistry of Engineered nanomaterials: Part. 1. Socpe, regulation, legislation and metrology** (IUPAC Technical Report). Analytical Chemistry of Engineered nanomaterials. Pure Appl. Chem. 2023; aop.

LOURO, H. et al. **Role of Nanogenotoxicology Studies in Safety Evaluation of Nanomaterials**. Chapter 16. Nanotechnology Applications for Tissue Engineering., pgs 263-287.

MOREIRA, C. G. **Os Desafios Regulatórios da Avaliação de Segurança Biológica aplicada a Materiais de Uso em Saúde de Base Nanotecnológica: uma Proposição Regulatória sob uma Perspectiva de Risco**. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília. Brasília, p. 233. 2022.



# ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

## OBRIGADA!

Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde – GGTPS  
Gerência de Tecnologia de Materiais de Uso em Saúde – GEMAT  
[gemat@anvisa.gov.br](mailto:gemat@anvisa.gov.br)

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

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)  
[www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://www.twitter.com/anvisa_oficial)  
Anvisa Atende: 0800-642-9782



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

