

# RELATÓRIO DE ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO SOBRE CONTROLE DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO EM MEDICAMENTOS

Brasília – 2022

Gerência-Geral de Medicamentos (Gerência de Avaliação da Qualidade de  
Medicamentos Sintéticos)



# SUMÁRIO

IDENTIFICAÇÃO DA AIR – Processo SEI nº 35352.933093/2021-34.....	6
RELATÓRIO DE AIR.....	7
I. Sumário Executivo .....	7
II. Identificação do Problema Regulatório .....	9
a. Breve histórico sobre regulação para controle de produtos de degradação em medicamentos no Brasil .....	9
b. Situação atual da regulamentação vigente e contextualização do problema regulatório.....	12
c. Causas identificadas para o problema regulatório .....	21
d. Consequências do problema regulatório e expectativa de evolução .....	23
III. Identificação dos Agentes Afetados pelo Problema Regulatório .....	25
IV. Identificação da Fundamentação Legal .....	29
V. Definição dos Objetivos a serem Alcançados .....	31
VI. Mapeamento da Experiência Internacional .....	33
a. ICH .....	34
b. OMS.....	35
c. FDA.....	35
d. EMA .....	36
VII. Descrição das Possíveis Alternativas ao Enfrentamento do Problema Regulatório .....	37
a. Manutenção da situação atual (não ação) .....	38
b. Alternativas mapeadas.....	39
VIII. Participação Social.....	47
a. Discussões técnicas com grupo de especialistas .....	47
b. <i>Forced Degradation Workshop</i> .....	49
c. Consulta dirigida sobre estudos de auto-oxidação.....	51
IX. Exposição dos Possíveis Impactos das Alternativas Identificadas.....	56
X. Comparação de Alternativas .....	68
XI. Identificação e Definição dos Efeitos e Riscos.....	74
XII. Estratégia de Implementação, Monitoramento e Avaliação .....	80
Anexo I - Informações relevantes encontradas em guias internacionais sobre estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos .....	89
ICH Q1A(R2) .....	89
ICH Q1B .....	90
ICH Q2(R1).....	91

ICH Q3B(R2) .....	91
ICH Q6A .....	100
WHO TRS nº 1010, Annex 10 .....	101
WHO TRS nº 986, Annex 6 .....	102
Guidance for Industry - ANDAs: Impurities in Drug Products .....	107
Good ANDA Submission Practices Guidance for Industry .....	112
Recommendation on the Assessment of the quality of medicinal products containing existing/ known active substances .....	113
Guideline on Setting Specifications for Related Impurities in Antibiotics .....	117
Quality of medicines questions and answers: Part 1 .....	128
<b>Anexo II – Formulários de Levantamento de Impactos sobre Concorrência e Competitividade ....</b>	<b>129</b>
<b>FORMULÁRIO DE LEVANTAMENTO DE IMPACTOS SOBRE CONCORRÊNCIA E COMPETITIVIDADE</b> <b>(Alternativa 3a) .....</b>	<b>129</b>
<b>FORMULÁRIO DE LEVANTAMENTO DE IMPACTOS SOBRE CONCORRÊNCIA E COMPETITIVIDADE</b> <b>(Alternativa 3b) .....</b>	<b>133</b>
<b>Anexo III – Apresentação – necessidade de realização de avaliação de auto-oxidação em estudos de degradação forçada .....</b>	<b>137</b>
<b>Anexo IV – Formulário – Consulta sobre a revisão da RDC 53/2015: degradação oxidativa e condições de degradação .....</b>	<b>141</b>
<b>Anexo V – Resultados consolidados da consulta dirigida sobre estudos de auto-oxidação .....</b>	<b>142</b>
<b>Anexo VI – Sugestões apresentadas à Anvisa no <i>Forced Degradation Workshop</i> .....</b>	<b>163</b>
<b>Sugestões da consultoria nacional especializada .....</b>	<b>163</b>
<b>Sugestões do IFDC .....</b>	<b>164</b>

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Protocolos de aditamentos de estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação entre 2018 e 2022 (petições encerradas foram excluídas do levantamento). ....	13
<b>Figura 2.</b> Itens de exigência emitidos pela GQMED entre 03/02/2020 e 9/11/2022, classificados em totais e relacionados ao controle de produtos de degradação .....	16
<b>Figura 3.</b> Itens de exigência relacionados a controle de produtos de degradação, emitidos pela GQMED entre 03/02/2020 e 9/11/2022, classificados por conteúdo. As categorias estão especificadas na legenda do gráfico e detalhadas no texto. ....	18
<b>Figura 4.</b> Árvore do problema regulatório com suas causas e consequências. Para maiores detalhes sobre as causas e consequências, ver texto descritivo. ....	20
<b>Figura 5.</b> Representação esquemática do objetivo geral, objetivos específicos e resultados esperados da intervenção regulatória .....	33
<b>Figura 6.</b> Alternativas mapeadas para solução do problema regulatório, incluindo a alternativa de não ação, descrita no item anterior .....	40
<b>Figura 7.</b> Condições de degradação utilizadas pelas empresas nos estudos de degradação forçada (consulta dirigida).....	52
<b>Figura 8.</b> Capacidade das empresas de desenvolver estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico do IFA.....	55

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Agentes afetados pelo problema regulatório: descrição de impactos do problema regulatório nos agentes afetados, impactos dos agentes afetados no problema regulatório, relevância do problema regulatório para os agentes, evolução e perspectivas.....	26
<b>Tabela 2.</b> Critérios de avaliação de viabilidade das alternativas .....	42
<b>Tabela 3.</b> Análise de viabilidade das alternativas avaliadas.....	43
<b>Tabela 4.</b> Principais alterações a serem realizadas no marco regulatório e proposta de tratamento por meio das alternativas 3a e 3b.....	45
<b>Tabela 5.</b> Impactos externos (para empresas nacionais e multinacionais) e internos (para a Anvisa) identificados para a alternativa “Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente envolvendo exclusivamente a manutenção dos critérios para controle de produtos de degradação em medicamentos no ato normativo” (Alternativa 3a). A intensidade e a probabilidade de ocorrência de cada impacto também foram mapeadas (B – Baixa; M – Média; e A - Alta).....	57
<b>Tabela 6.</b> Impactos externos (para empresas nacionais e multinacionais) e internos (para a Anvisa) identificados para a alternativa “Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente envolvendo a manutenção dos critérios para realização dos estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos no ato normativo” (Alternativa 3b). A intensidade e a probabilidade de ocorrência de cada impacto também foram mapeadas (B – Baixa; M – Média; e A - Alta).....	61
<b>Tabela 7.</b> Impactos das alternativas identificadas sobre concorrência e competitividade, micro e pequenas empresas, impactos sobre o comércio internacional ou nível de abertura dos mercados, saúde, segurança, meio ambiente, custos administrativos e orçamento e impactos para os consumidores. A intensidade e a probabilidade de ocorrência de cada impacto também foram mapeadas. ....	64
<b>Tabela 8.</b> Critérios de comparação de alternativas .....	69
<b>Tabela 9.</b> Comparação entre as alternativas regulatórias 1 (não ação), 3a e 3b .....	71
<b>Tabela 10.</b> Efeitos identificados para a alternativa proposta .....	75
<b>Tabela 11.</b> Riscos identificados para a alternativa regulatória selecionada, análise técnica dos riscos e estratégias de implementação e monitoramento das ações necessárias .....	77
<b>Tabela 12.</b> Plano de implementação da alternativa regulatória selecionada (Alternativa 3b).....	81
<b>Tabela 13.</b> Estratégia de monitoramento e avaliação da proposta .....	83
<b>Tabela 14.</b> Dados basais dos indicadores de monitoramento .....	84

## IDENTIFICAÇÃO DA AIR – Processo SEI nº 35352.933093/2021-34



**MACROTEMA**  
Medicamentos

### PROJETO REGULATÓRIO

8.2 Alinhamento internacional dos parâmetros para a verificação de produtos de degradação em medicamentos (Revisão da RDC 53/2015)



**UNIDADE RESPONSÁVEL**  
GQMED/ GGMED

### DATA DE CONCLUSÃO DO DOCUMENTO

10/03/2023




### RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO

Juçara Ribeiro Franca. Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária.

# RELATÓRIO DE AIR

## I. Sumário Executivo


### Problema Regulatório




A RDC 53/2015 estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos sintéticos. A adequação dos estudos de degradação forçada aos critérios estabelecidos nesta normativa é fonte de um número elevado de exigências técnicas, resultando em atrasos na finalização de análises das petições avaliadas pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED). Essas exigências decorrem, principalmente, da desarmonização internacional relacionada ao tema e da dificuldade de compreensão das expectativas técnicas da Agência relacionada aos estudos de degradação forçada, que evoluíram ao longo dos últimos sete anos. Verificou-se que os critérios estabelecidos para avaliação de produtos de degradação são falhos em descrever adequadamente os estudos que são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos sintéticos registrados.

### Objetivos

O objetivo deste trabalho é tornar o conjunto de critérios para avaliação de produtos de degradação capaz de prever adequadamente os estudos que são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos sintéticos registrados. Para tanto, pretende-se: a) harmonizar os critérios para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos com os critérios descritos em guias internacionais, especialmente nos guias do ICH; b) redefinir os critérios técnicos, com base no conhecimento científico disponível, e c) apresentar ao setor regulado orientações claras, que reduzam dúvidas técnicas relacionadas ao tema.



### Possíveis Alternativas Regulatórias



As alternativas mapeadas para solução do problema regulatório foram:

1. manutenção do marco regulatório atual (não ação);
2. incorporação das informações atualmente presentes no guia em uma nova RDC e revogação dos documentos não normativos (P&R e Guia);
3. transposição de informações da RDC para Guia:
  - a. manter os critérios para controle de produtos de degradação em medicamentos em RDC e transpor as informações relacionadas à execução dos estudos de degradação forçada para guia;

## Possíveis Alternativas Regulatórias

As alternativas mapeadas para solução do problema regulatório foram (continuação):

- b. manter os critérios principais para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos em RDC.
4. revogação da RDC vigente, com transposição de todas as informações para um guia, e
5. revogação da RDC e guias vigentes, com incentivo à adoção de práticas não normativas (autorregulação, correção, incentivos econômicos etc.).



## Alternativa Regulatória Sugerida

A alternativa regulatória selecionada foi a elaboração de um ato normativo (RDC) contendo os critérios principais relacionados ao controle de produtos de degradação e aos estudos de degradação forçada (previstos nos guias ICH ou embasados em critérios científicos bem estabelecidos), com a transposição das recomendações gerais não mandatórias aplicáveis aos dois assuntos para um guia (Alternativa 3b). Esta alternativa foi selecionada após análise de viabilidade e avaliação comparativa multicritério. Os principais critérios que resultaram na seleção da alternativa foram a) facilidade de implementação; b) capacidade efetiva de redução de exigências e indeferimentos desnecessários (desempenho) e, c) possibilidade de permitir um ambiente seguro para a entrada de novas empresas e novos produtos no mercado.



## Possíveis Impactos da Alternativa Sugerida

Os principais impactos positivos identificados para as empresas foram: a) possibilidade do uso de justificativas para a não realização do estudo experimental em determinadas condições; b) orientações claras quanto a justificativas que podem ser aceitas, e c) redução da necessidade de repetição de estudos. Para a Anvisa, os principais impactos positivos mapeados foram a) redução do número de exigências enviadas, e b) orientações claras aos revisores quanto a justificativas que podem ser aceitas. Ainda foram identificados impactos positivos sobre concorrência e competitividade para empresas pequenas e novos entrantes) e sobre o comércio internacional e nível de abertura dos mercados. Os principais impactos negativos identificados para as empresas foram: a) necessidade de treinamento de pessoal para revisão teórica dos estudos; b) questões práticas relacionadas à execução dos estudos de auto-oxidação, e c) necessidade de revisão de documentação protocolada em outras Agências para inclusão de informações teóricas, quando não disponíveis (para empresas multinacionais). O principal impacto negativo identificado para a Anvisa foi a possibilidade de aumento de SAT, decorrente da implementação do novo marco legal.





## **II. Identificação do Problema Regulatório**

### **a. Breve histórico sobre regulação para controle de produtos de degradação em medicamentos no Brasil**

As avaliações de qualidade, da segurança e da eficácia são os pilares fundamentais para a concessão do registro sanitário de um medicamento. Recentemente, uma ênfase cada vez maior vem sendo dada à garantia da qualidade e da segurança dos produtos, por meio do monitoramento e controle de impurezas e produtos de degradação. Os produtos de degradação são impurezas resultantes de alterações químicas de um insumo farmacêutico ativo (IFA), que surgem durante a fabricação ou armazenamento do medicamento. Eles podem ser formados pela ação de fatores ambientais diversos, como luz, temperatura, pH e água, ou pela reação do IFA com um excipiente ou com algum componente do sistema de embalagem (1);

O controle de impurezas e produtos de degradação é uma questão crítica porque a presença de substância indesejadas em IFA e medicamentos tem impacto não somente na qualidade, mas, também, na segurança dos produtos (2). Isso porque, a depender das concentrações em que são encontrados, as impurezas e os produtos de degradação podem ser tóxicos ou resultar em efeitos adversos ao paciente.

Neste tema, a discussão sobre a necessidade de regulamentação específica para o controle de produtos de degradação em medicamentos na Anvisa data de 2007. Conforme consta no Processo Administrativo nº 25351.512673/2010-77 (3,4), embora a solicitação de testes de identificação e quantificação dos produtos de degradação estivesse prevista nas legislações da Anvisa desde 2002 [RE 560/2002 (item 2.2.6) (5), substituída pela RE 398/2004 (item 2.8) (6), e, posteriormente, pela RE 01/2005 (item 2.9) (7)], até meados de 2007 esta avaliação era apresentada apenas para o registro de medicamentos novos e não era exigida para o registro de medicamentos genéricos e similares. A partir da capacitação técnica dos revisores, as primeiras exigências relacionadas ao tema foram emitidas. Porém, nas respostas a estas exigências verificou-se que as empresas farmacêuticas desconheciam as especificações e metodologia para avaliação dos produtos de degradação em medicamentos (3).

Assim, foi elaborado o primeiro instrumento não normativo, que visava orientar sobre o controle de produtos de degradação de medicamentos: o Informe Técnico nº 01, de 15 de julho de 2008 (3). Este documento foi revogado em agosto de 2008 porque verificou-se a necessidade de maior discussão do tema e construção de uma norma mais sólida com a participação do setor regulado. O fruto dessa discussão técnica foi a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013 (3,8).

À época da elaboração da RDC 58/2013 (8), a área técnica identificou que, embora as Resoluções vigentes relacionadas a validação de métodos analíticos (RE 899/2003 (9)) e estabilidade (RE 01/2005 (7)) tratassem claramente da necessidade de realização de estudos de degradação e monitoramento de produtos de degradação, não havia orientações claras sobre como o estudo de degradação deveria ser executado. Também não havia, à época, orientações claras sobre as especificações de produtos de degradação que deveriam ser adotadas em medicamentos. Essas lacunas regulatórias geravam divergências de interpretações entre os revisores dos processos de registro e as empresas e tinham como principal consequência a falta de harmonização na tomada de decisão. À época, a área técnica considerou que a realização do teste de estresse, assim como o desenvolvimento do método analítico para a identificação e quantificação dos produtos de degradação em medicamentos era de extrema importância porque estes estudos podem evitar um prejuízo maior à empresa e ao paciente, caso ocorra a formação de produtos tóxicos e/ou a perda parcial ou total da atividade terapêutica do medicamento (3).

A RDC 58/2013 (8) deveria entrar em vigência dois anos após a sua publicação. No entanto, antes de se tornar vigente, o texto normativo foi revogado por meio da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015 (10). Conforme consta no Processo Administrativo nº 25351.276301/2015-84 (4), a alteração da RDC 58/2013 (8) foi necessária para adequar a norma às expectativas da Agência sobre o tema e para evitar desarmonização internacional. Foram realizadas alterações textuais pontuais que tiveram como objetivos: a) alinhar o texto às verdadeiras expectativas da Anvisa e ao que seria praticado globalmente; b) evitar a realização de testes desnecessários; c) reduzir o custo para o cumprimento da norma; e d) alterar os prazos para adequação da norma, de acordo com o risco sanitário dos produtos.

A RDC 53/2015 (10) entrou em vigência no dia 23/12/2015 para os pedidos de registro, inclusão de nova forma farmacêutica e inclusão de nova concentração. A adequação dos

produtos registrados à RDC vigente em petições pós-registro foi solicitada de forma escalonada. Na versão inicial da RDC 53/2015 (10), foi solicitado que todos os medicamentos com registro válido se adequassem. No entanto, em uma revisão normativa, publicada por meio da RDC 171/2017 (11), foram elencadas petições pós-registro específicas nas quais a adequação deveria ser realizada. Esta alteração normativa simplificou o modelo de adequação de produtos, com a finalidade de evitar protocolos individuais de adequação. A partir da publicação da norma, as adequações dos produtos registrados passaram a ser feitas em conjunto com o protocolo de mudanças pós-registro específicas. As justificativas para as alterações foram: a) a necessidade de alinhamento da Anvisa às diretivas gerais do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH) que não costuma pedir a adequação de produtos legados após a publicação de um novo guia, e b) a necessidade de adequação de demanda à força de trabalho disponível na extinta Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE)<sup>1</sup> (12).

Os prazos para adequação propostos na RDC 171/2017 (11) foram definidos de acordo com a classe terapêutica do medicamento e listado nos Anexos I e II da Resolução. Para produtos enquadrados no Anexo I, o prazo para adequação foi 31/12/2017. O prazo para adequação dos produtos enquadrados no Anexo II foi 31/12/2019. Para os demais produtos, o prazo para adequação foi 31/12/2020.

Em paralelo à publicação da RDC 53/2015 (10), foi publicado o “Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos” (Guia 04/2015 (13)), cujo objetivo foi expor a opinião da Agência e demonstrar o melhor entendimento para o cumprimento da RDC 53/2015 (10), mais especificamente, na realização de estudos de degradação forçada e estudos de perfil de degradação, na identificação e qualificação de produtos de degradação.

A partir das dúvidas que foram surgindo no processo de implementação do regulamento, foi emitida, em 01/07/2016, a primeira versão do documento “Perguntas e Respostas: RDC 53/2015 e Guia 4/2015” (14). Este documento foi atualizado em 14/09/2017 e 04/10/2017 (15). Especificamente no que se refere aos procedimentos para qualificação de

---

<sup>1</sup> As informações relacionadas ao processo 25351.452495/2016-12 (12) foram coletadas dos documentos utilizadas para instrução do processo administrativo.

impurezas, foi elaborado o documento “Perguntas e Respostas: Fluxo de análise de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos”, de 18/07/2019 (16).

Os documentos listados acima estão vigentes e compõem atualmente o arcabouço regulatório que orienta sobre o controle de produtos de degradação em medicamentos.

### **b. Situação atual da regulamentação vigente e contextualização do problema regulatório**

A RDC 53/2015 (10) está vigente há 7 anos para petições de registro e inclusão de nova concentração, há 5 anos para petições de pós-registro de medicamentos enquadradas no primeiro escalão, há 3 anos para petições de pós-registro de medicamentos enquadradas no segundo escalão e há 2 anos para petições de pós-registro dos demais medicamentos.

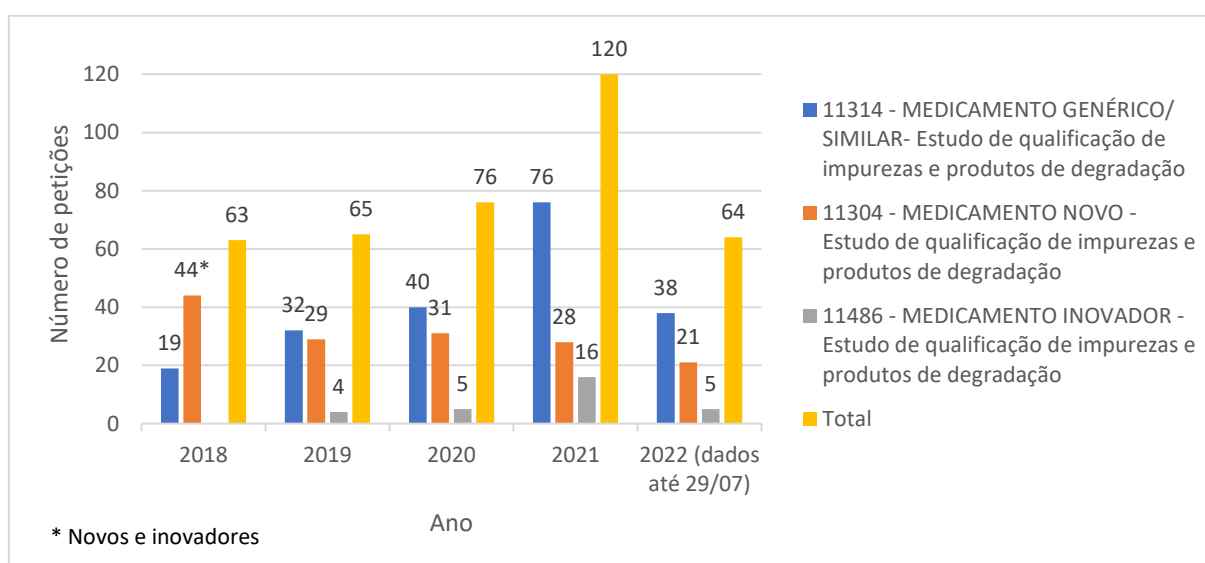
Neste período, a equipe técnica da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), que é responsável pela análise dos estudos de degradação forçada, observou mudanças significativas no conteúdo e na qualidade das documentações técnicas submetidas pela empresa.

De modo geral, foi possível verificar uma melhora na qualidade dos documentos analíticos submetidos à Anvisa, evidenciada por meio do uso de métodos mais seletivos (por exemplo, de cromatografia em detrimento de espectrometria e titulometria), do detalhamento das informações apresentadas nos relatórios técnicos e de avaliações mais criteriosas e detalhadas dos métodos desenvolvidos.

Embora seja esperada uma evolução técnica natural dos métodos analíticos, decorrente do avanço do conhecimento científico e do aumento do acesso à informação, é razoável admitir que a publicação da RDC 53/2015 (10) e a cobrança efetiva do atendimento aos critérios estabelecidos durante as análises técnicas atuaram como propulsoras na melhoria da qualidade regulatória dos documentos relacionados ao desenvolvimento de métodos analíticos e, de modo indireto, na melhoria da qualidade técnica dos métodos analíticos utilizados para controle de produtos de degradação em medicamentos.

Além da melhoria na qualidade dos documentos analíticos, descrita anteriormente, também foi verificado, ao longo dos últimos anos, aumento do número de processos para os quais foi necessário apresentar estudos adicionais que comprovam a segurança das impurezas e produtos de degradação presentes no medicamento. Em 2018 foram criados assuntos de peticionamento específicos para que os dados de qualificação de impurezas fossem enviados diretamente à Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF).

Conforme pode ser verificado na **Figura 1**, a tendência é de aumento do número de processos para os quais o aditamento específico é protocolado e analisado pela área técnica específica. Para avaliação mais adequada dos dados, foram excluídas desse levantamento os aditamentos que foram encerradas pela área técnica sem análise, tendo em vista que, em muitos casos, especialmente quando o aditamento começou a ser utilizado, muitas empresas realizaram o protocolo sem que houvesse necessidade de avaliação específica da segurança dos produtos de degradação presentes no medicamento.



**Figura 1.** Protocolos de aditamentos de estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação entre 2018 e 2022 (petições encerradas foram excluídas do levantamento).

A crescente necessidade de apresentação de informações adicionais referentes à segurança das impurezas e produtos de degradação presentes nos medicamentos pode ser explicada por diversos fatores. Dentre eles, podemos destacar: a) a implementação escalonada da RDC 53/2015 (10), que resultou em ampliação das petições pós-registro às quais os estudos se tornaram aplicáveis ao longo do tempo; b) a melhoria da qualidade dos métodos analíticos, que permite uma avaliação mais adequada e apurada das impurezas e produtos de degradação presentes nos medicamentos; e c) as deficiências no

desenvolvimento farmacotécnico, ainda não superadas, que resultam em medicamentos menos estáveis.

Independente das causas para que os aditamentos de qualificação de impurezas sejam protocolados, a existência das petições e o aumento no número de protocolos demonstra que, ao longo dos últimos anos, foi estabelecida, dentro da Agência, uma via adequada para avaliação da segurança de impurezas produtos de degradação.

Antes da publicação da RDC 53/2015 (10), os dados de segurança de impurezas de medicamentos novos (e inovadores, que eram registrados na mesma categoria) eram submetidos em conjunto com os dados referentes à avaliação de eficácia do produto. Por falta de uma orientação regulatória nacional referente ao controle dessas impurezas, a avaliação desses documentos nem sempre era realizada com o nível de detalhamento necessário.

Conforme descrito previamente, para medicamentos genéricos e similares, não havia critérios específicos para que fosse realizada avaliação da segurança dos produtos, inclusive no que se refere a eventuais diferenças entre o perfil de impurezas do medicamento genérico/similar e do medicamento de referência.

A existência de um número significativo de aditamentos de qualificação de impurezas de medicamentos genéricos e similares indica uma avaliação mais adequada das impurezas e produtos de degradação presentes nesses produtos. Essa avaliação é crítica para a verificação da segurança desses produtos e é um indicativo de que o principal objetivo da RDC 53/2015 (10), que era garantir que a segurança dos medicamentos comercializados no Brasil, por meio do controle adequado dos produtos de degradação, foi atingido.

Não obstante a verificação da adequabilidade da RDC 53/2015 (10) para implementação de um sistema efetivo de avaliação de produtos de degradação em medicamentos, há que se considerar os questionamentos constantes recebidos pela área técnica, no que se refere aos critérios estabelecidos na RDC 53/2015 (10), especialmente provenientes de empresas multinacionais.

Por ter sido desenvolvida com o objetivo de introduzir os conceitos de estudos de degradação forçada no cenário nacional, a Resolução foi escrita de maneira detalhada e prescritiva, de modo a permitir uma compreensão clara do que era esperado por empresas que nunca tinham tido contato com esse tipo de estudo. Como resultado, o texto trouxe

diversos detalhes técnicos que não estavam previstos em guias internacionais, que passaram a ser cobrados durante as análises de petições de registro e pós-registro.

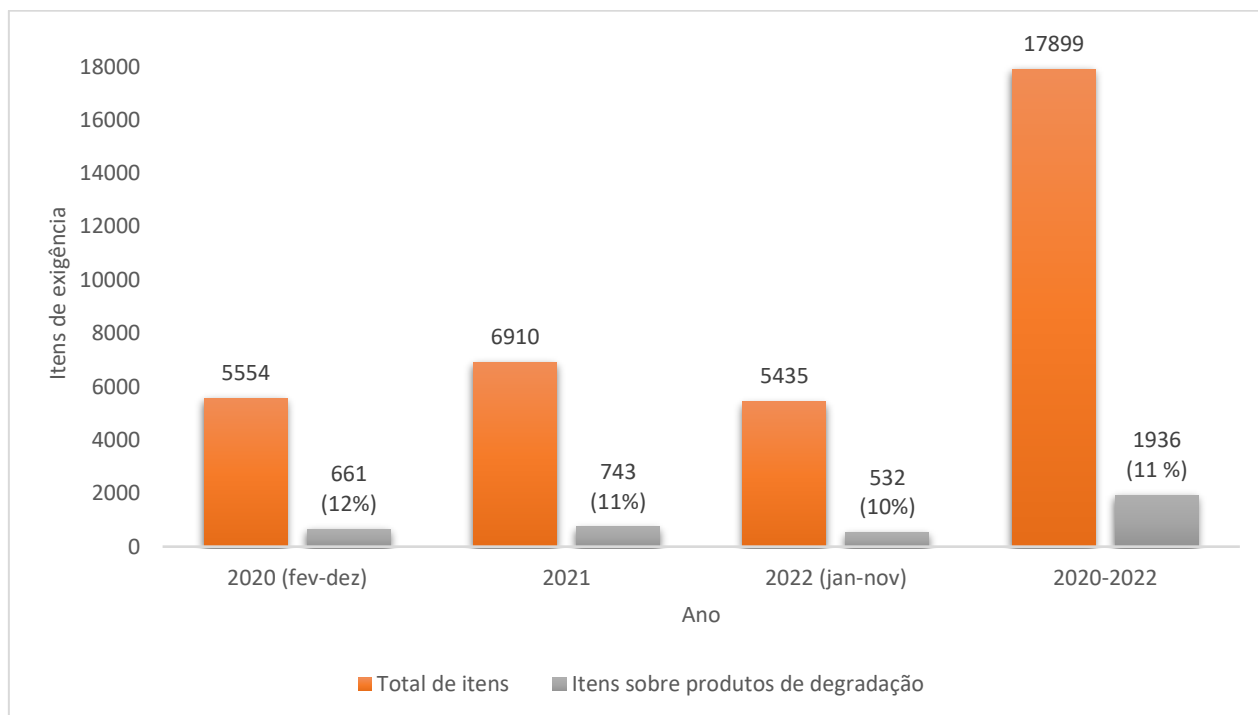
A adequação aos critérios prescritos pode resultar na necessidade de repetição de estudos, que implicam em aumento de custos de desenvolvimento do produto. Aqui, cabe destacar que alguns desses critérios prescritivos foram removidos quando a RDC 53/2015 (10) revogou a RDC 58/2013 (8). No entanto, as limitações do conhecimento científico existentes à época não permitirem que outros pontos de divergência técnica pudessem ser superados durante o processo de revisão realizado em 2015.

Neste mesmo cenário, ao longo dos últimos anos verificou-se que a adequação dos estudos de degradação forçada aos critérios estabelecidos na RDC 53/2015 (10) é fonte de um número elevado de exigências técnicas, resultando em atrasos na finalização de análises das petições avaliadas pela GQMED (Webinar Principais motivos de exigência e indeferimento de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos, 22/10/2020).

Essas exigências decorrem tanto da desarmonização internacional, descrita anteriormente, como da dificuldade de compreensão das expectativas técnicas da Agência relacionada aos estudos de degradação forçada, que evoluíram ao longo dos últimos sete anos. Embora diversos documentos tenham sido desenvolvidos pela Agência com o objetivo de facilitar a compressão das expectativas técnicas, algumas dessas expectativas foram amadurecidas e, atualmente, contradizem o texto normativo disponível, não podendo, portanto, ser adotadas na prática, ainda que possam simplificar as análises técnicas e os estudos que precisam ser implementados pelas empresas.

Para verificar de maneira mais adequada o impacto do tema nas exigências técnicas elaboradas pela GQMED, foi realizado um levantamento das exigências emitidas pela área técnica entre 03/02/2020 e 9/11/2022. Para o levantamento foram consultadas 1929 exigências, sendo 594 emitidas em 2020, 751 emitidas em 2021 e 584 emitidas em 2022. Foram incluídas no levantamento petições de registro e pós-registro, referentes a medicamentos de diferentes categorias (novos, inovadores, genéricos e similares) e provenientes de empresas nacionais e multinacionais.

Os dados obtidos estão apresentados na **Figura 2**. Como poder ser verificado, as exigências relacionadas ao tema correspondem cerca de 11% do total de itens de exigência emitidos pela área técnica, havendo pouca variabilidade neste índice nos últimos três anos.



**Figura 2.** Itens de exigência emitidos pela GQMED entre 03/02/2020 e 9/11/2022, classificados em totais e relacionados ao controle de produtos de degradação

Para avaliar com mais detalhes os principais motivos das exigências identificadas, os itens específicos foram separados em onze categorias:

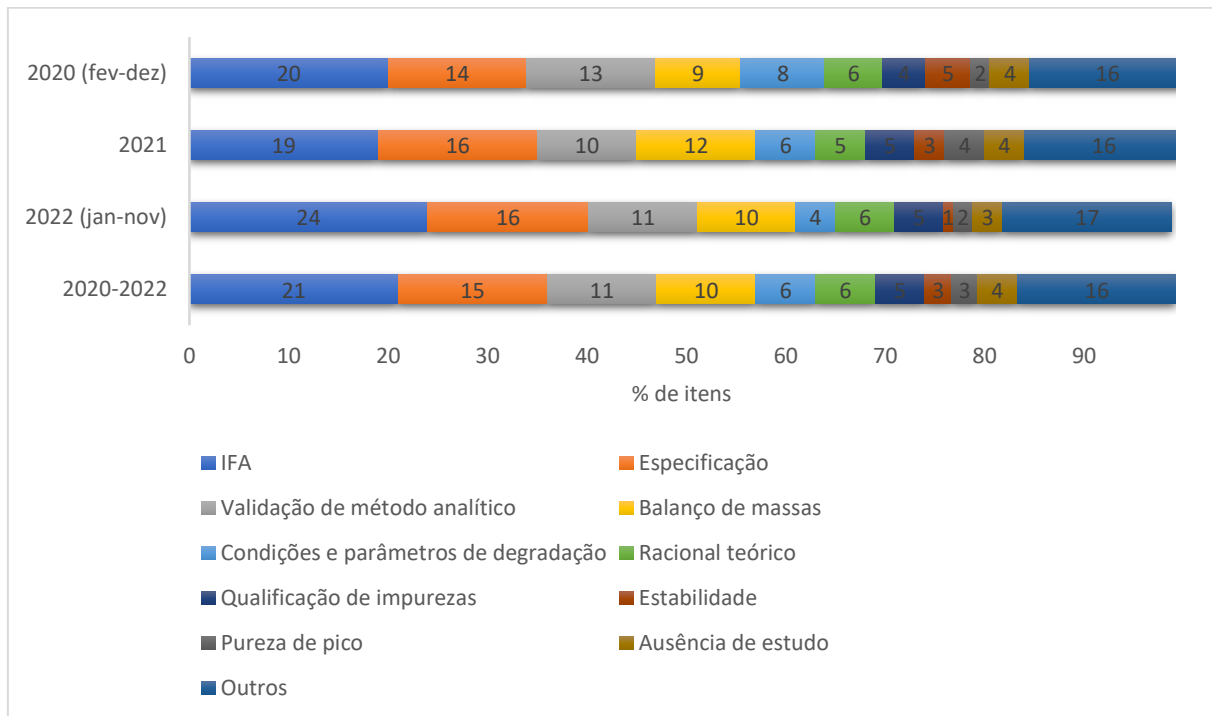
- 1) IFA – nesta categoria foram incluídos todos os itens de exigência que estavam relacionados ao insumo farmacêutico, independente do motivo de solicitação;
- 2) Especificação – foram abarcados nesta categoria os itens nos quais as especificações de impurezas (específicas, inespecíficas, individuais e totais) nos medicamentos foram questionadas ou para as quais foi solicitada justificativa;
- 3) Validação de método analítico – nesta categoria foram incluídos todos os itens no qual a exigência estava relacionada a algum aspecto da validação do método analítico, em especial, à demonstração da seletividade do método, incluindo os casos em que o estudo de degradação forçada foi solicitado para fins de validação e que avaliações específicas dos dados obtidos foram solicitadas com essa finalidade;



- 4) Balanço de massas – as solicitações incluídas vão desde a necessidade de cálculo do balanço de massas até a justificativa para os desvios encontrados;
- 5) Condições e parâmetros de degradação – foram incluídos os itens de exigência relacionados à necessidade de realização do estudo em condições específicas (ex. degradação metálica, umidade) e os relacionados à necessidade de ajuste nos parâmetros de degradação (uso de condição mais branda ou mais agressiva, por exemplo);
- 6) Racional teórico – nesta categoria estão os itens de exigência relacionados à solicitação de justificativas e racional teórico para o desenvolvimento do estudo (pesquisa prévia) ou a partir dos resultados obtidos (conclusões);
- 7) Qualificação de impurezas – foram adicionadas nesta categoria as solicitações de protocolo de aditamento de qualificação de impurezas e outras solicitações relacionadas à apresentação de dados que comprovassem a segurança das impurezas identificadas nos medicamentos;
- 8) Estabilidade – nesta categoria foram contemplados os itens que envolveram solicitações com impacto nos estudos de estabilidade, por exemplo, a necessidade de alteração das especificações em razão dos resultados de estabilidade obtidos e avaliações nos cuidados de conservação decorrentes dos resultados dos estudos de degradação forçada;
- 9) Pureza de pico – foram incluídos os casos de solicitação de avaliação da pureza dos picos cromatográficos ou de justificativas para os resultados obtidos;
- 10) Ausência de estudo – foram incluídos nesta categoria os casos em que foi solicitado o estudo de degradação forçada, principalmente em razão da necessidade de adequação do produto em petições pós-registo, mas, também, nos casos em que justificativas técnicas para a não apresentação do estudo não foi aceita; e
- 11) Outros – Nesta categoria foram incluídos todos os itens não abarcados nas categorias anteriores, incluindo questões relacionadas a métodos de amostras e outros aspectos práticos, solicitações para envio de cromatogramas e reporte de resultados em formatos específicos, solicitações para realização do estudo com o IFA e/ou com o placebo e/ou com o IFA proveniente de fabricante adicional e/ou concentração adicional do produto, discussões acerca de

conclusões do estudo com impacto em validação de processo, desenvolvimento farmacotécnico, embalagem, etc. e solicitações de identificação de impurezas, entre outros.


A distribuição dos itens de exigência nas categorias está apresentada na **Figura 3**. Conforme pode ser verificado na Figura, para medicamentos, as exigências relacionadas a especificações, validação analítica, balanço de massas e condições e parâmetros de degradação são as mais frequentes.



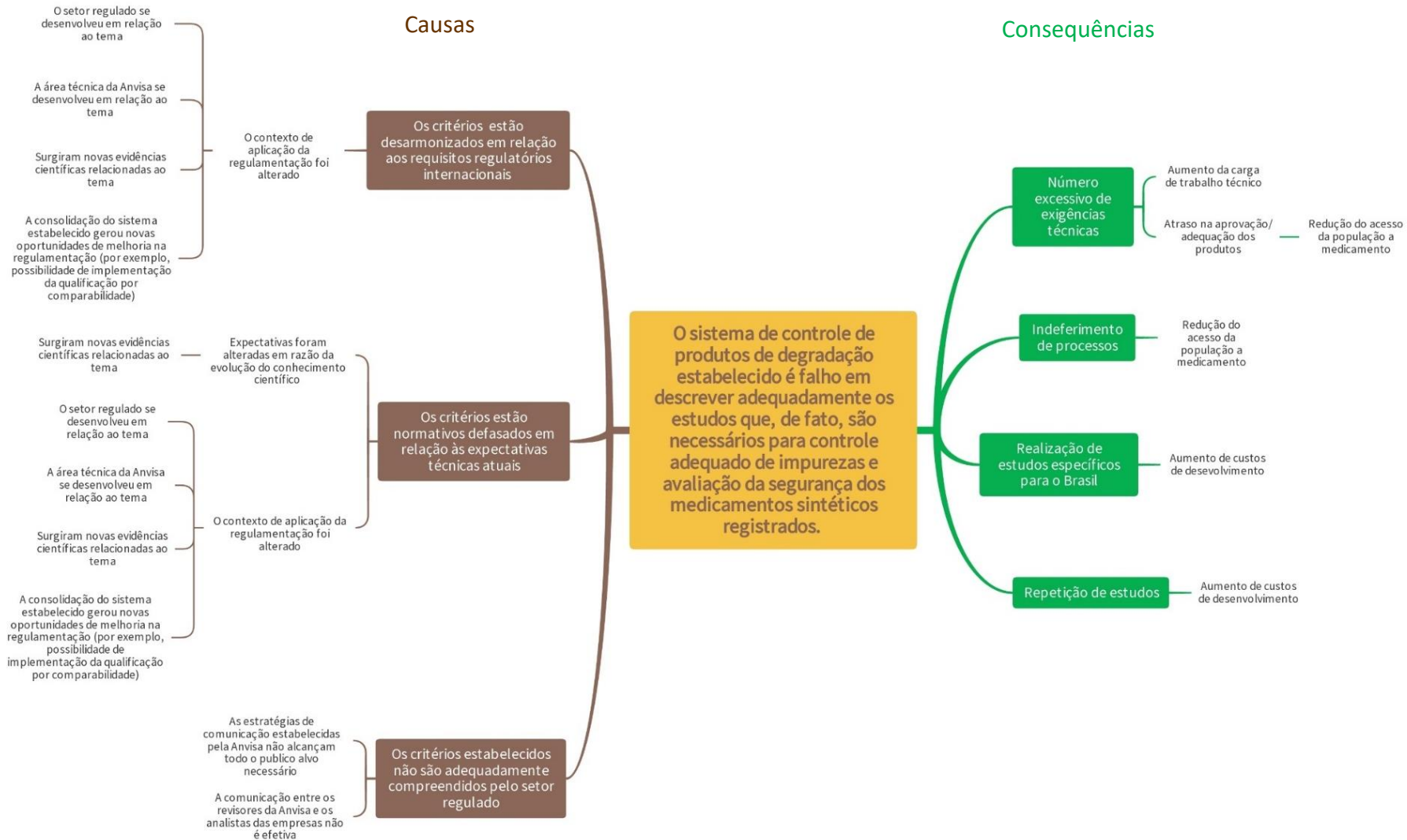
**Figura 3.** Itens de exigência relacionados a controle de produtos de degradação, emitidos pela QMED entre 03/02/2020 e 9/11/2022, classificados por conteúdo. As categorias estão especificadas na legenda do gráfico e detalhadas no texto.

Do exposto, é possível compreender que, se por um lado, a RDC 53/2015 (10) cumpriu o seu papel de introduzir um procedimento eficiente para avaliação da segurança de medicamentos, no que se refere ao controle de produtos de degradação, por outro **o conjunto de critérios estabelecidos para avaliação de produtos de degradação é falho em descrever adequadamente os estudos que são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos sintéticos registrados.**

Na **Figura 4** é apresentando um diagrama do problema regulatório, com suas causas e consequências.



Para a definição do problema regulatório, das suas causas e das causas-raízes, foi utilizada a metodologia dos 5 Porquês. Um especialista foi designado para fazer o levantamento inicial. A seguir, as informações compiladas foram encaminhadas a outro servidor da área, para que uma revisão crítica do problema regulatório, das suas causas e das causas-raízes fosse realizada. Para a definição das consequências, foi utilizada a ferramenta *Future Wheels*. Da mesma forma que descrito anteriormente, o trabalho foi realizado em dupla, sendo as consequências mapeadas previamente um servidor e, revisadas, posteriormente, por outro servidor.



**Figura 4.** Árvore do problema regulatório com suas causas e consequências. Para maiores detalhes sobre as causas e consequências, ver texto descritivo.

### c. Causas identificadas para o problema regulatório

As principais causas identificadas para o problema regulatório são a desarmonização entre os critérios estabelecidos em relação aos requisitos regulatórios internacionais, a defasagem dos critérios normativos em relação às expectativas técnicas atuais e a ausência de compreensão clara dos critérios estabelecidos.

Quanto à **desarmonização em relação aos requisitos regulatórios internacionais**, é importante esclarecer que ela não decorre de mudanças nos requisitos internacionais vigentes para o tema, mas, principalmente, de mudanças do contexto nacional no qual a normativa se insere e de evoluções científicas.

Conforme descrito anteriormente, a redação de um regulamento mais detalhado do que os regulamentos internacionais foi necessária para a implementação de um sistema efetivo de controle de produtos de degradação em medicamentos. No mesmo sentido, a implementação de estratégias de controle de produtos de degradação baseadas em outros medicamentos (por exemplo, a qualificação pela via comparabilidade) não foi possível no momento de implementação do sistema de controle de produtos de degradação em medicamentos porque, à época da implementação do sistema, não havia dados técnicos suficientes para definir quais os produtos estariam adequados.

A mudança do cenário regulatório é decorrente: 1) do amadurecimento do setor regulado, que, ao compreender melhor o tema é capaz de se adaptar a regulamentos menos prescritivos; 2) do amadurecimento da área técnica da Anvisa responsável pela análise do tema, que passou a ter uma compreensão mais clara dos itens que, de fato, são críticos no que se refere ao controle de produtos de degradação; 3) das evidências científicas que surgiram em relação ao tema; e 4) da consolidação do sistema controle de produtos de degradação implementado (por exemplo, a presença de produtos adequados à regulação vigente no mercado permite a adoção de qualificação pela via da comparabilidade, que não havia sido prevista nos regulamentos iniciais).

A pouca maturidade de setor regulado e da Anvisa quando da elaboração dos regulamentos vigentes fez com que orientações que não estavam claras em guias internacionais fossem incorporadas no guia da Anvisa. Isso porque não havia evidência científica suficiente para que esses requisitos fossem eliminados. Essas orientações foram

reavaliadas ao longo dos últimos anos. Por um lado, evidências científicas surgiram para ratificar o entendimento técnico descrito na norma (por exemplo, relacionado à necessidade de realização de estudos de degradação na presença de íons metálicos). Por outro, as evidências científicas mais recentes indicam a possibilidade de simplificação dos requisitos regulatórios (por exemplo, estudos em fase líquida para formas farmacêuticas sólidas). Neste contexto, uma harmonização regulatória, que não foi possível à época da edição do ato, pode ser realizada neste momento.

No que se refere à **defasagem dos critérios normativos em relação às expectativas técnicas atuais**, esta decorre da evolução natural do conhecimento técnico-científico. Como exemplo, podemos citar a solicitação de estudos de degradação em fase líquida para medicamentos de forma farmacêutica sólida, que foi incluída no texto normativo porque, à época, não havia evidências suficientes de que esses estudos poderiam ser dispensados. Entretanto, pesquisa científica realizada *a posteriori* demonstrou que esses estudos podem ser dispensados (17).

Outros exemplos de evolução do conhecimento científico incluem uma avaliação mais detalhada da via de degradação oxidativa, os parâmetros de degradação (*endpoints*) e os cálculos de balanço de massas (18). Ainda neste sentido, a mudança do contexto de aplicação da norma, resultante do amadurecimento do setor regulado e da área técnica e das diversas discussões referentes a este tópico realizadas ao longo dos últimos anos, também contribuíram para que a área técnica tivesse uma visão mais clara dos aspectos que são, de fato, críticos quando da avaliação de produtos de degradação em medicamentos. Se por um lado, aspectos descritos na Resolução (por exemplo a solicitação de degradação mínima de 10% em todas as condições) deixaram de ser cobrados, por outro, aspectos não previstos claramente na Resolução (por exemplo cálculos e justificativas para desvios de balanço de massas) passaram a ser solicitados com frequência (conforme descrito na **Figura 3**, questões relacionadas ao balanço de massas é o quarto item mais frequente de exigência).

Quanto à **compreensão dos critérios estabelecidos**, diversas foram as ações tomadas pela Anvisa nos últimos tempos para mitigar as divergências de entendimento relacionadas à interpretação da norma. Essas ações incluem a elaboração do guia, dos documentos de perguntas e respostas e a participação em eventos com a presença do setor regulado. Não obstante esses esforços, ainda é constante a ocorrência de questionamentos relacionados a

supostos requisitos da Anvisa que não são os efetivamente cobrados pela Agência, questionamentos esses geralmente oriundos de empresas multinacionais. Por exemplo, ainda não está claro para as empresas qual a diferença entre a adequação de produtos registrados da vigência da norma e a necessidade de repetição de estudo, que acontece em algumas situações específicas. Essa confusão leva algumas empresas a entenderem que a Anvisa exige que um novo estudo de degradação forçada seja realizado em situações de solicitações pós-registro nas quais o estudo não é requerido. Da mesma forma, algumas empresas ainda entendem que é obrigatório obter degradação superior a 10% em todas as condições de degradação e que não há possibilidade de apresentação de justificativas técnicas nos casos em que o protocolo do estudo de degradação forçada não segue exatamente o disposto na RDC 53/2015 (8).

Neste contexto, é possível entender que as estratégias de comunicação adotadas pela Anvisa ainda não atingem todo o público-alvo necessário (especialmente os analistas de empresas pequenas e analistas estrangeiros de empresas multinacionais) e não tem sido efetiva em comunicar claramente o que é esperado.

#### **d. Consequências do problema regulatório e expectativa de evolução**

A primeira consequência direta das falhas do sistema regulatório em descrever adequadamente os estudos que, de fato, são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos é o alto número de exigências realizadas para tratamento desse tópico (ver descrição detalhada na avaliação de contexto regulatório).

O número elevado de exigências resulta em: 1) aumento da carga de trabalho para a área técnica, decorrente da necessidade de revisões secundárias das solicitações, e 2) atraso na aprovação de pedidos de registro, de solicitações de alterações pós-registro e de adequações de produtos, realizadas em conjunto com as alterações pós-registro.

Por sua vez, o atraso na aprovação de solicitações resulta em redução da disponibilidade de medicamentos para o mercado, que pode acarretar em: a) menor número de produtos equivalentes terapêuticos disponíveis para um mesmo tipo de produto (para medicamentos genéricos e similares), com redução na competitividade e possível impacto nos preços

praticados; b) desabastecimento transitório ou permanente (nos casos em que a empresa opta por retirar o produto do mercado por não conseguir se adequar à legislação vigente); e c) ausência de opções terapêuticas adequadas para o tratamento de pacientes específicos (para medicamentos novos e inovadores). Em todos esses casos, a missão institucional da Anvisa, de garantir o acesso da população aos medicamentos é comprometida.

Em casos mais complexos, as falhas do sistema resultam em indeferimento de pedidos de registro e alterações pós-registro. Em alguns casos, o indeferimento do pedido de registro ou da alteração pós-registro pode resultar em dificuldades de acesso a medicamentos, conforme descrito anteriormente.

Em outro grupo de consequências identificado para o problema regulatório estão os estudos excessivos realizados para cumprimento da legislação vigente. As falhas do sistema em estabelecer claramente os estudos que são necessários faz com que as empresas precisem repetir os estudos de degradação forçada para cumprimento de exigências técnicas. Da mesma forma, a falta de clareza da regulamentação e os requisitos específicos da legislação levam diversas empresas multinacionais a realizarem estudos de degradação forçada específicos para o Brasil. Ainda, a falta de previsibilidade regulatória quanto à possibilidade de qualificação pela via da comparabilidade resulta em realização de estudos toxicológicos em animais que podem ser desnecessários. Em todos esses casos, os custos do desenvolvimento do medicamento são aumentados e a tendência natural é que esses custos sejam repassados ao consumidor. No último caso, além do custo, a realização de estudos toxicológicos que poderiam ser substituídos por testes analíticos esbarra, ainda, nas questões éticas relacionadas à realização de testes desnecessários em animais.

É importante destacar que as falhas do processo em definir os estudos que são realmente necessários (problema regulatório) têm sido corrigidas por meio das exigências técnicas, de modo que as falhas verificadas ainda não estão sendo traduzidas na disponibilização de medicamentos para o mercado cuja segurança não tenha sido adequadamente avaliada. Essa correção faz com que o objetivo principal do sistema de controle adotado, que é a garantia da segurança dos produtos, ainda seja alcançado. Neste contexto, qualquer alteração que seja proposta neste sistema deve garantir que uma avaliação adequada da segurança dos produtos seja mantida.



Na medida em que nenhuma ação para tratamento do problema regulatório é tomada, é esperado que as exigências técnicas e indeferimentos relacionados ao tema aumentem, visto que, conforme descrito anteriormente, as expectativas técnicas têm se distanciando dos critérios normativos ora especificados.

Ainda que, nos últimos tempos, diversos documentos tenham sido desenvolvidos pela área técnica para esclarecer o setor quanto às expectativas técnicas mais recentes, os entendimentos e as melhores evidências científicas atuais começaram a divergir e, até certo ponto, a contrariar os critérios regulatórios previstos, de modo que a mera publicação de documentos orientativos se tornou insuficiente.

Neste mesmo cenário, na ausência de ações que aproximem a legislação local dos regulamentos internacionais que versam sobre o tema, é esperado que cada vez mais empresas multinacionais identifiquem a necessidade de realizar estudos de degradação forçada específicos para o Brasil. Em alguns casos, os custos relacionados a estes estudos podem se tornar determinantes na decisão da empresa de regularizar ou não seus produtos no Brasil e impactar, de maneira direta, no acesso da população a determinados produtos.

### **III. Identificação dos Agentes Afetados pelo Problema Regulatório**

A **Tabela 1** apresenta um mapeamento dos agentes afetados pelo problema regulatório. A forma como os agentes afetam e são afetados pelo problema também foi mapeada.

**Tabela 1.** Agentes afetados pelo problema regulatório: descrição de impactos do problema regulatório nos agentes afetados, impactos dos agentes afetados no problema regulatório, relevância do problema regulatório para os agentes, evolução e perspectivas

Agente afetado	Como o problema afeta o agente	Os agentes afetam o problema? Como?	Relevância	Evolução	Perspectiva
Empresas nacionais	A falha do sistema regulatório em descrever adequadamente os estudos que, de fato, são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos resulta em investimento de recursos desnecessários para desenvolvimento e redesenvolvimento de métodos analíticos; demora na aprovação do produto; e, em último caso, reprovação do produto.	Sim. A necessidade de detalhamentos normativos, que por vezes se tornam obsoletos, decorre de uma necessidade das empresas, especialmente das nacionais, de que os procedimentos para realização de estudos sejam excessivamente detalhados. Por outro lado, as inovações apresentadas nas petições contribuem continuamente para o estabelecimento de novos entendimentos técnicos.	Alta	Embora a qualidade das avaliações analíticas tenha melhorado nos últimos anos, as empresas nacionais ainda possuem dificuldades em atender adequadamente os requisitos da RDC 53/2015 e este é um ponto frequente de exigências quando da análise de qualidade de petições de registro/ pós-registro.	Caso nenhuma ação seja tomada, é esperado aumento no número de exigências relacionadas aos estudos de degradação forçada, conforme tendência observada nos últimos anos.
Empresas multinacionais	A falha do sistema regulatório em descrever adequadamente os estudos que, de fato, são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos resulta em investimento de recursos desnecessários para desenvolvimento e redesenvolvimento de métodos analíticos, realização de estudos específicos para o Brasil, demora na aprovação do produto e, em último caso, reprovação do produto. Ainda, a desarmonização pode impactar na decisão da empresa sobre regularizar ou não o produto no Brasil.	Sim. Ao questionarem constantemente a Anvisa acerca dos parâmetros estabelecidos na RDC 53/2015, as empresas, especialmente as multinacionais, estimulam a Agência no processo de discussão sobre as melhores práticas a serem adotadas para o controle de produtos de degradação e contribuem para a mudança dos entendimentos técnicos, com base no avanço do conhecimento científico. Da mesma forma, as inovações apresentadas nas petições contribuem continuamente	Alta	Embora a qualidade das avaliações analíticas tenha melhorado nos últimos anos, as empresas multinacionais ainda possuem dificuldades em compreender os requisitos da RDC 53/2015 e justificar adequadamente a aplicabilidade de estudos realizados em outros mercados ao contexto nacional. Desta forma, o atendimento à esta normativa é um ponto frequente de exigências quando da análise de qualidade de petições de registro/ pós-registro.	Caso nenhuma ação seja tomada, é esperado aumento no número de exigências relacionadas aos estudos de degradação forçada, conforme tendência observada nos últimos anos.

Agente afetado	Como o problema afeta o agente	Os agentes afetam o problema? Como?	Relevância	Evolução	Perspectiva
		para o estabelecimento de novos entendimentos técnicos.			
Servidores da Anvisa que avaliam estudos de degradação forçada	A falha do sistema regulatório em descrever adequadamente os estudos que, de fato, são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos resulta em aumento da carga de trabalho durante a análise das petições, atrasa as análises e aumenta o número de questionamentos referentes a exigências e indeferimentos que os servidores precisam responder.	Sim. Na medida em que analisam casos inovadores, os servidores expandem seu conhecimento e passam a praticar análises mais robustas, que consolidam novos entendimentos técnicos.	Média	Os servidores da Anvisa têm se mostrando cada vez mais capacitados para avaliação de estudos de degradação forçada. Esta melhoria da qualidade do corpo técnico, decorrente do aumento da frequência de análise de estudos e dos investimentos em capacitação, resulta em avaliação mais adequada dos estudos, com questionamentos cada vez mais aprofundados. Sem evolução comparável do setor regulado, as exigências têm se tornado mais frequentes e mais complexas.	Caso nenhuma ação seja tomada, é esperado aumento no número e na complexidade de exigências relacionadas aos estudos de degradação forçada, conforme tendência observada nos últimos anos.
Gestores da Anvisa	O atraso nas análises de petições, decorrente do aumento do número de exigências, gera desafios para o controle da produtividade da Agência e cumprimento de prazos legais	Sim. Na medida em que a revisão do marco legal não é priorizada pela gestão da Anvisa, o tratamento do problema é adiado.	Média	As filas de análise de pedidos de registro voltaram a ser preocupação na Anvisa no último ano. Embora o principal fator relacionado ao aumento de filas seja o elevado gasto de recursos humanos durante a pandemia, o tratamento dos passivos gerados se torna mais desafiador para temas que geram exigências frequentes e que são de maior compreensão para o setor regulado, maximizando os atrasos de aprovação de produtos gerados por outros motivos.	Caso nenhuma ação seja tomada, é esperado que a dificuldade de adequação técnica impacte cada vez mais nas avaliações realizadas e que esse impacto se reflita cada vez mais nos prazos de análise da Agência.
Consumidores (diretos e indiretos)	A demora na aprovação dos produtos impacta na disponibilidade de medicamentos e pode resultar em	Não.	Baixa	Conforme descrito acima, as filas de registro voltaram a ser preocupação na Anvisa e essas filas estão	Caso nenhuma ação seja tomada, é esperado que a dificuldade de adequação

Agente afetado	Como o problema afeta o agente	Os agentes afetam o problema? Como?	Relevância	Evolução	Perspectiva
	aumento de preço, desabastecimento e, em casos mais extremos, falta de acesso a tratamento adequado.			relacionadas ao acesso dos pacientes aos medicamentos. Quanto maior o desafio técnico para tratamento do passivo, maior será a demora para aprovação dos produtos.	técnica impacte cada vez mais no prazo para disponibilização dos produtos ao consumidor.

#### IV. Identificação da Fundamentação Legal

O problema regulatório identificado encontra-se diretamente relacionado à necessidade de atuação do Anvisa em gerar medidas proporcionais que visem a redução de agravos à saúde (mediante o controle adequado de produtos de degradação de medicamentos, que podem ser tóxicos), mas que garantam o acesso da população aos produtos que promovam a recuperação da saúde (medicamentos). A necessidade de atuação do Estado para o estabelecimento de medidas que visem a redução de agravos à saúde e, ao mesmo tempo, promovam o acesso adequado aos produtos, está estabelecida no Art. 196 da Constituição Federal de 1988 (19).

“Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante **políticas** sociais e econômicas **que visem à redução do risco** de doença e **de outros agravos e ao acesso** universal e igualitário **às ações e serviços para** sua promoção, proteção e **recuperação.**” (grifo nosso)

Neste contexto, o problema regulatório identificado está relacionado à avaliação da qualidade e da segurança de medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos (IFA) sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, que deve ser realizada quando da concessão do registro e da solicitação de mudanças pós-registro do medicamento. Os artigos 12 e 13 da Lei nº 6.360/1976 (20), que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências, determinam a necessidade de avaliação de registro e de avaliações pós-registro de medicamentos:

“Art. 12 - Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.

(...)

Art. 13 - Qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia e expressa do Ministério da Saúde e será desde logo averbada no registro.”

A competência da Anvisa para concessão de registro de medicamentos está estabelecida na Lei nº 9.782/1999 (21), que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. De forma mais específica, o inciso IX do art. 7º dessa Lei estabelece que compete à Anvisa conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação. O inciso I do § 1º do art. 8º dessa

mesma Lei inclui os medicamentos entre os produtos sujeitos a controle e fiscalização da Agência.

Quanto à necessidade de avaliação adequada da segurança do produto quando do registro do medicamento, a Lei ° 6.360/1976 (20) determina:

“Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:

(...)

II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e **inocuidade** necessárias;” (grifo nosso)

A competência do Ministério da Saúde em estabelecer normas relacionadas ao tema está descrita no Art. 75 da Lei nº 9.782/1999 (21):

“Art. 75. O Ministério da Saúde baixará normas e aperfeiçoará mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, tendo em conta a identidade, atividade, pureza, eficácia e **inocuidade** dos produtos e abrangendo as especificações de qualidade a fiscalização da produção.

Parágrafo Único. As normas a que se refere este artigo determinarão as especificações de qualidade das matérias-primas e dos produtos semielaborados utilizados na fabricação dos medicamentos, bem como as especificações de qualidade destes, e descreverão com precisão os critérios para a respectiva aceitação.”

A transferência da incumbência de regulamentação sobre o tema para a Anvisa está estabelecida no inciso I do § 1º do art. 8º da Lei nº 9.782/1999 (21).

No que se refere à necessidade tornar o sistema regulatório proporcional, o Art. 41 da Lei nº 9.782/1999 (21), estabelece:

“Art. 41. O registro dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 1976, e o Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969, poderá ser objeto de regulamentação pelo Ministério da Saúde e pela Agência visando a desburocratização e a agilidade nos procedimentos, desde que isto não implique riscos à saúde da população ou à condição de fiscalização das atividades de produção e circulação.”

Ainda, quanto à necessidade de tornar a normativa de controle de produtos de degradação clara e adequada às práticas vigentes, o Manual de Redação da Presidência da República (22) assim orienta:

“O princípio da segurança jurídica, elemento fundamental do Estado de Direito, exige que as normas sejam precisas e claras para que o destinatário das disposições possa identificar a nova situação jurídica e as consequências que dela decorrem. As formulações obscuras, imprecisas, confusas ou contraditórias devem ser evitadas.”

Por fim, a Resolução - RDC nº 585/2021 (23), alterada pela RDC nº 705/2022 (24) que aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e dá outras providências, estabelece, no inciso I do art. 107, que a análise de dados de tecnologia farmacêutica (qualidade) nas petições de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamento novos, inovadores e inovações incrementais, genéricos e similares é de responsabilidade da GQMED.

A atuação direta no problema regulatório identificado é de competência exclusiva da Anvisa e não foram identificados órgãos, agências ou entidades que tenham competência complementar ou concorrente, conflito de atribuições ou recomendações para atuar sobre o problema.

## **V. Definição dos Objetivos a serem Alcançados**

A partir do problema regulatório, definiu-se que o objetivo geral deste trabalho é **tornar o conjunto de critérios para avaliação de produtos de degradação capaz de prever adequadamente os estudos que são necessários para controle adequado de impurezas e avaliação da segurança dos medicamentos sintéticos registrados.**

Ainda, a partir das causas do problema regulatório, os objetivos específicos definidos foram:

- harmonizar os critérios para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos com os critérios descritos em guias internacionais, especialmente nos guias do ICH;
- redefinir os critérios técnicos, com base no conhecimento científico disponível, e
- apresentar orientações claras, que reduzam dúvidas técnicas relacionadas ao tema.

De modo a garantir a manutenção da qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil, o segundo objetivo, que visa a redefinição de critérios baseado em conhecimentos científicos, será priorizado. Na medida do possível, os dois outros objetivos serão trabalhados em conjunto com o objetivo primário.

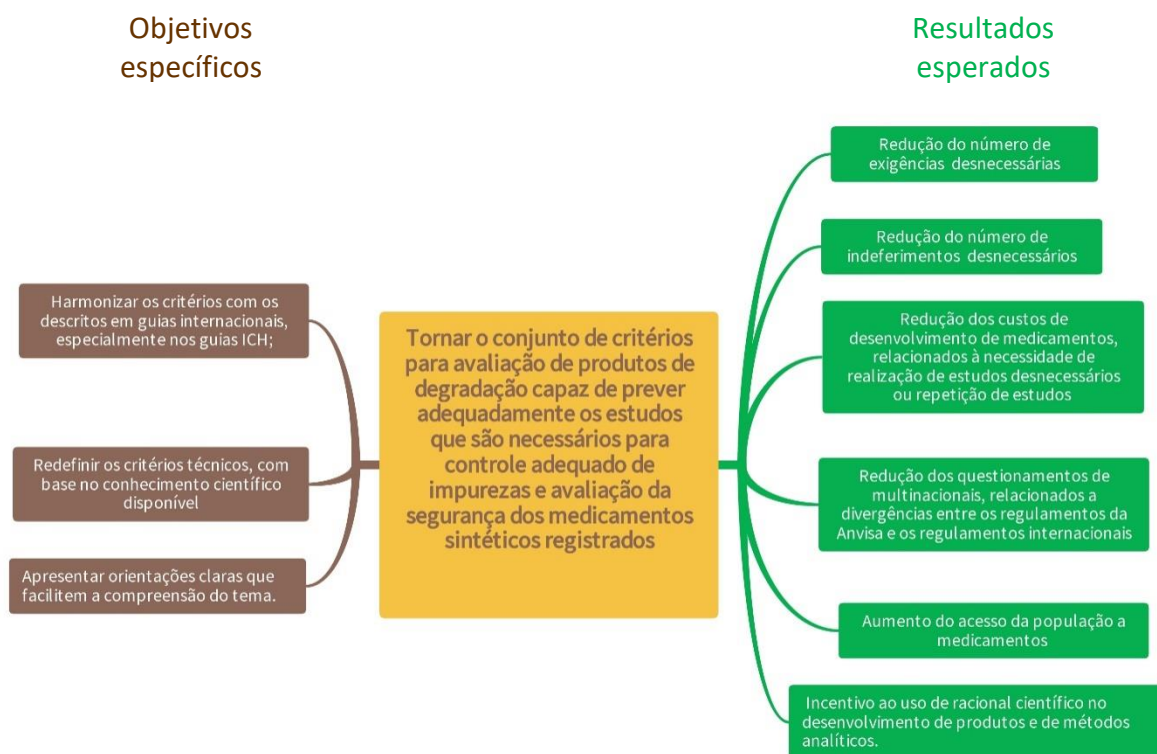
Os resultados esperados para este trabalho são:

- redução do número de exigências exaradas pela GQMED relacionadas à estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos;
- redução do número de indeferimentos publicados pela Anvisa relacionados ao descumprimento de requisitos referentes a estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos;
- redução dos custos de desenvolvimento de medicamentos, relacionados à necessidade de realização de estudos desnecessários ou repetição de estudos utilizados para cumprimento de requisitos referentes a estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos;
- redução dos questionamentos endereçados à Anvisa por empresas multinacionais, relacionados a divergências técnicas existentes entre os regulamentos da Anvisa e os regulamentos internacionais aplicável a estudos de degradação forçada;
- incentivo ao uso de racional científico no desenvolvimento de produtos e de métodos analíticos.

Vale destacar que os resultados esperados descrevem um cenário no qual os requisitos técnicos serão observados e cumpridos pelas empresas. Não se espera que haja redução de exigências e indeferimentos para os casos em que há descumprimento deliberado da Regulação vigente e controle inadequado dos produtos de degradação, por exemplo, em decorrência de falhas técnicas do desenvolvimento farmacêutico ou do desenvolvimento analítico. Uma vez que o objetivo da Regulação é garantir o controle adequado dos produtos de degradação e, em consequência, a segurança dos medicamentos, não é esperado que sejam reduzidas as exigências e indeferimentos relacionados a produtos que sejam, efetivamente, de baixa qualidade ou que possuam produtos de degradação que possam resultar em riscos à segurança do paciente. Neste contexto, os resultados esperados descritos nos primeiros itens não descrevem cenários nos quais não exigência ou nenhum indeferimento relacionado ao tema são realizados, mas nos quais esses instrumentos são reservados aos casos em que, de fato, haja problemas técnicos relacionados ao produto.

O objetivo geral, os objetivos específicos e os resultados esperados estão apresentados na **Figura 5**.





**Figura 5.** Representação esquemática do objetivo geral, objetivos específicos e resultados esperados da intervenção regulatória

As ações previstas neste trabalho estão de acordo com o Objetivo Estratégico 1 do Plano Estratégico 2020/2023 da Anvisa: *“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.”*

## VI. Mapeamento da Experiência Internacional

Tendo em vista que um dos objetivos específicos desse trabalho é harmonizar os critérios para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos com os critérios descritos em guias internacionais, especialmente nos guias ICH, faz-se necessário, antes de descrever as alternativas regulatórias identificadas, avaliar a experiência internacional relacionada ao tema, a fim de verificar como os exemplos internacionais podem ser aplicados no contexto nacional.

Para a avaliação, serão considerados os exemplos do ICH, da Organização Mundial de Saúde (OMS), da *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* e da *European Medicines Agency*

(EMA), que são referências internacionais reconhecidas em avaliação de qualidade de medicamentos.

#### a. ICH

O controle de produtos de degradação em medicamentos está descrito, de modo estratificado, em diferentes guias de qualidade do ICH.

- O guia ICH Q1A(R2) (25), que trata de estudos de estabilidade, traz definições de balanço de massas e de estudos de degradação forçada (denominados testes de estresse), além de orientações sobre a necessidade de uso de método indicativo de estabilidade. Neste mesmo guia, as orientações gerais sobre a condução dos estudos de degradação forçada são apresentadas. Também há sugestões de que as condições de degradação fotolítica, descritas no guia ICH Q1B (26) sejam utilizadas como referência nos estudos de degradação forçada.
- No guia ICH Q2(R1) (27), são fornecidas orientações sobre a necessidade de se realizar estudos de degradação forçada (denominados testes de estresse) para comprovação da seletividade de métodos analíticos quando impurezas específicas não estão disponíveis.
- As orientações sobre o controle de impurezas e produtos de degradação em medicamentos estão descritas no guia ICH Q3B(R2) (1). Esse guia inclui orientações gerais sobre métodos analíticos, definição de especificações e reporte de resultados e qualificação de impurezas e produtos de degradação.
- Orientações adicionais sobre avaliação de potencial mutagênico de produtos de degradação são apresentadas no guia ICH M7(R1) (28).
- As orientações específicas para definição de especificações de impurezas e produtos de degradação em medicamentos são apresentadas no guia ICH Q6A (29)

De maneira geral, é possível identificar que os guias do ICH possuem poucas orientações específicas quanto à realização dos estudos de degradação forçada. Por outro lado, há informações expressas quanto ao controle de produtos de degradação,

especialmente no que se refere a limites e estudos de qualificação necessários. As informações relevantes destacadas dos Guias ICH estão apresentadas no Anexo I.

### **b. OMS**

As principais informações relacionadas à condução dos estudos de degradação forçada estabelecidas pela OMS estão descritas no Anexo 10 do *WHO Technical Report Series* nº 1010 (30).

As orientações de como a OMS avalia o controle de impurezas e produtos de degradação em IFA e medicamentos podem ser encontradas no Anexo 6 do *WHO Technical Report Series* nº 986 (31).

O Anexo 10 do *WHO Technical Report Series* nº 1010 (30) apresenta algumas informações adicionais sobre como realizar o estudo de degradação forçada. No entanto, a maioria das informações apresentadas nesse guia são idênticas as descritas nos Guias do ICH. Da mesma forma que no ICH, há informações expressas quanto ao controle de produtos de degradação, especialmente no que se refere a limites de impurezas e estudos de qualificação necessários.

As informações do Anexo 6 do *WHO Technical Report Series* nº 986 (31) auxiliam no tratamento de medicamentos genéricos, que não são contemplados nos guias do ICH. As informações relevantes destacadas dos Guias citados estão apresentadas no Anexo I.

### **c. FDA**

A principal referência utilizada pela FDA para avaliação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos é o Guia ICH Q3B (32), que foi incorporado integralmente pela Agência. No entanto, dois documentos adicionais publicados pela Agência ajudam a compreender melhor as expectativas do regulador em relação à avaliação de impurezas em medicamentos genéricos. São eles:

- a) o documento *Guidance for Industry - ANDAs: Impurities in Drug Products* (33), que apresenta informações adicionais sobre como deve ser realizado o controle de impurezas em medicamentos genéricos; e
- b) o documento *Good ANDA Submission Practices - Guidance for Industry* (34), que apresenta orientações gerais para envio de documentação regulatória para comprovação do controle de impurezas em medicamentos genéricos.

As informações relevantes destacadas dos Guias citados estão apresentadas no Anexo I.

#### **d. EMA**

Da mesma forma que para a FDA, a principal referência utilizada pela EMA para avaliação de impurezas e produtos de degradação em medicamentos é o Guia ICH Q3B (35). Porém, três documentos publicados pela Agência fornecem informações adicionais sobre o controle de impurezas em medicamentos. São eles:

- a) o documento *Recommendation on the Assessment of the quality of medicinal products containing existing/ known active substances* (36), que apresenta informações adicionais sobre como deve ser realizado o controle de impurezas em medicamentos genéricos;
- b) o documento *Quality of medicines questions and answers: Part 1* (37), que fornece orientações sobre como dever ser realizado o cálculo de limites de impurezas para medicamentos; e
- c) o documento *Guideline on Setting Specifications for Related Impurities in Antibiotics* (38), que fornece orientações sobre o controle de impurezas em antibióticos.

As informações relevantes destacadas dos documentos citados estão apresentadas no Anexo I.

Além dos documentos citados acima, o documento *Reflection paper on the qualification of non-genotoxic impurities (draft)* (39) discute estratégias que devem ser consideradas previamente à realização de estudos de avaliação de risco prévias à realização

dos estudos de qualificação *in vivo*. Essas discussões levam em consideração os racionais científicos para a realização dos estudos em animais e os princípios de bioética para estudos em animais (3R). Tendo em vista que se trata de um documento ainda não consolidado e que a revisão normativa não envolveu, neste momento, as questões específicas relacionadas aos estudos apresentados para fins de qualificação de impurezas, este documento não foi incluído entre as referências listadas no Anexo I.

Entre os exemplos pesquisados (OMS, FDA e EMA), é comum verificar:

- a) adoção de orientações específicas relacionadas aos limites aceitáveis de impurezas em medicamentos, conforme limites estabelecidos no Guia ICH Q3B(R2), e orientações sobre a necessidade de dados de segurança adicionais (qualificação) para os casos em que os limites são extrapolados; e
- b) orientações específicas para o contexto local, adicionais às apresentadas no Guias ICH.

Em um esforço de harmonização internacional, a adoção de caminho semelhante ao adotado pelas instituições de referência é recomendada.

## **VII. Descrição das Possíveis Alternativas ao Enfrentamento do Problema Regulatório**

Conforme descrito na seção de identificação do problema regulatório, atualmente o marco regulatório que dispõe sobre a realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos no Brasil é composto pelos seguintes documentos:

- RDC 53/2015, alterada pela RDC 171/2017;
- Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos (Guia 04/2015);
- Perguntas e Respostas: RDC 53/2015 e Guia 4/2015 (última atualização em 04/10/2017); e

- Perguntas e Respostas: Fluxo de análise de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos (última atualização em de 18/07/2019).

Considerando a existência de um marco regulatório relacionado ao tema, primeiramente foi avaliada a possibilidade de manutenção do sistema regulatório atual (não ação), conforme apresentado a seguir.

#### **a. Manutenção da situação atual (não ação)**

A alternativa de manutenção da situação atual (não ação) envolve a manutenção do marco legal vigente (RDC 53/2015, alterada pela RDC 171/2017) e dos documentos auxiliares (Guia 04/2015 e os dois “Perguntas e Respostas”). Neste cenário, os textos dos documentos “Perguntas e Respostas” continuariam a ser atualizados conforme necessidade e os servidores a Anvisa continuariam participando de eventos relacionados ao tema, quando solicitados.

Esta alternativa foi avaliada e considerada inadequada para tratamento do problema regulatório, visto que foi identificado que a manutenção do sistema regulatório atual contribuiria para a progressão do problema regulatório, conforme descrito anteriormente.

A adoção dessa alternativa se traduziria, sobremaneira, em manutenção de número elevado ou em aumento de número de exigências técnicas e indeferimentos relacionados ao tema. Adicionalmente, por parte das empresas, seriam mantidos os gastos diretos e indiretos relacionados à realização de estudos desnecessários, à repetição de estudos e à demora na aprovação dos produtos. De modo indireto, o acesso dos pacientes aos medicamentos continuaria sendo afetado, seja pela demora na aprovação dos produtos, seja pela recusa das empresas multinacionais em regularizarem seus produtos no Brasil. Neste contexto, a manutenção dessa alternativa é desaconselhada.

## b. Alternativas mapeadas

Uma vez que a alternativa de não ação mantém o problema regulatório inalterado, alternativas para o alcance dos objetivos específicos foram avaliadas. As soluções para o problema foram avaliadas a partir do tratamento das causas e causas-raízes identificadas.

Para as causas “desarmonização em relação aos requisitos regulatórios internacionais” e “defasagem dos critérios normativos em relação expectativas técnicas atuais”, embora as causas raízes do problema (mudanças de cenário regulatório, evolução do conhecimento científico, amadurecimento do setor) tenham sido identificadas, essas causas-raízes não podem ser diretamente tratadas. Na verdade, elas são esperadas a partir evolução natural de um processo regulatório que migra da implementação para a consolidação. Neste contexto, a proposta de trabalho estabelecida focará no tratamento das causas primárias do problema, identificadas como “desarmonização entre os critérios estabelecidos em relação aos requisitos regulatórios internacionais” e a “defasagem dos critérios normativos em relação expectativas técnicas atuais” e das causas raízes identificadas como “As estratégias de comunicação estabelecidas não alcançam todo o público-alvo” necessário” e “ A comunicação entre os revisores e os analistas das empresas não é efetiva”.

Para uma avaliação completa do cenário, além da possibilidade de não ação (descrita no item anterior deste relatório), foram contempladas alternativas normativas e não normativas. As alternativas propostas estão apresentadas na **Figura 6**.

Alternativa 1: Manutenção do marco regulatório atual (não ação)

Alternativa 2: Modernização e incremento da regulamentação normativa vigente e exclusão das orientações e recomendações não normativas (Elaboração de RDC)

Alternativa 3: Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente, com transposição de orientações e recomendações para atos não normativos (Elaboração de RDC + Guia)

• **Alternativa 3a: Manter em ato normativo apenas os critérios para controle de produtos de degradação em medicamentos**

• **Alternativa 3b: Manter em ato normativo os critérios para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos**

Alternativa 4: Revogação da regulamentação normativa vigente, com a manutenção das recomendações relacionadas ao controle de produtos de degradação em atos não normativos (Elaboração de guia);

Alternativa 5: Revogação da regulamentação normativa vigente, com incentivo à adoção de práticas não normativas (autoregulação, correção, incentivos econômicos, etc.)

**Figura 6.** Alternativas mapeadas para solução do problema regulatório, incluindo a alternativa de não ação, descrita no item anterior

A seguir é apresentada a descrição das alternativas identificadas:

- Alternativa 2: Modernização e incremento da regulamentação normativa vigente e exclusão das orientações e recomendações não normativas (Elaboração de RDC): Esta alternativa se refere a uma reestruturação do sistema regulatório vigente, com o objetivo de reduzir o número de documentos oficiais que tratam do tema. Neste contexto, todas as informações relevantes referentes ao controle de produtos de degradação seriam condensadas em um ato normativo e instrumentos não normativos não seriam mais utilizados. Esta alternativa envolve a conversão de recomendações, atualmente apresentadas em guia, em obrigações legais.
- Alternativa 3: Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente, com transposição de orientações e recomendações para atos não normativos (Elaboração de RDC + Guia). Neste cenário, está sendo proposta uma reestruturação do sistema regulatório vigente, com o objetivo de reclassificar as informações que são mandatórias (normativas) e as que não são mandatórias (não normativas). O resultado dessa ação seria ainda a manutenção de ao menos um documento normativo e um documento não normativo. No que se refere ao tipo de informações que deveria estar em cada um dos documentos, foram pensadas duas alternativas:



- Alternativa 3a: Manter em ato normativo apenas os critérios para controle de produtos de degradação em medicamentos. Neste caso, o ato normativo compreenderia apenas critérios claramente descritos nos guias ICH, em especial, os relacionados ao controle de produtos de degradação. As informações não mandatórias relacionadas ao tema, além das informações relacionadas à execução dos estudos de degradação forçada seriam mantidas como recomendações, em um instrumento não normativo.
- Alternativa 3b: Manter em ato normativo os critérios para realização de estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos. Neste caso, o ato normativo compreenderia critérios relacionados ao controle de produtos de degradação e aos estudos de degradação forçada (previstos nos guias ICH ou embasados em critérios científicos bem estabelecidos) e o instrumento não normativo compreenderia recomendações gerais não mandatórias aplicáveis aos dois assuntos.
- Alternativa 4: Revogação da regulamentação normativa vigente, com a manutenção das recomendações relacionadas ao controle de produtos de degradação em atos não normativos (Elaboração de guia). Nesta alternativa, a proposta seria uma reformulação do sistema proposto com a migração de todas as informações para um instrumento não normativo. Da mesma forma, o número de referências relacionadas ao tema seria reduzido.
- Alternativa 5: Revogação da regulamentação normativa vigente, com incentivo à adoção de práticas não normativas (autorregulação, correção, incentivos econômicos etc.). Neste caso específico, todas as medidas relacionadas ao controle de produtos de degradação seriam revogadas e uma medida alternativa seria discutida com o setor produtivo para garantir a manutenção do controle adequado dos produtos de degradação em medicamentos.

Em caso de adoção de alternativa normativa, o instrumento normativo RDC foi selecionado como adequado dentre os disponíveis (Lei, RDC e IN). Foi descartada a necessidade de tratamento do tema em Lei porque, conforme previsto no item “Identificação da fundamentação legal”, o tema já é tratado, de maneira genérica na Lei 6360/1976. A

ferramenta IN foi descartada por se tratar de um instrumento que complementa uma RDC prévia.

Em caso de seleção de alternativa não normativa, o Guia foi selecionado por se tratar de um instrumento regulatório de caráter recomendatório e não-vinculante (pode ser elaborado independentemente da existência de uma RDC), com o propósito de expressar o entendimento da Agência sobre as melhores práticas relacionadas a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório (40). Considerando que o problema regulatório descrito envolve a falta de orientação adequada às empresas quanto às expectativas técnicas atuais para solução do problema regulatório, este instrumento não normativo parece o mais adequado.

As alternativas listadas anteriormente foram analisadas quanto à sua viabilidade. Esta avaliação de viabilidade foi realizada por meio de uma análise de percepção quanto a sete critérios norteadores: 1) eficácia e eficiência; 2) viabilidade técnica; 3) coerência normativa; 4) viabilidade legal; 5) proporcionalidade; 6) convergência regulatória internacional; e 7) viabilidade política. A **Tabela 2** apresenta os fatores que foram avaliados em cada um destes critérios. Os resultados de análise de viabilidade estão apresentados na **Tabela 3**.

**Tabela 2.** Critérios de avaliação de viabilidade das alternativas

Critério	O que avaliar
<b>Eficácia e eficiência</b>	Capacidade da alternativa regulatória atingir o objetivo desejado (efetividade) e de atingi-lo com os menores custos (eficiência)
<b>Viabilidade técnica</b>	Limitações técnicas ou tecnológicas que podem impedir ou dificultar a implementação, o monitoramento e o <i>enforcement</i> das alternativas regulatórias
<b>Coerência normativa</b>	Coerência entre as alternativas regulatórias e os marcos regulatório e legal relacionados ao problema em questão
<b>Viabilidade legal</b>	As alternativas não podem extrapolar as competências legais da Anvisa.
<b>Proporcionalidade</b>	Proporcionalidade entre o problema regulatório, os objetivos pretendidos e as soluções apresentadas
<b>Convergência regulatória</b>	Convergência da regulação nacional com referências, padrões, guias ou recomendações internacionais
<b>Viabilidade política</b>	Rejeição ou resistência política incontornável para a adoção e implementação da alternativa.

**Tabela 3.** Análise de viabilidade das alternativas avaliadas

Critério	Alternativa 1	Alternativa 2	Alternativa 3a	Alternativa 3b	Alternativa 4	Alternativa 5
Eficácia e eficiência	Não atinge os objetivos desejados	✓	✓	✓	✓	Não atinge os objetivos desejados
Viabilidade técnica	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Coerência normativa	✓	✓	✓	✓	Não é adequada para estabelecer questões obrigatórias relevantes	Não é adequada para estabelecer questões obrigatórias relevantes
Viabilidade legal	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Proporcionalidade	✓	Gera requisitos regulatórios adicionais e desnecessários	✓	✓	✓	✓
Convergência regulatória	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Viabilidade política	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Conforme pode ser verificado na **Tabela 3**, as alternativas 1, 2, 4 e 5 foram consideradas inviáveis. Como já discutido no item anterior, a adoção da alternativa 1 é considerada inadequada por implicar na ampliação do problema regulatório. Contudo, atendendo à metodologia da Análise de Impacto Regulatório, a manutenção do *status quo* será levada adiante para permitir a adequada comparação dos impactos das alternativas de enfrentamento ao problema regulatório.

Quanto à alternativa 2, esta foi considerada desproporcional, por envolver o aumento de requisitos regulatórios. A transferência de informações presentes em instrumentos não normativos para instrumentos normativos tornaria o sistema regulatório ainda mais complexo e geraria uma carga regulatória desnecessária. A proposta está em desacordo com a orientação de análise de impacto regulatório da OCDE que recomenda, ao revisar uma intervenção regulatória vigente, considerar os meios de alcançar os objetivos de forma mais simplificada e com menor custo, buscando a diminuição da carga administrativa (41).

A alternativa 4, por sua vez, foi considerada incoerente para se alcançar o objetivo normativo proposto. Considerando que parte das informações a serem tratadas (os limites de impurezas aceitáveis) são de cumprimento compulsório, o uso de um instrumento que não seja normativo não seria adequado para o tratamento do problema regulatório. Conforme estabelecido na Portaria 162/2012 (40), o instrumento regulatório não normativo não deve,

em qualquer caso, estabelecer requisitos técnicos não previstos em instrumentos regulatórios normativos ou em lei.

Na avaliação da alternativa 5, foi considerado que esta solução seria ineficaz em atingir os objetivos alcançados. Conforme descrito na identificação do problema regulatório, antes que o marco regulatório para controle de produtos de degradação em medicamentos fosse estabelecido, o controle de impurezas em medicamentos era ineficaz e não foi alcançado por meio de alternativas não normativas. Da mesma forma, a ausência completa de informações emitidas pelo órgão regulador não é uma alternativa adotada por nenhuma das instituições de referência consultadas durante o mapeamento internacional. Neste contexto, considera-se que a retirada de todos os requisitos regulatórios poderia implicar em redução dos níveis de segurança dos produtos. Da mesma forma, conforme já descrito na alternativa 4, considerando que há limites compulsórios a serem estabelecidos, entende-se que uma regulamentação específica se faz necessária.

A partir da análise de viabilidade realizada, as alternativas 3a e 3b foram selecionadas para avaliação nas etapas posteriores deste relatório. Para melhor compreensão das etapas subsequentes, na **Tabela 4** é apresentado um resumo dos principais pontos do marco regulatório e de como eles seriam tratados, considerando as alternativas 3a e 3b.

Para a alternativa 3a, a proposta é que apenas os limites de notificação, identificação e qualificação sejam mantidos em um ato normativo e todas as demais orientações, relacionadas à execução do estudo de degradação forçada sejam incluídas em um guia. Para a alternativa 3b, a proposta é que as orientações gerais sobre a execução do estudo sejam incluídas no ato normativo e que os detalhes sobre a execução do estudo e sobre questões técnico-científicas relevantes sejam tratados em guia específico.

**Tabela 4.** Principais alterações a serem realizadas no marco regulatório e proposta de tratamento por meio das alternativas 3a e 3b

Item	Proposta de alteração	Justificativa	Localização atual	Alternativa 3a	Alternativa 3b
<b>Escopo</b>	Inclusão de radiofármacos e medicamentos de notificação simplificada; exclusão de IFA atípico	Radiofármacos: esclarecer que esses produtos estão incluídos no escopo da norma porque são tratados como sintéticos Notificação simplificada/ IFA atípico: possibilitar o cumprimento da Resolução para medicamentos sintéticos que forem migrados de categoria	RDC	RDC	RDC
<b>Conceitos</b>	Harmonização com os Guias ICH	Harmonização internacional	RDC e Guia	RDC e Guia	RDC
<b>Avaliação teórica prévia<sup>1</sup></b>	Esclarecer o que é esperado da avaliação teórica prévia	Racionalizar os estudos experimentais realizados e reduzir exigências	RDC e Guia	Guia	RDC e Guia
<b>Condução do estudo de degradação<sup>2</sup></b>	Melhorar orientações sobre como conduzir o estudo, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• retirada da obrigação de realizar o estudo com o placebo</li> <li>• orientação sobre casos em que sejam usados IFA oriundos de fabricantes/rotas diferente com impacto significativo</li> <li>• orientação sobre concentrações diferentes (simplificação do requisito)</li> <li>• orientação sobre associações em dose fixa (simplificação do requisito)</li> <li>• orientação sobre condições de degradação (retirada de testes para fase sólida, inclusão de condição adicional para oxidação)</li> <li>• orientação sobre os parâmetros de degradação (retirada dos 10% e inclusão de outras orientações)</li> </ul>	Alinhar orientações com as melhores práticas atuais e com as referências internacionais e favorecer o desenvolvimento de estudos menos protocolares e com maior embasamento técnico-científico	RDC, Guia e P e R	Guia	RDC e Guia
<b>Avaliação dos resultados<sup>3</sup></b>	Orientar sobre a necessidade de avaliação aprofundada dos dados, incluindo avaliação do balanço de massas	Alinhar orientações com as melhores práticas atuais e com as referências internacionais e reduzir o número de exigências	RDC, Guia e P e R	Guia	RDC e Guia

Item	Proposta de alteração	Justificativa	Localização atual	Alternativa 3a	Alternativa 3b
<b>Limites de notificação, identificação e qualificação</b>	Não haverá alteração	NA	RDC	RDC	RDC
<b>Vias de qualificação de impurezas</b>	Inclusão da qualificação por via da comparabilidade e com base em lista de referência	Alinhar orientações com as melhores práticas atuais e com as referências internacionais e reduzir a necessidade de realização de experimentos com animais	RDC	RDC	RDC
<b>Documentação (CTD)</b>	Orientar sobre a organização e a localização dos documentos	Facilitar a organização dos relatórios, sem que haja estabelecimento de modelos específicos	NA	Guia	RDC e Guia
<b>Definição de especificações</b>	Orientar sobre a definição de especificações do produto	Incorporar orientações do guia ICH Q3B e reduzir exigências	NA	Guia	Guia
<b>Recomendações para produtos para os quais a norma não é aplicável</b>	Trazer orientações para o tratamento de produtos para os quais a norma se aplica parcialmente ou não se aplica	Facilitar o acesso à informação e reduzir a pulverização das informações	P & R	Guia	Guia

<sup>1</sup> As orientações sobre a necessidade de avaliação teórica prévia são pouco claras na Resolução vigente, de modo que, para a alternativa 3b, esta inclusão pode ser considerada um aumento de requisito.

<sup>2</sup> Os exemplos citados se referem a simplificações regulatórias que serão realizadas em ambas as alternativas propostas

<sup>3</sup> A necessidade de avaliar o balanço de massas não está claramente prevista na Resolução vigente, de modo que, para a alternativa 3b, esta inclusão pode ser considerada um aumento de requisito.

## VIII. Participação Social

A participação social na construção desta Análise de Impacto Regulatório se deu em três atividades principais:

- a) discussões técnicas com grupo de especialistas, realizadas entre julho de 2020 e novembro de 2022;
- b) *Forced Degradation Workshop*, realizado em 16/05/2022; e
- c) consulta dirigida sobre estudos de auto-oxidação, realizada entre 31/10/22 e 14/11/2022.

### a. Discussões técnicas com grupo de especialistas

Conforme comentado previamente, desde a publicação, a RDC 53/2015 e o Guia 4/2015 foram motivos de questionamentos constantes, especialmente provenientes de empresas multinacionais.

Em 2020, um grupo de especialistas em estudos de degradação oriundos de diversas empresas multinacionais procurou a GQMED com o objetivo de estabelecer um canal de discussão técnica sobre o tema e contribuir no levantamento de literatura científica publicada e na geração de novos conhecimentos científicos relacionados ao tema.

A proposta foi bem recebida pela área técnica e, desde 2020, a Anvisa participa das discussões realizadas por esse grupo, que foi posteriormente denominado *International Forced Degradation Community* (IFDC) e cuja proposta de trabalho é explorar as melhores práticas na condução de estudos de degradação forçada que garantam a segurança do medicamento.

Participam do grupo representantes das empresas GlaxoSmithKline, Pfizer, AstraZeneca, Gilead, Janssen, Baertschi Consulting, Spektra, Bristol Myers Squibb, Novartis, Merck Sharp and Dohme, Eli Lilly and Company e Merck. As atividades do grupo ainda estão em andamento e a participação é aberta para membros de outras empresas que tenham interesse em contribuir na construção do conhecimento científico.

A primeira discussão técnica realizada por este grupo foi relacionada à necessidade de condução de estudo em fase líquida para medicamentos em formas farmacêuticas sólidas.

Neste caso, como não havia dados de literatura disponíveis sobre o tema, o grupo realizou uma pesquisa científica (17), que demonstrou que esses estudos podem ser dispensados desde que algumas condições sejam respeitadas. As contribuições dos resultados gerados por este trabalho serão incorporadas na revisão normativa.

Outras discussões técnicas realizadas pelo grupo de trabalho focaram nos seguintes temas: 1) parâmetros de degradação (*endpoints*); 2) balanço de massas; 3) associações em dose fixa; e 4) pureza de pico.

Para o primeiro tema, o grupo também fez um trabalho de coleta de dados, que foi apresentado à Agência no evento *Forced Degradation Workshop* (ver item a seguir). Foi sugerido ao grupo que os dados sejam publicados em artigo científico, a fim de garantir o acesso à informação de todos os interessados.

Para o segundo tema discutido, foi realizada uma extensa revisão de literatura sobre o assunto, que também foi apresentada no evento *Forced Degradation Workshop*. Neste caso, embora os dados já sejam disponíveis, como se trata de um compilado com informações relevantes, também foi solicitado ao grupo que verificasse a possibilidade publicação da revisão, com a finalidade de facilitar o acesso à informação.

Para o terceiro tema, foi realizada uma apresentação no *Forced Degradation Workshop*, sugerido um fluxo de análise de produtos, baseado em informações previamente publicadas. A proposta é que as informações mais relevantes sejam compiladas no novo guia, que receberá contribuições públicas.

Quanto ao quarto tema, este ainda está em discussão pelo grupo e os resultados da revisão de literatura realizada ainda não foram apresentados.

Ainda que fortemente embasadas em conhecimento científico, por se tratar de contribuições majoritariamente oriundas de um grupo econômico específico (empresas multinacionais), todas as contribuições técnicas enviadas pelo grupo foram revisadas criticamente. As contribuições técnicas serão consideradas durante a revisão dos documentos técnicos. O IFDC trabalha para que as principais contribuições sejam publicadas por meio de artigos científicos. Essas publicações devem acontecer ao longo de 2023.



## ***b. Forced Degradation Workshop***

Este evento, que teve duração de um dia, foi realizado antes do início do processo de revisão do marco regulatório de controle de produtos de degradação em medicamentos e teve o objetivo de verificar as impressões de usuários da norma (empresas nacionais e multinacionais) quanto aos principais aspectos técnicos e normativos que necessitavam de alteração.

Os slides contendo as sugestões apresentadas pelos palestrantes estão disponíveis no Anexo VI.

As dificuldades encontradas pelas empresas nacionais na execução dos estudos de degradação forçada foram apresentadas por uma consultoria especializada em estudos de degradação forçada, que presta serviço para diversas empresas nacionais. Por serem oriundas de uma representante de um grupo econômico específico (consultoria), as contribuições foram revisadas criticamente antes de serem acatadas.

Os principais pontos de revisão apontados foram:

- a) necessidade de regras menos restritivas, com maior possibilidade de justificativas técnicas;
- b) revisão da aplicabilidade da resolução quanto a semissintéticos de derivados de fermentação (texto mais claro) e orientações para produtos para os quais a norma não é aplicável;
- c) melhoria na redação dos conceitos;
- d) retirada do parâmetro de degradação superior a 10%;
- e) retirada das orientações sobre pureza de pico do texto normativo;
- f) inclusão de orientações sobre:
  - a. elaboração do relatório de degradação forçada;
  - b. uso de métodos de teor e produtos de degradação são diferentes;
  - c. análise crítica;
  - d. determinação de dose máxima quando a posologia é dada por peso ou por superfície corporal;
  - e. balanço de massas;
  - f. reporte de impurezas;

- g) revisão das orientações sobre qualificação de impurezas (GESEF); e
- h) treinamento das empresas e disponibilização de material.

As contribuições técnicas descritas serão consideradas durante a revisão dos documentos. Em um momento inicial, não foi acatada a sugestão de excluir as questões relacionadas pureza de pico do texto da norma (item e.) porque entende-se que essas informações são relevantes para avaliação do poder indicativo de estabilidade do método. As sugestões relacionadas à qualificação de impurezas serão encaminhadas à GESEF para avaliação posterior. Quanto à solicitação de realização de treinamento, esta será contemplada na estratégia de implementação.

As dificuldades encontradas pelas empresas multinacionais na execução dos estudos de degradação forçada foram apresentadas por participantes do IFDC. Foram destacadas dificuldades relacionadas aos parâmetros de degradação (*endpoints*), balanço de massas e associação em dose fixa.

Para os parâmetros de degradação, a sugestão das empresas também foi a retirada do parâmetro de degradação específico (superior a 10%). A proposta das empresas foi estabelecer recomendações em guia (não normativas) sobre como escolher parâmetros de degradação adequados à realização do estudo. Também foi recomendado que testes extremos fossem evitados.

Quanto ao balanço de massas, a sugestão foi que não se estabelecessem requisitos prescritivos, mas orientações sobre as investigações recomendadas nos casos de desbalanço de massas. Também foi sugerido que, para além dos valores de balanço de massas obtidos, fossem considerados a adequabilidade da investigação apresentada, a relevância dos dados para os estudos de estabilidade e para o uso e os riscos para a qualidade e a segurança do medicamento.

Para a avaliação de associações em dose fixa, foi sugerido: a) utilizar os dados prévios disponíveis para justificar o desenho do estudo de degradação proposto; b) focar nas condições que gerarão produtos de degradação relevantes; c) avaliar apenas produtos nos quais os IFA estão em contato; d) avaliar se há necessidade de realizar estudos em fase sólida para o IFA; e e) usar racional científico adequado para justificar o modelo de estudo selecionado e demonstrar o poder indicativo de estabilidade do método.

As contribuições técnicas descritas serão consideradas durante a revisão dos documentos técnicos.

### c. Consulta dirigida sobre estudos de auto-oxidação

Consta na RDC 53/2015 que, entre as condições de degradação forçada a serem testadas, devem ser avaliadas solução oxidante e íons metálicos (10). Na análise das petições protocoladas na Anvisa durante a vigência da norma, verificou-se que, enquanto, as empresas nacionais costumam cumprir esses requisitos por meio do uso de duas condições de degradação (peróxidos e íons metálicos), empresas multinacionais de grande porte costumam cumprir esses requisitos por meio do uso de três condições de degradação (iniciador radicalar, peróxidos e íons metálicos).

Uma revisão técnica sobre o tema indicou que o uso de iniciadores radicalares (e outros reagentes) promove a degradação oxidativa do IFA por meio de um mecanismo de reação (auto-oxidação) que não é simulado adequadamente com o uso de peróxidos e íons metálicos, podendo gerar produtos de degradação relevantes que são diferentes dos observados pelas vias de degradação atualmente monitoradas (42,43,44).

Neste contexto, foi realizada uma consulta dirigida ao setor produtivo nacional, de modo a verificar os impactos de se solicitar que os estudos de degradação forçada por auto-oxidação fossem realizados.

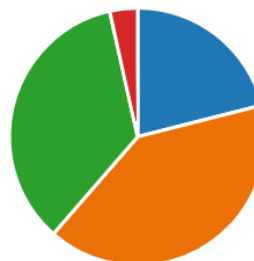
Previamente ao início consulta, no dia 31/10/2022, foi realizada uma apresentação técnica online, que contou com a presença de 290 participantes. Nesta apresentação, o contexto da discussão foi explicado e foi solicitado que as empresas respondessem a um questionário no MS Forms sobre o tema. A apresentação e o formulário de consulta estão apresentados nos Anexos III e IV, respectivamente. Os resultados consolidados da consulta pública estão apresentados no Anexo V.

Quarenta e seis representantes de empresas nacionais e multinacionais com representação no Brasil responderam ao formulário. Quanto aos tipos de estudos de oxidação realizados (Pergunta 4), os resultados estão apresentados na **Figura 7**.

#### 4. Quais as condições de degradação oxidativa sua empresa tem condições de executar?

[Mais Detalhes](#)

● Auto-oxidação (por iniciadores r...	24
● Peroxidação (reação nucleófila)	46
● Degradação metálica	40
● Outra	4



**Figura 7.** Condições de degradação utilizadas pelas empresas nos estudos de degradação forçada (consulta dirigida)

Conforme pode ser verificado na **Figura 7**, todas as empresas respondentes realizam estudos e peroxidação e a grande maioria (40 = 87%) realiza estudo de degradação metálica. Também é possível verificar que pouco mais da metade das empresas (24 = 52%) já realizam estudos de auto-oxidação. Uma empresa relatou realizar também estudos de foto-oxidação. Outra empresa relatou realizar estudo com oxigênio *singlet* (com fotossensibilizador Rose Bengal & visible light). Ainda, uma empresa relatou realizar degradação metálica apenas para estudos submetidos no Brasil.

As principais dificuldades relacionadas à realização dos estudos de auto-oxidação estão listadas a seguir:

- dificuldade de aquisição (incluindo importação), armazenamento e transporte dos iniciadores radicalares (ACVA/AIBN) (reagentes explosivos);
- dificuldade de padronização dos protocolos e questões práticas para a realização do estudo, incluindo: i) tratamento de reagentes polares, visto que os iniciadores radicalares são disponibilizados em solução contendo solvente apolar; ii) risco de comprometimento do sistema cromatográfico; iii) formação de artefatos (45); iv) uso de oxigênio pressurizado; e v) controle estrito da temperatura;
- adequação de estudos realizados por parceiros internacionais que ainda não realizam os testes;
- necessidade de contratação e treinamento de profissionais para a realização dos estudos e desenvolvimento de protocolos internos; e

- e) toxicidade intrínseca dos reagentes e risco à segurança dos analistas.

Uma das empresas consultadas, alegou que o mecanismo de auto-oxidação pode ser simulado em condições de catálise térmica em atmosferas oxidantes, em uma condição que seria semelhante à de degradação térmica, já realizada. Outra empresa alegou que a auto-oxidação é adequadamente simulada pelos estudos de peroxidação. Neste contexto, ambas as empresas alegaram que o estudo não seria necessário. No entanto, embora seja possível afirmar que alguns dos produtos de degradação formados pela via da auto-oxidação sejam também formados por outras vias de degradação, as referências de literatura consultadas não excluem a possibilidade de que produtos de degradação únicos e relevantes sejam formados por essa via de degradação (42,43,44).

Uma das empresas consultadas informou que, a partir da sua experiência, os estudos realizados com iniciadores radicalares não geram nenhum produto de degradação relevante, contrariando os dados de literatura disponíveis (por exemplo: (46,47)). Outra empresa ainda citou, como justificativa para não realizar os estudos de auto-oxidação, a ausência de orientação sobre a realização do teste no guia da OMS (*Technical Report Series* n° 929, de 2005). Essa justificativa não foi levada em consideração visto que se trata de um documento revogado.

Quando consultadas sobre as estratégias que poderiam ser usadas para superar as dificuldades elencadas, as principais propostas apresentadas foram as seguintes:

- a) Atuação da Anvisa para auxiliar a comercialização do material;
- b) Aplicação prospectiva das novas orientações (não solicitar que os estudos sejam realizados para produtos previamente adequados);
- c) Estabelecimento de prazo para implementação das novas práticas e inclusão da condição de degradação nos estudos (tempo necessário para contratação de pessoal, adequação do mercado, alterações laboratoriais, se necessárias);
- d) Uso do sistema NMP-água-ar-calor (48) como modelo de auto-oxidação e peroxidação, para evitar o uso de iniciadores radicalares;
- e) Incluir os estudos de auto-oxidação entre os estudos de degradação forçada exploratórios, mas não obrigatoriamente nos confirmatórios;
- f) Aplicação de estudos de predição teórica, para melhor delineamento dos estudos;

- g) Avaliação das questões de segurança com as equipes específicas de segurança do trabalho;
- h) Otimização das condições de reação, incluindo seleção do reagente adequado, solvente, temperatura, pH, etc;
- i) Publicação de orientações sobre procedimento para execução desses ensaios, com referências e opções para que as empresas possam utilizar como base; e
- j) Realização de seminários direcionados ao setor regulado, ministrados por palestrantes com experiência prática na execução de estudos de auto-oxidação, a fim de contribuir para a disseminação de informações relevantes sobre esses estudos.

Uma empresa sugeriu que se avaliasse a possibilidade de que os estudos de auto-oxidação não fossem obrigatórios para medicamentos genéricos e similares registrados fora do país. Essa sugestão não foi acatada porque: 1) não foram apresentadas evidências científicas de que o perfil de degradação desses produtos estaria sendo monitorado de modo adequado por meio dos testes realizados atualmente, de modo a eximi-los dos testes, de forma conjunta; e 2) entende-se que tratamento regulatório diferenciado entre produtos fabricados dentro e fora do Brasil, com solicitações de requisitos técnicos diferenciados para os produtos com base em sua procedência, gera distorções de mercado e tratamento desigual das empresas, com possíveis impactos na concorrência e competitividade.

Uma empresa questionou a “necessidade de se elucidar os mecanismos de degradação dos produtos de degradação formados”. Cabe esclarecer que o objetivo da alteração normativa não é, necessariamente elucidar o mecanismo de degradação (embora essa informação possa ser útil), permitir a formação do maior número possível de produtos de degradação potenciais, de modo a garantir que os métodos analíticos serão capazes de identificá-los e quantificá-los caso estejam presentes no medicamento. Neste contexto, as reações de auto-oxidação podem gerar produtos de degradação relevantes (encontrados nos medicamentos durante os estudos de estabilidade) e que não são gerados por outras vias de degradação.

Na consulta dirigida, as empresas também foram consultadas sobre a sua capacidade de desenvolver estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico da molécula e de justificar as condições de degradação que foram utilizadas com base nestes

dados. Conforme apresentado na **Figura 8**, 33 (72%) das empresas, responderam ser capazes de desenvolver estudos de degradação forçada a partir de um racional teórico, enquanto 13 (28%) empresa disseram não ser capazes de fazer esse tipo de desenvolvimento.

8. Sua empresa é capaz de desenvolver estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico da molécula justificar as condições de degradação que foram utilizadas com base nestes dados?

[Mais Detalhes](#)



**Figura 8.** Capacidade das empresas de desenvolver estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico do IFA

As principais razões elencadas pelas empresas para não realizar estudos de degradação baseados em racional teórico foram:

- poucas ferramentas estão disponíveis no mercado para prever estudos de degradação forçada de maneira relevante ou próximo da condição do ciclo de vida do produto;
- literatura escassa para a maioria dos fármacos avaliados;
- falta de conhecimento específico em química orgânica para avaliação teórica e elaboração de justificativas;
- dificuldade no tratamento de produtos complexos (fitoterápicos, por exemplo); e
- falta de conhecimento específico e de dados de literatura quanto ao potencial de oxidação do IFA/medicamento por vias específicas.

Ao serem questionadas sobre como as dificuldades descritas acima poderiam ser superadas, as empresas indicaram que seria importante:

- ter maior disponibilidade dos reagentes em mercado;
- contratar especialistas em química orgânica;
- investimento em desenvolvimento e pesquisa, tanto teórica quanto na prática;
- compartilhar informações;

- e) estabelecer prazo para implementação das novas práticas;
- f) contratar empresa terceirizada especializada em predição teórica e química orgânica aplicada até o desenvolvimento de conhecimento interno;
- g) adquirir ferramentas *in silico*;
- h) harmonizar a legislação; e
- i) aplicar os estudos de auto-oxidação (sob a forma de recomendação) apenas aos casos em que houver evidência de que esse mecanismo é relevante ou que produtos de degradação relevantes descritos em literatura não forem gerados por outras vias de degradação.

Uma empresa sugeriu obrigar o uso de ferramentas *in silico* e *softwares* capazes de prever os possíveis produtos de degradação formados, como alternativa para solução do problema. No entanto, essa opção foi descartada por envolver aumento de custos que podem ser injustificados e porque não se tem conhecimento de *softwares* validados que sejam capazes de prever com acurácia todos os tipos de degradação aos quais um IFA está susceptível.

As contribuições recebidas por meio da consulta dirigida foram incorporadas nas análises de impactos, efeitos e riscos, descritas a seguir.

## **IX. Exposição dos Possíveis Impactos das Alternativas Identificadas**

A avaliação dos impactos específicos das alternativas identificadas está apresentada nas **Tabelas 5 e 6**.

Na **Tabela 5**, estão apresentados os impactos externos (para empresas nacionais e multinacionais) e internos (para a Anvisa) identificados para a alternativa 3a (simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente envolvendo exclusivamente a manutenção dos critérios para controle de produtos de degradação em medicamentos no ato normativo), em referência à alternativa de não ação. Também estão listadas a intensidade e a probabilidade de ocorrência de cada impacto (B – Baixa; M – Média; e A - Alta).



**Tabela 5.** Impactos externos (para empresas nacionais e multinacionais) e internos (para a Anvisa) identificados para a alternativa “Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente envolvendo exclusivamente a manutenção dos critérios para controle de produtos de degradação em medicamentos no ato normativo” (Alternativa 3a). A intensidade e a probabilidade de ocorrência de cada impacto também foram mapeadas (B – Baixa; M – Média; e A - Alta).

Impactos para empresas nacionais			Impactos para as empresas multinacionais			Impactos para a Anvisa		
Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade	Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade	Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade
Harmonização internacional mais efetiva no que se refere às obrigações legais	B	M	Harmonização internacional mais efetiva no que se refere às obrigações legais	M	A	Redução do número de exigências enviadas	M	B
Possibilidade do uso de justificativas para a não realização do estudo experimental em determinadas condições	A	A	Possibilidade do uso de justificativas para a não realização do estudo experimental em determinadas condições	A	A	Redução de indeferimentos	M	B
Flexibilização de protocolos para aplicação específica ao produto	B	M	Flexibilização de protocolos para aplicação específica ao produto	B	M	Avaliação mais ágil da qualidade dos medicamentos	B	B
Orientações claras quanto a justificativas que podem ser aceitas	A	A	Orientações claras quanto a justificativas que podem ser aceitas	A	A	Orientações claras aos revisores quanto a justificativas que podem ser aceitas	M	A
Redução da necessidade de realização de estudos em animais	B	B	Redução da necessidade de realização de estudos em animais	B	B	Promoção de medidas que reduzam a necessidade de realização de testes em animais, conforme acordos internacionais assinados pelo Brasil	B	B
Redução da necessidade de repetição de estudos	M	M	Redução da necessidade de repetição de estudos	M	A			
Aprovação mais ágil dos produtos e entrada mais rápida no mercado	B	B	Aprovação mais ágil dos produtos e entrada mais rápida no mercado	B	B			
			Possibilidade de envio de estudos previamente realizados, sem a necessidade de repetição	M	A			
Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade	Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade	Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade

Impactos para empresas nacionais			Impactos para as empresas multinacionais			Impactos para a Anvisa		
Contratação de pessoal especializado para revisão teórica prévia, avaliação de resultados e realização de estudos de auto-oxidação	M	B	Contratação de pessoal especializado para revisão teórica prévia, avaliação de resultados e realização de estudos de auto-oxidação	B	B	Aumento de SAT, decorrente da implementação do novo marco legal	M	A
Treinamento de pessoal para revisão teórica prévia, avaliação dos resultados e desenvolvimento de protocolos de estudos de auto-oxidação	M	A	Treinamento de pessoal para revisão teórica prévia, avaliação dos resultados e desenvolvimento de protocolos de estudos de auto-oxidação	M	M	Aumento de exigências, decorrente do não cumprimento das orientações previstas no guia para realização dos estudos de degradação forçada	M	A
Investimento em bases de dados e <i>softwares</i> para melhoria das previsões teóricas, especialmente as relacionadas a estudos de oxidação	M	B	Investimento em bases de dados e <i>softwares</i> para melhoria das previsões teóricas, especialmente as relacionadas a estudos de oxidação	M	B			
Aumento do número de exigências por falta de cumprimento das orientações sobre estudos de degradação forçadas descritas no guia	M	M	Aumento do número de exigências por falta de cumprimento das orientações sobre estudos de degradação forçadas descritas no guia	M	A			
Reprovação de produtos por falta de cumprimento das orientações sobre estudos de degradação forçadas descritas no guia	M	B	Reprovação de produtos por falta de cumprimento das orientações sobre estudos de degradação forçadas descritas no guia	M	B			
Dificuldade de aquisição (incluindo importação), armazenamento e transporte dos iniciadores radicalares (ACVA/AIBN) (reagentes explosivos)*	M	M	Dificuldade de aquisição (incluindo importação), armazenamento e transporte dos iniciadores radicalares (ACVA/AIBN) (reagentes explosivos)*	M	B			
Dificuldade de padronização dos protocolos e questões práticas para a realização do estudo, incluindo: i) tratamento de reagentes	M	A	Dificuldade de padronização dos protocolos e questões práticas para a realização do estudo, incluindo: i) tratamento de reagentes polares, visto que	M	M			

Impactos para empresas nacionais			Impactos para as empresas multinacionais			Impactos para a Anvisa		
polares, visto que os iniciadores radiculares são disponibilizados em solução contendo solvente apolar; ii) risco de comprometimento do sistema cromatográfico; iv) formação de artefatos (45); iv) uso de oxigênio pressurizado, e v) controle estrito da temperatura*			os iniciadores radiculares são disponibilizados em solução contendo solvente apolar; ii) risco de comprometimento do sistema cromatográfico; iii) formação de artefatos; iv) uso de oxigênio pressurizado, e v) controle estrito da temperatura*					
Risco à segurança dos analistas em razão da toxicidade intrínseca dos reagentes*	B	M	Risco à segurança dos analistas em razão da toxicidade intrínseca dos reagentes*	B	M			
			Adequação de estudos realizados por parceiros internacionais que ainda não realizam os testes*	M	B			

\* Impactos relacionados aos estudos de auto-oxidação, informados pelas empresas em consulta dirigida

Os impactos externos (para empresas nacionais e multinacionais) e internos (para a Anvisa) identificados para a alternativa 3b (simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente envolvendo a manutenção dos critérios para realização dos estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos no ato normativo), em referência à alternativa de não ação, bem como a intensidade e a probabilidade de ocorrência de cada impacto, estão listados na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Impactos externos (para empresas nacionais e multinacionais) e internos (para a Anvisa) identificados para a alternativa “Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente envolvendo a manutenção dos critérios para realização dos estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos no ato normativo” (Alternativa 3b). A intensidade e a probabilidade de ocorrência de cada impacto também foram mapeadas (B – Baixa; M – Média; e A - Alta).

Impactos para empresas nacionais			Impactos para as empresas multinacionais			Impactos para a Anvisa		
Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade	Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade	Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade
Possibilidade do uso de justificativas para a não realização do estudo experimental em determinadas condições	A	A	Possibilidade do uso de justificativas para a não realização do estudo experimental em determinadas condições	A	A	Redução do número de exigências enviadas	A	M
Flexibilização de protocolos para aplicação específica ao produto	B	M	Flexibilização de protocolos para aplicação específica ao produto	B	M	Redução de indeferimentos	M	B
Orientações claras quanto a justificativas que podem ser aceitas	A	A	Orientações claras quanto a justificativas que podem ser aceitas	A	A	Avaliação mais ágil da qualidade dos medicamentos	B	M
Redução da necessidade de realização de estudos em animais	B	B	Redução da necessidade de realização de estudos em animais	B	B	Orientações claras aos revisores quanto a justificativas que podem ser aceitas	M	A
Redução da necessidade de repetição de estudos	M	M	Redução da necessidade de repetição de estudos	M	A	Promoção de medidas que reduzam a necessidade de realização de testes em animais, conforme acordos internacionais assinados pelo Brasil	B	B
Aprovação mais ágil dos produtos e entrada mais rápida no mercado	B	B	Aprovação mais ágil dos produtos e entrada mais rápida no mercado	B	B			
			Possibilidade de envio de estudos previamente realizados, sem a necessidade de repetição	B	M			
Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade	Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade	Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade
Contratação de pessoal especializado para revisão teórica prévia, avaliação de	M	B	Contratação de pessoal especializado para revisão teórica prévia, avaliação de	B	B	Aumento de SAT, decorrente da	M	A

Impactos para empresas nacionais			Impactos para as empresas multinacionais			Impactos para a Anvisa		
resultados e realização de estudos de auto-oxidação			resultados e realização de estudos de auto-oxidação			implementação do novo marco legal		
Treinamento de pessoal para revisão teórica prévia, avaliação dos resultados e desenvolvimento de protocolos de estudos de auto-oxidação	M	A	Treinamento de pessoal para revisão teórica prévia, avaliação dos resultados e desenvolvimento de protocolos de estudos de auto-oxidação	M	M			
Investimento em bases de dados e <i>softwares</i> para melhoria das previsões teóricas, especialmente as relacionadas a estudos de oxidação	M	B	Investimento em bases de dados e <i>softwares</i> para melhoria das previsões teóricas, especialmente as relacionadas a estudos de oxidação	M	B			
Dificuldade de aquisição (incluindo importação), armazenamento e transporte dos iniciadores radiculares (ACVA/AIBN) (reagentes explosivos)*	M	M	Dificuldade de aquisição (incluindo importação), armazenamento e transporte dos iniciadores radiculares (ACVA/AIBN) (reagentes explosivos)*	M	B			
Dificuldade de padronização dos protocolos e questões práticas para a realização do estudo, incluindo: i) tratamento de reagentes polares, visto que os iniciadores radiculares são disponibilizados em solução contendo solvente apolar; ii) risco de comprometimento do sistema cromatográfico; iii) formação de artefatos; iv) uso de oxigênio pressurizado, e v) controle estrito da temperatura*	M	A	Dificuldade de padronização dos protocolos e questões práticas para a realização do estudo, incluindo: i) tratamento de reagentes polares, visto que os iniciadores radiculares são disponibilizados em solução contendo solvente apolar; ii) risco de comprometimento do sistema cromatográfico; iii) formação de artefatos; iv) uso de oxigênio pressurizado, e v) controle estrito da temperatura*	M	M			
Risco à segurança dos analistas em razão da toxicidade intrínseca dos reagentes*	B	M	Risco à segurança dos analistas em razão da toxicidade intrínseca dos reagentes*	B	M			

Impactos para empresas nacionais	Impactos para as empresas multinacionais		Impactos para a Anvisa	
	Adequação de estudos realizados por parceiros internacionais que ainda não realizam os testes*	M	B	
	Necessidade de revisão de documentação protocolada em outras Agências para inclusão de informações teóricas, quando não disponíveis	M	M	

A avaliação dos impactos gerais das alternativas identificadas está apresentada na

## Tabelas 7.

**Tabela 7.** Impactos das alternativas identificadas sobre concorrência e competitividade, micro e pequenas empresas, impactos sobre o comércio internacional ou nível de abertura dos mercados, saúde, segurança, meio ambiente, custos administrativos e orçamento e impactos para os consumidores. A intensidade e a probabilidade de ocorrência de cada impacto também foram mapeadas.

Impactos positivos	Alternativa 3a		Alternativa 3b	
	Intensidade	Probabilidade	Intensidade	Probabilidade
Concorrência e competitividade (geral)	M	M	B	M
Concorrência e competitividade (empresas pequenas e novos entrantes)	M	M	M	M
Inovação	B	B	B	B
Micro e pequenas empresas	-	-	-	-
Comércio internacional ou nível de abertura dos mercados	M	M	M	M
Saúde	B	B	B	B
Segurança	-	-	-	-
Meio ambiente	-	-	-	-
Custos administrativos	B	B	B	B
Orçamento	-	-	-	-
Custos de desenvolvimento de produto	B	B	B	B
Consumidores (acesso a produtos registrados)	B	B	B	B
Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade	Intensidade	Probabilidade
Concorrência e competitividade (geral)	B	M	B	M
Concorrência e competitividade (empresas pequenas e novos entrantes)	M	M	-	-
Inovação	-	-	-	-
Micro e pequenas empresas	-	-	-	-
Comércio internacional ou nível de abertura dos mercados	B	M	B	M
Saúde	-	-	-	-
Segurança	B	B	B	B
Meio ambiente	-	-	-	-
Custos administrativos	B	M	B	M
Orçamento	-	-	-	-
Custos de desenvolvimento de produto	B	B	B	B
Consumidores (acesso a produtos registrados)	-	-	-	-

A avaliação dos impactos das alternativas na concorrência e na competitividade foi feita com o auxílio do “Formulário de levantamento de impactos sobre concorrência e competitividade”. Os formulários preenchidos estão disponibilizados no Anexo II.

De modo geral, é possível dizer que, para o curto prazo, em caso de adoção da alternativa 3a espera-se que os impactos para a competitividade e concorrência sejam positivos. Isso porque a publicação de uma regulamentação contemplando apenas os limites de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação seria um indicativo claro de harmonização internacional quanto ao tema, com possibilidade de atração imediata de empresas, especialmente das internacionais.



A longo prazo, no entanto, são esperados impactos negativos, decorrentes da ausência de informações normativas sobre os estudos de degradação forçada, que pode resultar em elevado número de protocolos contendo estudos tecnicamente inaceitáveis, ou, ainda, que não contemplem os estudos. Neste contexto, pode haver incremento do número de exigências e reprovações de petições que, em consequência, resultariam em redução de atratividade e de investimentos. Aqui cabe destacar que, para as empresas pequenas e entrantes, o impacto negativo decorrente da ausência de informações em ato normativo pode ser mais acentuado (ver formulário preenchido para maiores informações).

Quanto à adoção da alternativa 3b, a avaliação de impacto para a competitividade e concorrência pode ser considerada oposta à descrita anteriormente. Em um primeiro momento, são esperados impactos negativos sobre a atratividade, os investimentos e a concorrência porque a manutenção dos requisitos dos estudos de degradação forçada no texto normativo pode, *a priori*, sugerir que requisitos específicos para o Brasil serão adotados.

Em um segundo momento, após verificação das simplificações propostas, é esperado que haja uma mudança do cenário e que estes impactos sejam revertidos. Para as empresas pequenas e entrantes, a publicação dos documentos deve ter impacto positivo ao descrever melhor os estudos que devem ser realizados e permitir o desenho de estudos mais adequados.

Para ambas as alternativas, espera-se impactos positivos de baixa intensidade na inovação, visto que os novos instrumentos regulatórios deverão estimular que o desenvolvimento de estudos seja realizado com maior base técnico-científica e menor caráter protocolar.

Na avaliação de impactos sobre o comércio internacional e nível de abertura do mercado, espera-se que a adoção de ambas as alternativas aumente a entrada de medicamentos fabricados no exterior no Brasil, visto que os textos propostos devem trazer maior alinhamento com as diretivas internacionais relacionadas ao tema. Conforme descrito anteriormente, é esperado que a alternativa 3a possua um impacto positivo mais rápido sobre a atratividade das empresas, porém, a submissão de estudos tecnicamente inadequados pode não representar a entrada efetiva de produtos no mercado em um primeiro momento (impacto negativo). Por outro lado, para a alternativa 3b, é esperado que as empresas demorem um pouco mais a perceber o alinhamento normativo (impacto negativo inicial), mas que o percebam em médio prazo.

Em relação aos impactos sobre a saúde, espera-se que as alterações normativas continuem a garantir o acesso da população a medicamentos seguros. Porém, espera-se que a avaliação técnica seja agilizada e que um maior número de produtos chegue ao mercado nacional. Neste contexto, o impacto de ambas as alternativas sobre a saúde foi considerado positivo.

No que se refere à segurança, conforme destacado pelas empresas, os iniciadores radicalares possuem toxicidade inerente e podem ser explosivos, de modo que a realização dos estudos de degradação forçada com este tipo de material possui impacto negativo sobre a segurança dos trabalhadores. No entanto, considerando que esses materiais serão utilizados em ambiente laboratorial adaptado para o uso desse tipo de reagente, com as devidas precauções e sob a supervisão de equipes de segurança do trabalho das empresas, entende-se que esse impacto pode ser adequadamente manejado.

No que se refere aos custos de desenvolvimento do produto, não se espera que as mudanças regulatórias impliquem em aumento de custos para as empresas. O único ponto de alteração identificado que poderia resultar em aumento de custos direto (decorrente da realização do estudo) seria a inclusão da condição de auto-oxidação entre os estudos de degradação oxidativa que devem ser feitos. Para a alternativa 3a, a previsão dos estudos de auto-oxidação seria incluída em guia (recomendação). Já para a alternativa 3b, a previsão de realização desses estudos seria incluída no texto normativo (obrigação). Embora possa se entender no primeiro momento possa se esperar que os custos sejam inferiores para a alternativa 3a, é possível que a ausência da avaliação da condição gere dúvidas, exigências e, em último caso, resulte na necessidade de repetição do estudo. Por esse motivo, as alternativas foram consideradas equivalentes, no que se refere aos custos decorrentes da execução do estudo de auto-oxidação.

O aumento de custo, descrito anteriormente para ambas as alternativas, pode ser compensado pela retirada de outras obrigações legais em ambos os casos, incluindo a retirada da obrigação de se realizar o estudo com o placebo e a retirada da obrigação de se realizar os testes em fase líquida para o medicamento em fase sólida.

Um aumento de custos indireto que também é esperado para ambas as alternativas está relacionado à melhoria da qualidade técnica (teórica) dos relatórios. Para que isso seja feito, pode ser necessário que as empresas dispendam recursos com atividades tipo

contratação de equipe especializada, treinamento das equipes internas e acesso a informações proprietárias. Nestes casos, também é esperado que esses custos sejam compensados pelo gasto menor nos testes práticos que serão realizados visto que se espera que, na medida em que estudos mais adequados são planejados, os gastos com a realização de testes desnecessários e repetição de estudos sejam reduzidos.

Os principais custos administrativos das alternativas regulatórias identificadas foram: necessidade de disponibilização de equipe técnica especializada para condução do processo regulatório e resposta às demandas do setor regulado, treinamento da equipe de revisores e revisão dos processos de trabalho. Estes custos também são equivalentes para ambas as alternativas propostas e espera-se que sejam compensados pela redução do número de exigências emitidas e dos índices de reprovação de produtos.

Tendo em vista que a alteração normativa se refere a estudos que são verificados durante a avaliação de petições de registro e pós-registro de medicamentos, não foram identificados impactos significativos das alterações para outras áreas técnicas da Anvisa ou para o SNVS. Também não estão previstas alterações de mecanismos de protocolo, criação de assuntos de petição ou quaisquer outras mudanças administrativas significativas, de modo que também não foram identificados impactos significativos em outras áreas da Agência.

Considerando as avaliações anteriores, de que os impactos das medidas em custos diretos e indiretos são baixos e equivalentes para as alternativas propostas, não foi realizada uma avaliação pormenorizada de custos. O dispêndio de tempo e recursos em uma avaliação detalhada de custos das medidas avaliadas foi considerado injustificado. Cabe destacar que as mudanças descritas não resultarão em aumento de custos significativos para a administração (aquisição de sistemas, contratação de pessoal) ou para as empresas (criação de obrigação legal para realização de novos estudos).

Não foram identificados impactos significativos das alternativas propostas sobre micro e pequenas empresas, segurança, ambiente e orçamento.

Quanto às micro e pequenas empresas, as discussões aqui apresentadas versam sobre alterações de normativas relacionados a estudos realizados para fins de registro e pós-registro de medicamentos. Considerado o arcabouço regulatório completo, o desenvolvimento de medicamentos requer estrutura física compatível das empresas peticionantes, de modo que

micro e pequenas empresas, em geral, não realizam pedidos de registro de medicamentos. O impacto das alternativas nas empresas com menor impacto econômico e entrantes foi descrito nos parágrafos anteriores.

Não foram identificadas interferências das alternativas propostas em questões referentes a aspectos ambientais.

Quanto às questões orçamentárias, ainda que as estratégias propostas possam reduzir a carga de trabalho da Agência e representar economia discreta de recursos humanos e financeiros para a Agência, espera-se que esses recursos sejam destinados a outras atividades necessárias (reorganização na destinação dos recursos), de modo que a ação não resultará em aumento ou redução do orçamento.

No que se refere aos impactos diretos aos consumidores, espera-se que ambas as alternativas resultem em melhoria no acesso da população a medicamentos registrados, seja em decorrência da aprovação mais rápida dos produtos, seja em resultante dos impactos positivos na concorrência e competitividade e no nível de abertura dos mercados, descrito previamente.

## **X. Comparação de Alternativas**


A comparação entre as alternativas regulatórias 1 (não ação), 3a e 3b foi realizada por meio de uma análise multicritério simples. A metodologia foi selecionada por permitir transparência no processo de tomada de decisão e possuir objetivos e critérios claros e passíveis de revisão (49).

Os critérios de comparação foram definidos com base em referências bibliográficas consultadas (50,51,52) e em questões técnicas relevantes para o trabalho. A **Tabela 8** apresenta os critérios selecionados, os fatores que foram avaliados em cada um destes critérios e os níveis de avaliação estabelecidos.

**Tabela 8.** Critérios de comparação de alternativas

Critério	O que avaliar	Níveis
<b>Dificuldade de implantação/ Complexidade</b>	Nível de mudanças técnicas e regulatórias necessários para a implementação da alternativa, dificuldades de adaptação e esforço empregado pela Agência para implementação da proposta	1 – Envolve mudanças bruscas, de implementação complexa e com esforço adicional alto 2 – Envolve mudanças simples, de implementação pouco complexa e com esforço adicional baixo 3 – Não envolve mudanças do sistema, a implementação é simples e não é necessário esforço adicional para adequação à alternativa
<b>Flexibilidade</b>	Capacidade da alternativa de permitir a aceitação de estudos realizados no exterior e de justificativas técnicas	1 – Estudos realizados no exterior e justificativas técnicas não poderão ser aceitos 2 – Estudos realizados no exterior e justificativas técnicas poderão ser aceitos na maioria dos casos 3 - Estudos realizados no exterior e justificativas técnicas poderão ser aceitos em todos os casos
<b>Desempenho</b>	Capacidade da alternativa de reduzir exigência e indeferimentos desnecessários	1 – A alternativa não é capaz de reduzir exigências e indeferimentos desnecessários 2 – A alternativa é capaz de reduzir algumas das exigências e indeferimentos desnecessários 3 - A alternativa é capaz de reduzir a maioria das exigências e indeferimentos desnecessários
<b>Visão de longo prazo/ Entrada de novos produtos no mercado</b>	Expectativa de desempenho da alternativa regulatória no longo prazo (pelo menos 3 anos após a implementação efetiva), no que se refere à capacidade atração de novas empresas	1 – A alternativa não deve atrair novas empresas para o país no longo prazo nem deve aumentar o número de produtos disponíveis no mercado 2 – A alternativa pode atrair novas empresas para o país ou aumentar o número de produtos disponíveis no mercado 3 - A alternativa deve atrair novas empresas para o país no longo prazo e deve aumentar o número de produtos disponíveis no mercado
<b>Esforço do regulado</b>	Esforço empregado pelos regulados para cumprimento das orientações propostas pela alternativa	1 – O esforço adicional para adequação à alternativa é alto 2 – O esforço adicional para adequação à alternativa é baixo 3 – Não é necessário esforço adicional para adequação à alternativa
<b>Suporte político e resistência dos regulados<sup>1</sup></b>	Suporte dos diversos agentes afetados para a implementação da alternativa e resistência das empresas à implementação da alternativa	1 – Os agentes afetados (regulados) não concordam com a alternativa proposta 2 – Os agentes afetados (regulados) concordam parcialmente com a alternativa proposta 3 – Os agentes afetados (regulados) concordam integralmente com a alternativa proposta
<b>Consistência internacional</b>	Alinhamento da alternativa com as práticas adotadas por Agências de referência	1 – A alternativa não está alinhada às práticas adotadas por Agências de referência 2 – A alternativa está parcialmente alinhada às práticas adotadas por Agências de referência 3 – A alternativa está completamente alinhada às práticas adotadas por Agências de referência
<b>Segurança jurídica</b>	Capacidade da alternativa em descrever claramente e adequadamente os aspectos técnicos que serão avaliados nas análises técnicas, mantendo em texto normativo aspectos que são considerados essenciais para a aprovação de petições	1 – A alternativa não descreve claramente os aspectos técnicos que serão avaliados nas análises técnicas nem mantém em texto normativo aspectos que são considerados essenciais para a aprovação de petições 2 – A alternativa descreve parcialmente os aspectos técnicos que serão avaliados nas análises técnicas ou não mantém em texto normativo todos os aspectos que são considerados essenciais para a aprovação de petições 3 – A alternativa descreve claramente os aspectos técnicos que serão avaliados nas análises técnicas e mantém em texto normativo todos os aspectos que são considerados essenciais para a aprovação de petições

<sup>1</sup> este critério foi avaliado separadamente para empresas nacionais e multinacionais



Para os critérios diretamente relacionados aos objetivos e resultados esperados do projeto (desempenho, flexibilidade e consistência internacional) foi atribuído peso 2. Para os demais critérios, foi atribuído peso 1.

O comparativo entre as alternativas regulatórias pode ser visualizado na **Tabela 9**.

**Tabela 9.** Comparação entre as alternativas regulatórias 1 (não ação), 3a e 3b

Aspecto	Critério	Peso	Alternativa 1 (não ação)		Alternativa 3a		Alternativa 3b	
			Score	Justificativa	Score	Justificativa	Score	Justificativa
Técnico	<b>Dificuldade de implantação/ Complexidade/ Esforço da Agência</b>	1	3	A alternativa regulatória não envolve uma mudança do sistema regulatório atual.	1	A alternativa regulatória envolve mudança brusca do sistema regulatório atual, com impactos significativo nos processos de análise, de implementação complexa e com alto nível de esforço	2	A alternativa regulatória não envolve uma mudança da estrutura regulatória atual e as alterações técnicas propostas são de implementação pouco complexa e com baixo nível de esforço.
	<b>Flexibilidade</b>	2	1	A manutenção do marco regulatório dificulta a aceitação de estudos realizados no exterior e justificativas técnicas	3	Ao incorporar um maior número de informações na forma de recomendações, esta alternativa regulatória permite mais facilmente a aceitação de diferentes modelos de estudos e de justificativas.	2	Esta alternativa regulatória pode ser considerada mais flexível que o marco regulatório atual porque retira diversas obrigações do texto normativo. Porém, ao manter parte dos requisitos relacionados à condução do estudo em norma, a adoção de modelos e justificativas que se desviem muito dos conhecimentos atuais podem ter maior dificuldade de aceitação.
	<b>Desempenho</b>	2	1	A manutenção do marco regulatório contribui para a emissão de exigências desnecessárias. Da mesma forma, a falta de compreensão em relação aos requisitos resulta em indeferimentos desnecessários.	1	Embora reduza, em um primeiro momento, os questionamentos das empresas multinacionais relacionados ao tema, é esperado que essa alternativa regulatória seja pouco efetiva em reduzir exigências e indeferimentos relacionados ao tema. Se, por um lado, a inclusão de mais informações no guia pode esclarecer alguns pontos que são itens frequentes de exigência, espera-se que esse efeito seja anulado pela transferência de informações da norma para o guia, que podem sugerir que diversos itens não são mais requeridos e estimular o protocolo de petições contendo estudos tecnicamente inadequados, ampliando o número de exigências/indeferimentos.	3	Espera-se que essa alternativa regulatória reduza a maioria das exigências e indeferimentos desnecessários, visto que deverão ser adicionadas informações no guia a fim de reduzir questionamentos, exigências e indeferimentos, sem que haja algum fator que possa impactar negativamente nesses resultados.

Econômico	<b>Visão de longo prazo/ Entrada de novos produtos no mercado</b>	1	1	A manutenção do marco regulatório atual não deve contribuir para atrair novas empresas para o país ou aumentar o número de produtos disponíveis no mercado	1	Conforme discutido previamente na avaliação de impactos, espera-se que essa medida tenha impactos negativos de longo prazo decorrentes da demora na aprovação dos produtos, causadas pela formulação de exigências relacionadas a orientações presentes no guia e ausentes em ato normativo. Neste contexto, no longo prazo, a medida não deve contribuir para atrair novas empresas para o país ou aumentar o número de produtos disponíveis no mercado	2	Conforme discutido previamente na avaliação de impactos, espera-se que essa medida tenha impactos positivos de longo prazo decorrentes, principalmente, da redução nas exigências técnicas e da maior celeridade na aprovação dos produtos. Assim, a alternativa pode atrair novas empresas para o país ou aumentar o número de produtos disponíveis no mercado
	<b>Esforço do regulado</b>	1	3	A manutenção do marco regulatório atual não envolve esforço adicional para adequação	2	Essa medida pode resultar em necessidade de maior esforço do regulado para cumprimento de exigências, elaboração de justificativas e, em alguns casos, repetição de estudos, nos casos em que estudos tecnicamente adequados forem submetidos. O nível de esforço adicional é considerado baixo.	2	Essa medida pode resultar em necessidade de maior esforço do regulado para cumprimento de exigências, elaboração de justificativas e, em alguns casos, repetição de estudos, nos casos em que estudos tecnicamente adequados forem submetidos. O nível de esforço adicional é considerado baixo.
	<b>Suporte político/ Resistência dos regulados (empresas nacionais)</b>	1	2	Embora possuam contribuições específicas relacionadas à normativa vigente, as empresas nacionais concordam parcialmente com o marco legal vigente.	1	A migração de diversas orientações do ato normativo para o guia pode gerar confusão para as empresas nacionais, especialmente aquelas que não contam com profissionais altamente especializados no tema, de modo, que a reestruturação do marco legal pode não ser positiva para o mercado nacional. Adicionalmente, a ausência de informações claras sobre a condução dos estudos de depreciação forçada em atos normativos pode gerar um ambiente de insegurança jurídica.	3	A manutenção da disposição das informações entre ato normativo e não normativo não deve enfrentar resistência das empresas nacionais, que já estão acostumadas ao modelo. Adicionalmente, as informações a serem incluídas em guia devem auxiliar as empresas nacionais na melhoria dos processos de desenvolvimento analítico.
	<b>Suporte político/ Resistência dos regulados (empresas multinacionais)</b>	1	1	As empresas multinacionais demandam a revisão normativa por não concordarem com diversos pontos da normativa vigente.	3	Por se tratar de uma medida que facilita a visualização do processo de harmonização internacional, espera-se que essa alternativa possua não enfrente resistência das empresas multinacionais	2	Embora a exclusão de diversas obrigações possa ser vista como positiva, a manutenção de informações sobre os estudos de depreciação forçada



							em ato normativo deve enfrentar resistência das empresas multinacionais,	
	<b>Consistência internacional</b>	2	1	O marco regulatório estabelecido atualmente, que incorpora orientações além das dispostas nos guias ICH e que já foram superadas tecnicamente, pode ser considerado divergente do padrão identificado no mapeamento da experiência internacional.	3	A incorporação das orientações dos guias ICH em ato normativo e o uso de documentos adicionais para inclusão de recomendações adicionais é consistente com o padrão identificado no mapeamento da experiência internacional.	2	O estabelecimento de ato normativo que incorpore orientações além das dispostas nos guias ICH pode ser considerado parcialmente convergente com o padrão identificado no mapeamento da experiência internacional, visto que, em todos os casos pesquisados, foi verificada a necessidade de estabelecimento de orientações internas (nacionais) complementares às estabelecidas nos Guias ICH.
	<b>Segurança jurídica</b>	1	2	A RDC vigente incorpora orientações sobre como devem ser realizados os estudos de degradação forçada e o controle de produtos de degradação em medicamentos, porém os critérios estabelecidos estão defasados em relação à práticas de análise	2	A alternativa proposta não mantém em texto normativo (RDC) critérios relacionados aos estudos de degradação forçada que são considerados essenciais para a aprovação de petições	3	A alternativa proposta mantém em texto normativo (RDC) todos os critérios que são considerados essenciais para a aprovação de petições
<b>Score</b>				18	24		28	

Conforme pode ser verificado na **Tabela 9**, a alternativa 3b possui uma pontuação superior à alternativa 3a (28/36 (77,8%) x 24/30 (66,7%)). A partir dos resultados da análise realizada, esta alternativa foi selecionada para implementação.

A seleção da alternativa selecionada também pode ser justificada com base em uma avaliação de benefício/risco empírica.

Para a alternativa 3a, os principais benefícios identificados foram a harmonização internacional, a maior flexibilidade, a redução de custos iniciais e o apoio do setor regulado (principalmente das empresas multinacionais). Os principais riscos identificados foram o aumento do número de exigências/ maior possibilidade de indeferimento, o atraso na aprovação de petições, o aumento de custos durante o processo de análise e a resistência do setor regulado (principalmente das empresas nacionais).

Para a alternativa 3b, os principais benefícios identificados foram a redução do número de exigências e menor possibilidade de indeferimento, a definição de orientações claras sobre os estudos necessários para fins de registro, o apoio do setor regulado (empresas nacionais e talvez das multinacionais) e a redução de custos. Os principais riscos identificados foram a harmonização internacional e a flexibilidade menos evidentes e resistência do setor regulado (talvez as multinacionais).

A análise da área técnica é de que os riscos atribuídos à alternativa 3a (em especial, o aumento no número de exigências e o aumento no tempo de análise) seriam muito altos tanto para as empresas quanto para a Anvisa e poderiam gerar um ambiente de insegurança jurídica em relação ao tema. Esses riscos não seriam compensados pelos potenciais benefícios (harmonização internacional/flexibilidade), de modo que a alternativa 3b foi considerada uma opção mais equilibrada para solução do problema regulatório.

## **XI. Identificação e Definição dos Efeitos e Riscos**

Os principais efeitos esperados para a alternativa selecionada (opção 3b) estão apresentados na **Tabela 10**. Os efeitos foram avaliados por meio de matriz, que considerou a relação entre intensidade e probabilidade dos impactos positivos levantados na etapa de “VII. Exposição dos Possíveis Impactos das Alternativas Identificadas”. Os efeitos de intensidade média ou alta foram considerados significativos.

**Tabela 10.** Efeitos identificados para a alternativa proposta

<b>Empresas nacionais</b>				
Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade	Efeito	Efeito significativo?
<b>Possibilidade do uso de justificativas para a não realização do estudo experimental em determinadas condições</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>Sim</b>
Flexibilização de protocolos para aplicação específica ao produto	B	M	B	Não
<b>Orientações claras quanto a justificativas que podem ser aceitas</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>Sim</b>
Redução da necessidade de realização de estudos em animais	B	B	B	Não
<b>Redução da necessidade de repetição de estudos</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>Sim</b>
Aprovação mais ágil dos produtos e entrada mais rápida no mercado	B	B	B	Não
<b>Empresas multinacionais</b>				
Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade	Efeito	Efeito significativo?
<b>Possibilidade do uso de justificativas para a não realização do estudo experimental em determinadas condições</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>Sim</b>
Flexibilização de protocolos para aplicação específica ao produto	B	M	B	Não
<b>Orientações claras quanto a justificativas que podem ser aceitas</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>Sim</b>
Redução da necessidade de realização de estudos em animais	B	B	B	Não
<b>Redução da necessidade de repetição de estudos</b>	<b>M</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>Sim</b>
Aprovação mais ágil dos produtos e entrada mais rápida no mercado	B	B	B	Não
Possibilidade de envio de estudos previamente realizados, sem a necessidade de repetição	B	M	B	Não
<b>Anvisa</b>				
Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade	Efeito	Efeito significativo?
<b>Redução do número de exigências enviadas</b>	<b>A</b>	<b>M</b>	<b>A</b>	<b>Sim</b>
Redução de indeferimentos	M	B	B	Não
Avaliação mais ágil da qualidade dos medicamentos	B	M	B	Não
<b>Orientações claras aos revisores quanto a justificativas que podem ser aceitas</b>	<b>M</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>Sim</b>
Promoção de medidas que reduzam a necessidade de realização de testes em animais, conforme acordos internacionais assinados pelo Brasil	B	B	B	Não
<b>Efeitos gerais</b>				
Impactos positivos	Intensidade	Probabilidade	Efeito	Efeito significativo?
Concorrência e competitividade (geral)	B	M	B	Não
<b>Concorrência e competitividade (empresas pequenas e novos entrantes)</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>Sim</b>
Inovação	B	B	B	Não
<b>Comércio internacional ou nível de abertura dos mercados</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>Sim</b>
Saúde	B	B	B	Não
Custos administrativos	B	B	B	Não
Custos de desenvolvimento de produto	B	B	B	Não
Consumidores (acesso a produtos registrados)	B	B	B	Não

Os riscos associados à adoção da alternativa regulatória selecionada foram mensurados por meio de matriz de risco, que considerou a relação entre intensidade e probabilidade dos impactos negativos levantados na etapa de “VII. Exposição dos Possíveis

Impactos das Alternativas Identificadas”. Nos casos em que o risco calculado foi médio ou alto, foi realizada análise técnica sobre a possibilidade de se aceitar, mitigar ou evitar o risco identificado. Para os casos em que se identificou a necessidade de o risco ser evitado ou mitigado, foram discutidas as estratégias de implementação e monitoramento das ações necessárias. Também foram avaliados os riscos associados à implementação da alternativa regulatória.

Os dados compilados dos riscos identificados para alternativa regulatória proposta, incluindo a análise técnica sobre a possibilidade de se aceitar, mitigar ou evitar os riscos médios e altos identificados e a descrição das estratégias de implementação e monitoramento das ações necessárias para mitigar/evitar os riscos estão apresentados na **Tabela 11**.

**Tabela 11.** Riscos identificados para a alternativa regulatória selecionada, análise técnica dos riscos e estratégias de implementação e monitoramento das ações necessárias

Empresas nacionais						
Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade	Risco	Análise	Estratégias	Monitoramento
Contratação de pessoal especializado para revisão teórica	M	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Treinamento de pessoal para revisão teórica dos estudos	M	A	A	Aceitar	Não aplicável	Não aplicável
Investimento em bases de dados e <i>softwares</i> para melhoria das previsões teóricas, especialmente as relacionadas a estudos de oxidação	M	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Dificuldade de aquisição (incluindo importação), armazenamento e transporte dos iniciadores radicalares (ACVA/AIBN) (reagentes explosivos)	M	M	M	Mitigar	1) Conceder prazo de adequação especificamente relacionado à apresentação dos estudos de auto-oxidação 2) Incluir orientações sobre o uso de outra estratégia (NMP) no texto do guia <sup>1</sup>	1) Entrada de processos contendo os estudos contemplando auto-oxidação em relação à entrada total de processo 2) Acompanhamento de problemas relatados pelas empresas em reuniões e SAT
Dificuldade de padronização dos protocolos e questões práticas para a realização do estudo, incluindo: i) tratamento de reagentes polares, visto que os iniciadores radicalares são disponibilizados em solução contendo solvente apolar; ii) risco de comprometimento do sistema cromatográfico; iii) formação de artefatos; iv) uso de oxigênio pressurizado, e v) controle estrito da temperatura	M	A	A	Mitigar	1) Conceder prazo de adequação especificamente relacionado à apresentação dos estudos de auto-oxidação; 2) Estabelecer aplicação prospectiva das novas orientações (não solicitar que os estudos sejam realizados para produtos previamente adequados); 3) Incluir orientações sobre o uso de outra estratégia (NMP) no texto do guia 4) Realizar evento para o setor regulado com orientações práticas sobre a condução dos estudos de auto-oxidação <sup>2</sup>	1) Entrada de processos contendo os estudos contemplando auto-oxidação em relação à entrada total de processo 2) Acompanhamento de dificuldades relatados pelas empresas em reuniões e SAT
Risco à segurança dos analistas em razão da toxicidade intrínseca dos reagentes	B	M	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Empresas multinacionais						
Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade	Risco	Análise	Estratégias	Monitoramento

Contratação de pessoal especializado para revisão teórica	B	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Treinamento de pessoal para revisão teórica dos estudos	M	M	M	Aceitar	Não aplicável	Não aplicável
Investimento em bases de dados e <i>softwares</i> para melhoria das predições teóricas, especialmente as relacionadas a estudos de oxidação	M	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Dificuldade de aquisição (incluindo importação), armazenamento e transporte dos iniciadores radicalares (ACVA/AIBN) (reagentes explosivos)	M	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Dificuldade de padronização dos protocolos e questões práticas para a realização do estudo, incluindo: i) tratamento de reagentes polares, visto que os iniciadores radicalares são disponibilizados em solução contendo solvente apolar; ii) risco de comprometimento do sistema cromatográfico; iii) formação de artefatos; iv) uso de oxigênio pressurizado, e v) controle estrito da temperatura	M	M	M	Mitigar	<p>1) Conceder prazo de adequação especificamente relacionado à apresentação dos estudos de auto-oxidação;</p> <p>2) Estabelecer aplicação prospectiva das novas orientações (não solicitar que os estudos sejam realizados para produtos previamente adequados);</p> <p>3) Incluir orientações sobre o uso de outra estratégia (NMP) no texto do guia</p> <p>4) Realizar evento para o setor regulado com orientações práticas sobre a condução dos estudos de auto-oxidação<sup>2</sup></p>	<p>1) Entrada de processos contendo os estudos contemplando auto-oxidação em relação à entrada total de processo</p> <p>2) Acompanhamento de dificuldades relatados pelas empresas em reuniões e SAT</p>
Risco à segurança dos analistas em razão da toxicidade intrínseca dos reagentes	B	M	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Adequação de estudos realizados por parceiros internacionais que ainda não realizam os testes	M	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Necessidade de revisão de documentação protocolada em outras Agências para inclusão de informações teóricas, quando não disponíveis	M	M	M	Aceitar	Não aplicável	Não aplicável
<b>Anvisa</b>						
<b>Impactos negativos</b>	<b>Intensidade</b>	<b>Probabilidade</b>	<b>Risco</b>	<b>Análise</b>	<b>Estratégias</b>	<b>Monitoramento</b>
Aumento de SAT, decorrente da implementação do novo marco legal	M	A	A	Mitigar	<p>1) Avaliar a necessidade publicação de documento de perguntas e respostas</p> <p>2) Realização de webinar</p>	Redução de SAT após implementação da medida
<b>Riscos gerais</b>						

Impactos negativos	Intensidade	Probabilidade	Risco	Análise	Estratégias	Monitoramento
Concorrência e competitividade (geral)	B	M	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Comércio internacional ou nível de abertura dos mercados	B	M	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Segurança	B	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Custos administrativos	B	M	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Custos de desenvolvimento de produto	B	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Riscos de implementação						
Descrição	Intensidade	Probabilidade	Risco	Análise	Estratégias	Monitoramento
Questionamentos das empresas, em especial as multinacionais, quanto à alternativa selecionada e aos critérios técnicos propostos	M	M	M	Mitigar	1) Publicação da AIR 2) Realização de consulta pública e reunião técnica para possibilitar ampla discussão do tema	Avaliação das contribuições apresentadas em consulta pública
Impossibilidade de realização dos estudos com iniciadores radicalares em território nacional	B	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Baixo desempenho (redução de exigências inferior à esperada, ausência de redução de exigências ou aumento de exigências)	A	B	M	Mitigar	1) Realização de webinar para o setor regulado 2) Treinamento da equipe de revisores para aplicação adequada da nova normativa	Índice de exigências (ver estratégia de implementação)
Saída de produtos/ empresas do mercado por conta dos critérios estabelecidos	M	B	B	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável

<sup>1</sup> A possibilidade de que houvesse regras específicas que impedissem a comercialização e uso dos iniciadores radicalares no Brasil foi aventada, mas essa possibilidade foi descartada porque várias empresas nacionais relataram ser capazes de adquirir os reagentes e porque nenhuma legislação específica foi citada em nenhum momento. Quanto à disponibilidade do reagente no mercado, espera-se que essa baixa disponibilidade seja corrigida a partir do aumento da demanda pelo produto. Ainda, será incluído no guia, a possibilidade de uso de outro sistema (NMP-água-ar-calor), a fim de mitigar as questões relacionadas ao uso de iniciadores radicalares.

<sup>2</sup> A sugestão apresentada pelo setor regulado de incluir os estudos de auto-oxidação entre os estudos de degradação forçada exploratórios, mas não obrigatoriamente nos confirmatórios não foi incluída entre as estratégias de controle, porém, serão incluídas no guia orientações para que os estudos previamente realizados, que não demonstrem reatividade do IFA possam ser utilizados como justificativa para não se repetir essa condição de reação. As estratégias de aplicação de estudos de predição teórica, para melhor delineamento dos estudos e avaliação das questões de segurança com as equipes específicas de segurança do trabalho foram consideradas estratégias de mitigação de risco que podem ser adotadas pelas empresas, e serão incluídas sob a forma de orientação em recomendações específicas.

## **XII. Estratégia de Implementação, Monitoramento e Avaliação**

A implementação da alternativa regulatória selecionada (alternativa 3b) se dará por meio de publicação de nova Resolução da Diretoria Colegiada e de novo Guia. O plano de implementação, estabelecido conforme Modelo 5W2H está apresentado na **Tabela 12**. As etapas de elaboração dos instrumentos foram definidas de acordo com a Portaria 162/2021 (40) e com a OS 96/2021 (53).

Considerando os impactos específicos relacionados à realização dos estudos de auto-oxidação, a partir das informações obtidas em consulta dirigida realizada junto ao setor regulado, verificou-se que há dificuldades de implementação, conforme listado nas **Tabelas 5 e 6**. Neste contexto, será necessário adotar estratégias adicionais de mitigação de risco, conforme indicado na **Tabela 11**. Adicionalmente, sugere-se a concessão de um prazo de 6 meses para a implementação da obrigação de que os estudos de degradação forçada contemplem essa condição.

Quanto aos demais aspectos normativos, tendo em vista que: a) não há alterações referentes aos estudos realizados; b) as mudanças referentes informações teóricas dos estudos já vinham sendo discutidas nos últimos anos, via notificações de exigência, e c) não há diferenças significativas quanto aos requisitos práticos, não são esperadas dificuldades de implementação que requeiram prazos significativos de adaptação. No entanto, em razão dos dados apresentadas por meio de consulta dirigida que indicam ainda haver dificuldades de desenvolvimento de racional teórico mais robusto, entende-se que um prazo de adequação de 3 meses é razoável.

A implementação da alternativa regulatória não envolve mudanças nos modelos de protocolo de petições, aquisição de sistemas ou alterações administrativas que possam ser consideradas relevantes. Da mesma forma, não foram identificadas alterações significativas nas atividades de fiscalização desempenhadas pela Anvisa ou por outros agentes do SNVS.



**Tabela 12.** Plano de implementação da alternativa regulatória selecionada (Alternativa 3b)

Atividades	Quem? (Responsável)	Quando? (Prazo)	Onde?	Por quê? (Justificativa)	Como? (Detalhamento)	Quanto?
Revisar o conteúdo técnico da RDC 53/2015	GQMED <sup>1</sup> GGMED	Dez/22	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Alinhamento aos regulamentos internacionais, às melhores práticas de condução de estudos de degradação forçada e às práticas do setor	Deve ser elaborada uma nova versão do texto, alinhada com as referências internacionais, menos restritiva e com maior abertura a justificativas técnicas	3
Revisar o conteúdo técnico do Guia 04/2015 e do Perguntas e Respostas: RDC 53/2015 e Guia 4/2015	GQMED <sup>1</sup> GGMED	Dez/22	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Alinhamento aos regulamentos internacionais, às melhores práticas de condução de estudos de degradação forçada e às práticas do setor/ Consolidação das informações em um único documento	Deve ser elaborada uma nova versão do texto, alinhada com as referências internacionais e com detalhamento dos pontos que geram mais dúvidas técnicas	3
Revisar os documentos técnicos elaborados e submetê-los à apreciação da diretoria colegiada	Diretoria relatora	Jan/22	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Avaliação da gestão da casa quanto à adequabilidade dos documentos elaborados	Os documentos elaborados devem seguir os trâmites de revisão estabelecidos na OS 96/2021	3
Submeter a nova proposta de RDC a consulta pública e audiência pública	Diretoria colegiada	Jan/22	Ambiente virtual <sup>2</sup>	A consulta pública será realizada para que haja a devida contribuição social na elaboração do instrumento regulatório	A consulta pública deverá ser realizada conforme disposto na Portaria 162/2021	3
Realizar reunião com o setor regulado durante a etapa de consulta pública	Diretoria colegiada GQMED GGMED	Mar/23	Sede da Anvisa	A realização de reunião com o setor regulado tem o objetivo de maximizar a participação na elaboração do instrumento regulatório	A reunião deverá ser focada nas principais alterações normativas propostas. Na oportunidade, dúvidas dos participantes deverão ser respondidas.	3
Revisar as contribuições da consulta pública e elaborar novo texto normativo	GQMED <sup>1</sup> GGMED	Jul/23	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Ajustar o regulamento técnico conforme contribuições recebidas	As contribuições recebidas deverão ser revisadas e o regulamento deverá ser revisado conforme necessário	3
Aprovar o novo texto normativo	Diretoria colegiada	Ago/23	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Efetivar as novas orientações normativas relacionadas ao tema	A publicação da normativa deverá ser realizada conforme disposto na Portaria 162/2021 e na OS 96/2021. O texto normativo deverá revogar as resoluções atuais que tratam do tema (RDC 53/2015 e RDC 171/2017)	3
Publicar a nova proposta de guia	DIRE2	Ago/23	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Efetivar as novas recomendações relacionadas ao tema	A publicação da normativa deverá ser realizada conforme disposto na Portaria 162/2021. O texto deverá ficar aberto para receber contribuições pelo prazo de um ano após a publicação	3

Atividades	Quem? (Responsável)	Quando? (Prazo)	Onde?	Por quê? (Justificativa)	Como? (Detalhamento)	Quanto?
Treinar revisores	GQMED	Set/23	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Treinar a equipe para revisar os estudos conforme as novas orientações vigentes e para responder questionamentos enviados à Agência	O treinamento deverá focar nas mudanças normativas. Deverão participar do treinamento todos os servidores que farão revisão de processos para os quais os estudos de degradação forçada são submetidos.	<sup>3</sup>
Realizar webinar sobre o tema para o setor regulado	GQMED	Set/23	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Promover orientações sobre o tema e dirimir dúvidas	O webinar deverá ser focada nas principais alterações normativas realizadas. Na oportunidade, dúvidas dos participantes deverão ser respondidas.	<sup>3</sup>
Realizar evento sobre estudos de auto-oxidação	GQMED	Nov/23	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Promover orientações sobre as questões práticas relacionadas à realização dos estudos de auto-oxidação	O evento deverá ser focado nas questões práticas relacionadas aos estudos de. Na oportunidade, dúvidas dos participantes deverão ser respondidas.	<sup>3</sup>
Publicar documento de perguntas e respostas <sup>4</sup>	GQMED	Ago/24	Ambiente virtual <sup>2</sup>	Dirimir dúvidas relacionadas ao tema	O documento deverá contemplar os principais questionamentos recebidos um ano após a implementação dos documentos.	<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Serão solicitadas contribuições técnicas das demais áreas técnicas que possam ter interface com o tema

<sup>2</sup> As atividades poderão ser realizadas por servidor em teletrabalho integral

<sup>3</sup> Não foi realizada uma avaliação pormenorizada de custos. Tendo em vista que os custos administrativos foram considerados de baixo impacto, o dispêndio de tempo e recursos em uma avaliação detalhada de custos das medidas avaliadas foi considerado injustificado.

<sup>4</sup> A necessidade de publicação desse documento deverá ser avaliada a partir do monitoramento dos resultados por meio do indicador I<sub>SAT</sub> (ver informações adicionais a seguir).

Para o monitoramento e a avaliação da efetividade da alternativa a ser implementada foram estabelecidos indicadores relacionados aos resultados esperados. A estratégia de monitoramento está apresentada na **Tabela 13**. A decisão sobre a necessidade de publicação de documentos de perguntas e respostas deverá ser baseada nos resultados obtidos para o indicador  $I_{SAT}$  um ano após a implementação dos novos marcos normativos. Se houver aumento no indicador em relação aos valores basais superior a 100%, um documento contendo a resposta aos principais questionamentos recebidos deverá ser publicado.

**Tabela 13.** Estratégia de monitoramento e avaliação da proposta

Indicador + conceito	Meta + Descrição	Método de Cálculo	Periodicidade	Responsável
Índice de exigências ( $I_E$ ): quantidade de itens de exigência relacionados a estudos de degradação forçada elaborados pela GQMED, levando-se em consideração o número de petições avaliadas	Reduzir o índice de exigência médio em 50% em até 3 anos após a implementação da alternativa	$I_E = E_{df} \times 100/E_t$	Anual	GQMED
Índice de questionamentos ( $I_{SAT}$ ): quantidade de SAT recebida pela GQMED relacionados a estudos de degradação forçada, considerando o volume total de SAT recebido pela área técnica	Não provocar aumento superior a 100% no $I_{SAT}$ no primeiro ano após a publicação da norma	$I_{SAT} = SAT_{df} \times 100/SAT_t$	Um ano após a publicação da norma	GQMED
Índice de questionamentos ( $I_{SAT}$ ): quantidade de SAT recebida pela GQMED relacionados a estudos de degradação forçada, considerando o volume total de SAT recebido pela área técnica	Reduzir o índice de questionamentos médio em 50% em até 3 anos após a implementação das ações	$I_{SAT} = SAT_{df} \times 100/SAT_t$	Anual (iniciado dois anos após a publicação da norma)	GQMED

$E_{df}$  = Itens de exigência contendo degradação forçada

$E_t$  = Itens de exigência totais

$SAT_{df}$  = Questionamentos recebidos pela GQMED relacionados a degradação forçada

$SAT_t$  = Total de questionamentos recebidos pela GQMED

Os dados basais dos indicadores, a serem utilizados para fins de comparação, estão apresentados na **Tabela 14**.

Embora não esteja prevista a revisão da normativa em prazo específico, espera-se que o marco regulatório seja revisado em caso de revisão do guia ICH Q3B. Da mesma forma, a

publicação de outros documentos harmonizados internacionalmente que tenham impacto direto no tema pode resultar na necessidade de revisão do marco normativo proposto.

**Tabela 14.** Dados basais dos indicadores de monitoramento

Indicador	2020	2021	2022 <sup>1</sup>	Média
Índice de exigências (I <sub>E</sub> )	$I_E = 315 \times 100/643 = 49\%$	$I_E = 405 \times 100/1439 = 28\%$	$I_E = 259 \times 100/651 = 40\%$	39%
Índice de questionamentos (I <sub>SAT</sub> )	$I_{SAT} = 338 \times 100/6340 = 5,3\%$	$I_{SAT} = 222 \times 100 /5478 = 4,1\%$	$I_{SAT} = 156 \times 100 /4547 = 3,4\%$	4,3%

<sup>1</sup>Os índices de 2022 foram calculados com os valores disponíveis até o dia 18/11/2022

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 ICH. Impurities in new drug products. **Q3B(R2)**, 2006.
- 2 SAHU, P. K.; SWAIN, S.; BABU, M. S. Pharmaceutical impurities and degradation products: an overview. **Pharmaceut Reg Affairs**, 4, 2015. e146.
- 3 ANVISA. Minuta de instrução normativa para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. **Processo 25351.512673/2010-77**, 2010.
- 4 ANVISA. Alteração da Resolução - RDC nº 58/2013 que estabelece os parâmetros de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação de medicamento (relacionado ao processo nº 25351.312673/2010-77). **Processo 25351.276301/2015-84**, 2015.
- 5 ANVISA. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. **Resolução - RE nº 560, de 2 de abril de 2002**, 2002.
- 6 ANVISA. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. **Resolução-RE nº 398, de 12 de novembro de 2004**, 2004.
- 7 ANVISA. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. **Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005**, 2005.
- 8 ANVISA. 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 da Diretoria Colegiada - RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013.**, 2013.
- 9 ANVISA. Resolução-RE nº 899, de 29 de maio de 2003, 2003. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899\\_29\\_05\\_2003.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899_29_05_2003.html)>. Acesso em: 18 Agosto 2022.
- 10 ANVISA. 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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015**, 2015.
- 11 ANVISA. 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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 171, de 22 de agosto de 2017**, 2017.
- 12 ANVISA. Elaboração de Resolução da Diretoria Colegiada-RDC para alterar os prazos relacionados a RDC 53/2015. **Processo 25351.452495/2016-12**, 2016.
- 13 ANVISA. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. **Guia nº 04/2015**, n. Versão 1, 2015.
- 14 ANVISA. Perguntas e Respostas: RDC 53/2015 e Guia 4/2015, n. 1ª Versão, 2016.

- 15 ANVISA. Perguntas e Respostas: RDC 53/2015 e Guia 4/2015, n. Edição 2.1, 2017.
- 16 ANVISA. Perguntas e Respostas: Fluxo de análise de qualificação de impurezas e produtos de degradação de medicamentos classificados como sintéticos e semissintéticos, n. 1ª edição, 2019.
- 17 CAMPBELL, J. M. et al. Stress Testing of Solid Dosage Form Drug Products: A Cross-Industry Benchmarking Study. **J Pharm Sci**, 111, n. 2, 2022. 298-305.
- 18 IFDC. ANVISA Workshop, 16 May 2022, 2022.
- 19 BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. [S.l.]: [s.n.], 1988.
- 20 BRASIL. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**, 1976.
- 21 BRASIL. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**, 1999.
- 22 CASA CIVIL. **Manual de Redação da Presidência da República**. 3ª Edição, revista, atualizada e ampliada. ed. Brasília: [s.n.], 2018. Disponível em: <<http://www4.planalto.gov.br/centrodeestudos/assuntos/manual-de-redacao-da-presidencia-da-republica/manual-de-redacao.pdf>>. Acesso em: 18 Agosto 2022.
- 23 ANVISA. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e dá outras providências. **Resolução - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021**, 2021.
- 24 ANVISA. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, que aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **Resolução - RDC nº 705, de 14 de junho de 2022**, 2022.
- 25 ICH. Stability testing of new drug substances and products. **Q1A(R2)**, 2003.
- 26 ICH. Stability testing: photostability testing of new drug substances and products. **Q1B**, 1996.
- 27 ICH. Validation of analytical procedures: text and methodology. **Q2(R1)**, 2005.
- 28 ICH. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. **M7(R1)**, 2017.
- 29 ICH. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. **Q6A**, 1999.
- 30 OMS. Annex 10. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. **WHO Technical Report Series**, No. 1010, 2018. Disponível em:

<[https://database.ich.org/sites/default/files/Q1F\\_Stability\\_Guideline\\_WHO\\_2018.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q1F_Stability_Guideline_WHO_2018.pdf)>.  
Acesso em: 5 Setembro 2022.

31 OMS. Annex 6 - Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product: quality part. **WHO Technical Report Series** , No. 986, 2014.

32 FDA. Guidance for Industry- Q3B(R2) Impurities in New Drug Products, n. Revision 3, 2006. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/71733/download>>. Acesso em: 6 Setembro 2022.

33 FDA. Guidance for Industry - ANDAs: Impurities in Drug, 2010.

34 FDA. Good ANDA Submission Practices - Guidance for Industry, 2022.

35 EMA. ICH Topic Q 3 B (R2) - Impurities in New Drug Product. **CPMP/ICH/2738/99**, 2006.

36 EMA. Recommendation on the Assessment of the quality of medicinal products. **EMA/CHMP/CVMP/QWP/450653/2006**, 2009.

37 EMA. Quality of medicines questions and answers: Part 1, 2015.

38 EMA. Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics, 2012.

39 EMA. Reflection paper on the qualification of non-genotoxic impurities. **EMA/CHMP/SWP/545588/2017**, n. Draft, 2018.

40 ANVISA. Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Portaria PT nº 162, de 12 de março de 2021**, 2021.

41 OECD. **Regulatory impact analysis: best practices in OECD countries**. Paris: OECD, 1997.

42 HARMON, P.; BOCCARDI, G. Oxidative susceptibility testing. In: BAERTSCHI, S. W.; ALSANTE, K. M.; REED, R. A. **Pharmaceutical Stress Testing**. [S.l.]: Informa Health Care, 2011.

43 ALLAIN, L. Introduction to Drug Degradation Principles and Forced Degradation Testing.. **USP Global Education and Training**, 2018.

44 BAERTSCHI, S. W. Fundamentals of Predicting Oxidative Impurities. **AAPS Workshop on Predicting and Monitoring Impurities**, 2012.

45 NEFLIU, M. et al. Artifacts Generated During Azoalkane Peroxy Radical Oxidative Stress Testing of Pharmaceuticals Containing Primary and Secondary Amines. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 12, 2015. 4287-4298.

46 GIOVANNI, B. et al. Autoxidation of tetrazepam in tablets: prediction of degradation impurities from the oxidative behavior in solution. **Journal of pharmaceutical sciences**, 2, 1992. 183-185.

47 ŽUROMSKA-WITEK, B. et al. Study of Oxidation of Ciprofloxacin and Pefloxacin by ACVA: Identification of Degradation Products by Mass Spectrometry and Bioautographic Evaluation of Antibacterial Activity. **Processes**, 5, 2022. 1022.

48 REYNOLDS, D. W. et al. The use of N-methylpyrrolidone as a cosolvent and oxidant in pharmaceutical stress testing. **Journal of pharmaceutical sciences**, 2, 2012. 761-776.

49 ANVISA. Guia de Análise de Impacto Regulatório. **Guia nº 17/2021**, 2021.

50 SRISAKULCHAIRAK, T. Appraisal and prioritization of adaptation options, 2018. Disponível em: [https://www.globalsupportprogramme.org/sites/default/files/uploaded-images/day\\_2\\_-\\_session\\_2\\_-\\_introduction\\_to\\_appraisal\\_tools.pdf](https://www.globalsupportprogramme.org/sites/default/files/uploaded-images/day_2_-_session_2_-_introduction_to_appraisal_tools.pdf). Acesso em: 07 Novembro 2022.

51 MAR, A. 20 Examples of Decision Criteria - Simplicable Guide, 11 Agosto 2018. Disponível em: <https://simplicable.com/new/decision-criteria>. Acesso em: 07 Novembro 2022.

52 ANVISA. Relatório de Análise de Impacto Regulatório: Contribuições para construção do regulamento de software médico, 2020.

53 ANVISA. Dispõe sobre o fluxo para a elaboração e a deliberação de instrumentos regulatórios, em consonância com a Portaria nº 162, de 12 de março de 2021. **Orientação de Serviço nº 96/Anvisa, de 12 de março de 2021**, 2021.

54 BAERTSCHI, S. W.; ALSANTE, K. M.; REED, R. A. Role of "Mass Balance" in Pharmaceutical Stress Testing. [S.l.]: Informa Health Care, 2011.



# Anexo I - Informações relevantes encontradas em guias internacionais sobre estudos de degradação forçada e controle de produtos de degradação em medicamentos

## ICH Q1A(R2)

### 2.GUIDELINES > 2.1. Drug Substance > 2.1.2. Stress Testing

Stress testing of the drug substance can help identify the likely degradation products, which can in turn help establish the degradation pathways and the intrinsic stability of the molecule and validate the stability indicating power of the analytical procedures used. The nature of the stress testing will depend on the individual drug substance and the type of drug product involved.

Stress testing is likely to be carried out on a single batch of the drug substance. It should include the effect of temperatures (in 10°C increments (e.g., 50°C, 60°C, etc.) above that for accelerated testing), humidity (e.g., 75% RH or greater) where appropriate, oxidation, and photolysis on the drug substance. The testing should also evaluate the susceptibility of the drug substance to hydrolysis across a wide range of pH values when in solution or suspension. Photostability testing should be an integral part of stress testing. The standard conditions for photostability testing are described in ICH Q1B.

Examining degradation products under stress conditions is useful in establishing degradation pathways and developing and validating suitable analytical procedures. However, it may not be necessary to examine specifically for certain degradation products if it has been demonstrated that they are not formed under accelerated or long term storage conditions.

Results from these studies will form an integral part of the information provided to regulatory authorities.

### 2.GUIDELINES > 2.1. Drug Substance > 2.1.5. Specification

(...)

Stability studies should include testing of those attributes of the drug substance that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. The testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and microbiological attributes. Validated stability-indicating analytical procedures should be applied. (...)

### 2.GUIDELINES > 2.2. Drug Product > 2.2.4. Container Closure System

Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the container closure system proposed for marketing (including, as appropriate, any secondary packaging and container label). Any available studies carried out on the drug product outside its immediate container or in other packaging materials can form a useful part of the stress testing of the dosage form or can be considered as supporting information, respectively.

### 2.GUIDELINES > 2.2. Drug Product > 2.2.5. Specification

(...)

Stability studies should include testing of those attributes of the drug product that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. The testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and microbiological attributes, preservative content (e.g., antioxidant, antimicrobial preservative), and functionality tests (e.g., for a dose delivery system). Analytical procedures should be fully validated and stability indicating.(...)

### 2.GUIDELINES > 2.2. Drug Product > 2.2.9. Evaluation

(...)

Any evaluation should consider not only the assay but also the degradation products and other appropriate attributes. Where appropriate, attention should be paid to reviewing the adequacy of the mass balance and different stability and degradation performance.

### 3. GLOSSARY

(...)

#### **Mass balance**

The process of adding together the assay value and levels of degradation products to see how closely these add up to 100% of the initial value, with due consideration of the margin of analytical error.

(...)

#### **Stress testing (drug substance)**

Studies undertaken to elucidate the intrinsic stability of the drug substance. Such testing is part of the development strategy and is normally carried out under more severe conditions than those used for accelerated testing.

#### **Stress testing (drug product)**

Studies undertaken to assess the effect of severe conditions on the drug product. Such studies include photostability testing (see ICH Q1B) and specific testing on certain products, (e.g., metered dose inhalers, creams, emulsions, refrigerated aqueous liquid products).

(...)

## ICH Q1B

### 2. DRUG SUBSTANCE

For drug substances, photostability testing should consist of two parts: forced degradation testing and confirmatory testing.

The purpose of forced degradation testing studies is to evaluate the overall photosensitivity of the material for method development purposes and/or degradation pathway elucidation. This testing may involve the drug substance alone and/or in simple solutions/suspensions to validate the analytical procedures. In these studies, the samples should be in chemically inert and transparent containers. In these forced degradation studies, a variety of exposure conditions may be used, depending on the photosensitivity of the drug substance involved and the intensity of the light sources used. For development and validation purposes it is appropriate to limit exposure and end the studies if extensive decomposition occurs. For photostable materials, studies may be terminated after an appropriate exposure level has been used. The design of these experiments is left to the applicant's discretion although the exposure levels used should be justified.

Under forcing conditions, decomposition products may be observed that are unlikely to be formed under the conditions used for confirmatory studies. This information may be useful in developing and validating suitable analytical methods. If in practice it has been demonstrated they are not formed in the confirmatory studies, these degradation products need not be further examined.

Confirmatory studies should then be undertaken to provide the information necessary for handling, packaging, and labeling (see section I.C., Procedure, and II.A., Presentation, for information on the design of these studies).

Normally, only one batch of drug substance is tested during the development phase, and then the photostability characteristics should be confirmed on a single batch selected as described in the Parent Guideline if the drug is clearly photostable or photolabile. If the results of the confirmatory study are equivocal, testing of up to two additional batches should be conducted. Samples should be selected as described in the Parent Guideline.

### 2. DRUG SUBSTANCE > C. Judgement of Results

The forced degradation studies should be designed to provide suitable information to develop and validate test methods for the confirmatory studies. These test methods should be capable of resolving and detecting photolytic degradants that appear during the confirmatory studies. When evaluating the results of these studies, it is important to recognize that they form part of the stress testing and are not therefore designed to establish qualitative or quantitative limits for change.

The confirmatory studies should identify precautionary measures needed in manufacturing or in formulation of the drug product, and if light resistant packaging is needed. When evaluating the results of confirmatory studies to determine whether change due to exposure to light is acceptable, it is important to consider the results from other formal stability studies in order to assure that the drug will be within justified limits at time of use (see the relevant ICH Stability and Impurity Guidelines).

## 5. GLOSSARY

(...)

Forced degradation testing studies are those undertaken to degrade the sample deliberately. These studies, which may be undertaken in the development phase normally on the drug substances, are used to evaluate the overall photosensitivity of the material for method development purposes and/or degradation pathway elucidation. (...)

### ICH Q2(R1)

#### **PART II: VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: METHODOLOGY > 1. SPECIFICITY > 1.2. Assay and Impurity Test(s) > 1.2.2 Impurities are not available**

If impurity or degradation product standards are unavailable, specificity may be demonstrated by comparing the test results of samples containing impurities or degradation products to a second well-characterized procedure e.g.: pharmacopoeial method or other validated analytical procedure (independent procedure). As appropriate, this should include samples stored under relevant stress conditions: light, heat, humidity, acid/base hydrolysis and oxidation.

- for the assay, the two results should be compared;
- for the impurity tests, the impurity profiles should be compared.

Peak purity tests may be useful to show that the analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component (e.g., diode array, mass spectrometry).

### ICH Q3B(R2)<sup>2</sup>

#### **IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS**

##### **1. INTRODUCTION**

###### **1.1 Objective of the guideline**

This document provides guidance for registration applications on the content and qualification of impurities in new drug products produced from chemically synthesised new drug substances not previously registered in a region or member state.

###### **1.2 Background**

This guideline is complementary to the ICH Q3A(R) guideline "Impurities in New Drug Substances", which should be consulted for basic principles. The ICH Q3C guideline "Residual Solvents" should also be consulted, if appropriate.

---

<sup>2</sup> Guia completo

### 1.3 Scope of the guideline

This guideline addresses only those impurities in new drug products classified as degradation products of the drug substance or reaction products of the drug substance with an excipient and/or immediate container closure system (collectively referred to as “degradation products” in this guideline). Generally, impurities present in the new drug substance need not be monitored or specified in the new drug product unless they are also degradation products (see ICH Q6A guideline on specifications).

Impurities arising from excipients present in the new drug product or extracted or leached from the container closure system are not covered by this guideline. This guideline also does not apply to new drug products used during the clinical research stages of development. The following types of products are not covered in this guideline: biological/biotechnological products, peptides, oligonucleotides, radiopharmaceuticals, fermentation products and semi-synthetic products derived therefrom, herbal products, and crude products of animal or plant origin. Also excluded from this document are: (1) extraneous contaminants that should not occur in new drug products and are more appropriately addressed as good manufacturing practice (GMP) issues, (2) polymorphic forms, and (3) enantiomeric impurities.

## 2. RATIONALE FOR THE REPORTING AND CONTROL OF DEGRADATION PRODUCTS

The applicant should summarize the degradation products observed during manufacture and/or stability studies of the new drug product. This summary should be based on sound scientific appraisal of potential degradation pathways in the new drug product and impurities arising from the interaction with excipients and/or the immediate container closure system. In addition, the applicant should summarize any laboratory studies conducted to detect degradation products in the new drug product. This summary should also include test results of batches manufactured during the development process and batches representative of the proposed commercial process. A rationale should be provided for exclusion of those impurities that are not degradation products (e.g., process impurities from the drug substance and impurities arising from excipients). The impurity profiles of the batches representative of the proposed commercial process should be compared with the profiles of batches used in development and any differences discussed.

Any degradation product observed in stability studies conducted at the recommended storage condition should be identified when present at a level greater than (>) the identification thresholds given in Attachment 1. When identification of a degradation product is not feasible, a summary of the laboratory studies demonstrating the unsuccessful efforts to identify it should be included in the registration application.

Degradation products present at a level of not more than ( $\geq$ ) the identification threshold generally would not need to be identified. However, analytical procedures should be developed for those degradation products that are suspected to be unusually potent, producing toxic or significant pharmacological effects at levels not more than ( $\frac{1}{10}$ ) the identification threshold. In unusual circumstances, technical factors (e.g., manufacturing capability, a low drug substance to excipient ratio, or the use of excipients that are crude products of animal or plant origin) can be considered as part of the justification for selection of alternative thresholds based upon manufacturing experience with the proposed commercial process.

## 3. ANALYTICAL PROCEDURES

The registration application should include documented evidence that the analytical procedures have been validated and are suitable for the detection and quantitation of degradation products (see ICH Q2A and Q2B guidelines on analytical validation). In particular, analytical procedures should be validated to demonstrate specificity for the specified and unspecified degradation products. As appropriate, this validation should include samples stored under relevant stress conditions: light, heat, humidity, acid/base hydrolysis, and oxidation. When an analytical procedure reveals the presence of other peaks in addition to those of the degradation products (e.g., the drug substance, impurities arising from the synthesis of the drug substance, excipients and impurities arising from the excipients), these peaks should be labeled in the chromatograms and their origin(s) discussed in the validation documentation.

The quantitation limit for the analytical procedure should be not more than ( $\geq$ ) the reporting threshold.

Degradation product levels can be measured by a variety of techniques, including those that compare an analytical response for a degradation product to that of an appropriate reference standard or to the response of the new drug substance itself. Reference standards used in the analytical procedures for control of degradation products should be evaluated and characterized according to their intended uses. The drug substance can be used to estimate the levels of degradation products. In cases where the response factors are not close, this practice can still be used if a correction factor is applied or the degradation products are, in fact, being overestimated. Acceptance criteria and analytical procedures, used to estimate identified or unidentified degradation products, are often based on analytical assumptions (e.g., equivalent detector response). These assumptions should be discussed in the registration application.

Differences between the analytical procedures used during development and those proposed for the commercial product should also be discussed.

#### **4. REPORTING DEGRADATION PRODUCTS CONTENT OF BATCHES**

Analytical results should be provided in the registration application for all relevant batches of the new drug product used for clinical, safety, and stability testing, as well as batches that are representative of the proposed commercial process. Quantitative results should be presented numerically, and not in general terms such as “complies”, “meets limit” etc. Any degradation product at a level greater than ( $>$ ) the reporting threshold (see Attachment 1), and total degradation products observed in the relevant batches of the new drug product, should be reported with the analytical procedures indicated. Below 1.0%, the results should be reported to the number of decimal places (e.g., 0.06%) in the applicable reporting threshold; at and above 1.0%, the results should be reported to one decimal place (e.g., 1.3%). Results should be rounded using conventional rules (see Attachment 2). A tabulation (e.g., spreadsheet) of the data is recommended. Degradation products should be designated by code number or by an appropriate descriptor, e.g., retention time. If a higher reporting threshold is proposed, it should be fully justified. All degradation products at a level greater than ( $>$ ) the reporting threshold should be summed and reported as total degradation products.

Chromatograms with peaks labelled (or equivalent data if other analytical procedures are used) from representative batches, including chromatograms from analytical procedure validation studies and from long-term and accelerated stability studies, should be provided. The applicant should ensure that complete degradation product profiles (e.g., chromatograms) of individual batches are available, if requested.

For each batch of the new drug product described in the registration application, the documentation should include:

- Batch identity, strength, and size
- Date of manufacture
- Site of manufacture
- Manufacturing process
- Immediate container closure
- Degradation product content, individual and total
- Use of batch (e.g., clinical studies, stability studies)
- Reference to analytical procedure used
- Batch number of the drug substance used in the new drug product
- Storage conditions for stability studies

#### **5. LISTING OF DEGRADATION PRODUCTS IN SPECIFICATIONS**

The specification for a new drug product should include a list of degradation products expected to occur during manufacture of the commercial product and under recommended storage conditions. Stability studies, knowledge of degradation pathways, product development studies, and laboratory studies should be used to characterise the degradation profile. The selection of degradation products in the new drug product specification

should be based on the degradation products found in batches manufactured by the proposed commercial process. Those individual degradation products with specific acceptance criteria included in the specification for the new drug product are referred to as "specified degradation products" in this guideline. Specified degradation products can be identified or unidentified. A rationale for the inclusion or exclusion of degradation products in the specification should be presented. This rationale should include a discussion of the degradation profiles observed in the safety and clinical development batches and in stability studies, together with a consideration of the degradation profile of batches manufactured by the proposed commercial process. Specified identified degradation products should be included along with specified unidentified degradation products estimated to be present at a level greater than (>) the identification threshold given in Attachment 1. For degradation products known to be unusually potent or to produce toxic or unexpected pharmacological effects, the quantitation/detection limit of the analytical procedures should be commensurate with the level at which the degradation products should be controlled. For unidentified degradation products, the procedure used and assumptions made in establishing the level of the degradation product should be clearly stated. Specified unidentified degradation products should be referred to by an appropriate qualitative analytical descriptive label (e.g., "unidentified A", "unidentified with relative retention of 0.9"). A general acceptance criterion of not more than ( $\leq$ ) the identification threshold (Attachment 1) for any unspecified degradation product and an acceptance criterion for total degradation products should also be included.

For a given degradation product, its acceptance criterion should be established by taking into account its acceptance criterion in the drug substance (if applicable), its qualified level, its increase during stability studies, and the proposed shelf life and recommended storage conditions for the new drug product. Furthermore, each acceptance criterion should be set no higher than the qualified level of the given degradation product.

Where there is no safety concern, degradation product acceptance criteria should be based on data generated from batches of the new drug product manufactured by the proposed commercial process, allowing sufficient latitude to deal with normal manufacturing and analytical variation and the stability characteristics of the new drug product. Although normal manufacturing variations are expected, significant variation in batch-to-batch degradation product levels can indicate that the manufacturing process of the new drug product is not adequately controlled and validated (see ICH Q6A guideline on specifications, decision tree #2, for establishing an acceptance criterion for a specified degradation product in a new drug product).

In this guideline, the use of two decimal places for thresholds (See Attachment 1) does not necessarily indicate the precision of the acceptance criteria for specified degradation products and total degradation products.

In summary, the new drug product specification should include, where applicable, the following list of degradation products:

- Each specified identified degradation product
- Each specified unidentified degradation product
- Any unspecified degradation product with an acceptance criterion of not more than ( $\geq$ ) the identification threshold
- Total degradation products.

## **6. QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS**

Qualification is the process of acquiring and evaluating data that establishes the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) specified. The applicant should provide a rationale for establishing degradation product acceptance criteria that includes safety considerations. The level of any degradation product present in a new drug product that has been adequately tested in safety and/or clinical studies would be considered qualified. Therefore, it is useful to include any available information on the actual content of degradation products in the relevant batches at the time of use in safety and/or clinical studies. Degradation products that are also significant metabolites present in animal and/or human studies are generally considered qualified. Degradation products could be considered qualified at levels higher than those administered in safety studies based on a comparison between actual doses given in the safety studies and the intended dose of the new drug product. Justification of such higher levels should include consideration of factors such as: (1) the amount of degradation product administered in previous safety and/or clinical studies and found to be safe; (2) the increase in the amount of the degradation product; and (3) other safety factors, as appropriate.

If the qualification thresholds given in Attachment 1 are exceeded and data are unavailable to qualify the proposed acceptance criterion of a degradation product, additional studies to obtain such data can be appropriate (see Attachment 3).

Higher or lower thresholds for qualification of degradation products can be appropriate for some individual new drug products based on scientific rationale and level of concern, including drug class effects and clinical experience. For example, qualification can be especially important when there is evidence that such degradation products in certain new drug products or therapeutic classes have previously been associated with adverse reactions in patients. In these instances, a lower qualification threshold can be appropriate. Conversely, a higher qualification threshold can be appropriate for individual new drug products when the level of concern for safety is less than usual based on similar considerations (e.g., patient population, drug class effects, and clinical considerations). Proposals for alternative thresholds would be considered on a case-by-case basis.

The "Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product" (Attachment 3) describes considerations for the qualification of degradation products when thresholds are exceeded. In some cases, reducing the level of degradation product (e.g., use of a more protective container closure or modified storage conditions) to not more than (□) the threshold can be simpler than providing safety data. Alternatively, adequate data could be available in the scientific literature to qualify a degradation product. If neither is the case, additional safety testing should be considered. The studies considered appropriate to qualify a degradation product will depend on a number of factors, including the patient population, daily dose, and route and duration of new drug product administration. Such studies can be conducted on the new drug product or substance containing the degradation products to be controlled, although studies using isolated degradation products can sometimes be appropriate.

Although this guideline is not intended to apply during the clinical research stage of development, in the later stages of development the thresholds in this guideline can be useful in evaluating new degradation products observed in new drug product batches prepared by the proposed commercial process. Any new degradation product observed in later stages of development should be identified (see the "Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product" in Attachment 3) if its level is greater than (>) the identification threshold given in Attachment 1. Similarly, qualification of the degradation product should be considered if its level is greater than (>) the qualification threshold given in Attachment 1.

Safety studies should provide a comparison of results of safety testing of the new drug product or drug substance containing a representative level of the degradation product with previously qualified material, although studies using the isolated degradation products can also be considered.

## 7. GLOSSARY

**Degradation Product:** An impurity resulting from a chemical change in the drug substance brought about during manufacture and/or storage of the new drug product by the effect of, for example, light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container closure system.

**Degradation Profile:** A description of the degradation products observed in the drug substance or drug product.

**Development Studies:** Studies conducted to scale-up, optimise, and validate the manufacturing process for a drug product.

**Identification Threshold:** A limit above (>) which a degradation product should be identified.

**Identified Degradation Product:** A degradation product for which a structural characterisation has been achieved.

**Impurity:** Any component of the new drug product that is not the drug substance or an excipient in the drug product.

**Impurity Profile:** A description of the identified and unidentified impurities present in a drug product.

**New Drug Substance:** The designated therapeutic moiety that has not been previously registered in a region or member state (also referred to as a new molecular entity or new chemical entity). It can be a complex, simple ester, or salt of a previously approved substance.

**Qualification:** The process of acquiring and evaluating data that establishes the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) specified.

**Qualification Threshold:** A limit above (>) which a degradation product should be qualified.

**Reporting Threshold:** A limit above (>) which a degradation product should be reported.

**Specified Degradation Product:** A degradation product that is individually listed and limited with a specific acceptance criterion in the new drug product specification. A specified degradation product can be either identified or unidentified.

**Unidentified Degradation Product:** A degradation product for which a structural characterization has not been achieved and that is defined solely by qualitative analytical properties (e.g., chromatographic retention time).

**Unspecified Degradation Product:** A degradation product that is limited by a general acceptance criterion, but not individually listed with its own specific acceptance criterion, in the new drug product specification.

#### Attachment 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products

Reporting Thresholds	
Maximum Daily Dose <sup>1</sup>	Threshold <sup>2,3</sup>
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%

Identification Thresholds	
Maximum Daily Dose <sup>1</sup>	Threshold <sup>2,3</sup>
< 1 mg	1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg - 10 mg	0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower
>10 mg - 2 g	0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.10%

Qualification Thresholds	
Maximum Daily Dose <sup>1</sup>	Threshold <sup>2,3</sup>
< 10 mg	1.0% or 50 µg TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5% or 200 µg TDI, whichever is lower
>100 mg - 2 g	0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.15%

#### Notes on Attachment 1

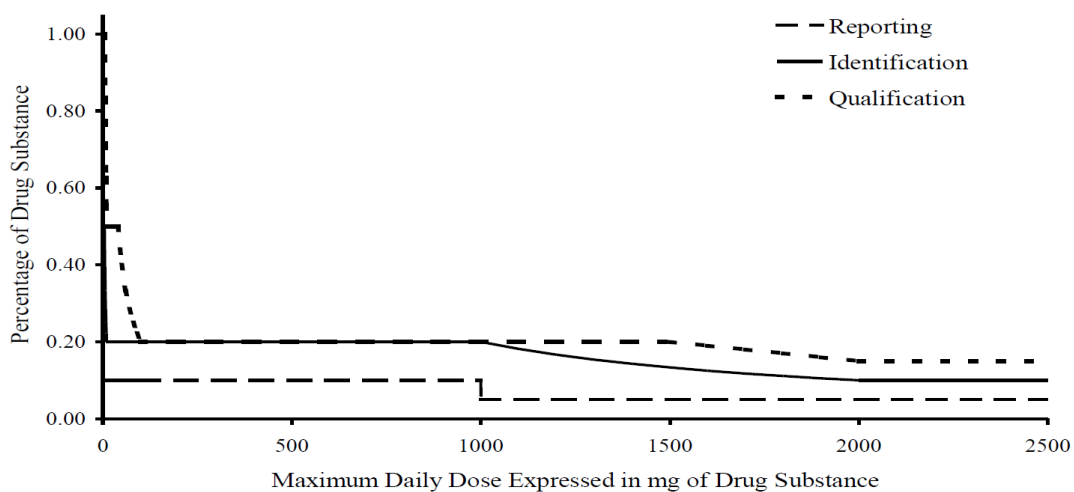
1 The amount of drug substance administered per day

2 Thresholds for degradation products are expressed either as a percentage of the drug substance or as total daily intake (TDI) of the degradation product. Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.

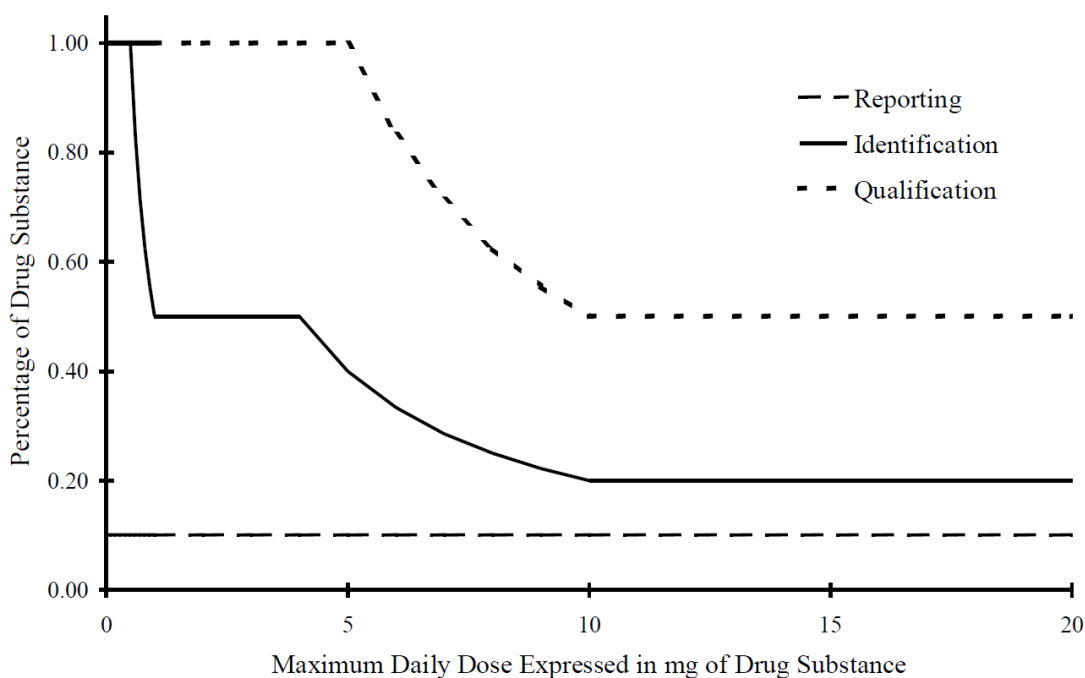
3 Higher thresholds should be scientifically justified.



**Illustration of Thresholds for Reporting, Identification, and Qualification of Degradation Products in New Drug Products as a Function of Maximum Daily Dose<sup>1</sup>**



**Expanded Scale:**



<sup>1</sup> Note: Actual threshold values should be taken from the preceding table in this attachment.

**Attachment 2: Illustration of Reporting Degradation Product Results for Identification and Qualification in an Application**

The attachment is only illustrative and is not intended to serve as a template how results on degradation products should be presented in an application file. Normally raw data are not provided.

**Example 1: 50 mg Maximum Daily Dose**

Reporting threshold: 0.1%

Identification threshold: 0.2%

Qualification threshold: 200 µg

'Raw' Result (%)	Reported Result (%) (Reporting Threshold = 0.1%)	Total Daily Intake (TDI) of the Degradation Product (rounded result in µg)	Action	
			Identification Threshold 0.2% exceeded?	Qualification Threshold 200 µg TDI exceeded?
0.04	Not reported	20	None	None
0.2143	0.2	100	None	None
0.349	0.31	150	Yes	None <sup>1</sup>
0.550	0.61	300	Yes	Yes <sup>1</sup>

**Example 2: 1.9 gram Maximum Daily Dose**

Reporting threshold: 0.05%

Identification threshold: 2 mg

Qualification threshold: 3 mg

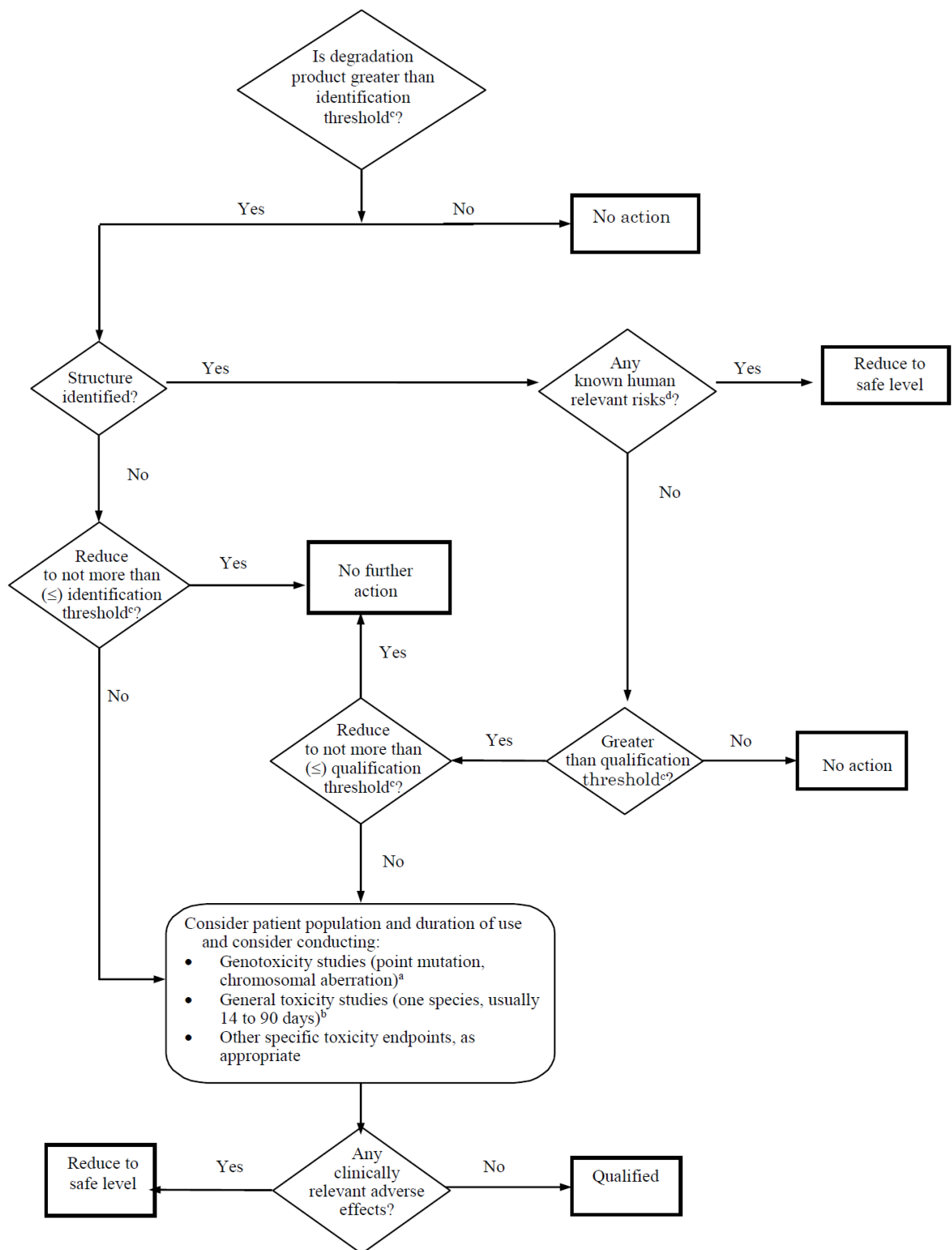
'Raw' Result (%)	Reported Result (%) (Reporting Threshold = 0.1%)	Total Daily Intake (TDI) of the Degradation Product (rounded result in µg)	Action	
			Identification Threshold 0.2% exceeded?	Identification Threshold 0.2% exceeded?
0.049	Not reported	1	None	None
0.079	0.08	2	None	None
0.183	0.181	3	Yes	None <sup>1, 2</sup>
0.192	0.191	4	Yes	Yes <sup>1</sup>

**Notes on attachment 2**

1 After identification, if the response factor is determined to differ significantly from the original assumptions, it can be appropriate to re-measure the actual amount of the degradation product present and re-evaluate against the qualification threshold (see Attachment 1).

2 To verify if a threshold is exceeded, a reported result has to be evaluated against the thresholds as follows: when the threshold is described in %, the reported result rounded to the same decimal place as the threshold should be compared directly to the threshold. When the threshold is described in TDI, the reported result should be converted to TDI, rounded to the same decimal place as the threshold and compared to the threshold e.g. an amount of 0.18% degradation level corresponds to a TDI of 3.4 mg impurity (absolute amount) which is then rounded down to 3 mg; so the qualification threshold expressed in TDI (3 mg) is not exceeded.

**Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product**



### Notes on Attachment 3

a) If considered desirable, a minimum screen (e.g., genotoxic potential), should be conducted.

A study to detect point mutations and one to detect chromosomal aberrations, both in vitro, are considered an appropriate minimum screen.

b) If general toxicity studies are desirable, one or more studies should be designed to allow comparison of unqualified to qualified material. The study duration should be based on available relevant information and performed in the species most likely to maximise the potential to detect the toxicity of a degradation product.

On a case-by-case basis, single-dose studies can be appropriate, especially for single-dose drugs. In general, a minimum duration of 14 days and a maximum duration of 90 days would be considered appropriate.

c) Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.

d) For example, do known safety data for this degradation product or its structural class preclude human exposure at the concentration present

## ICH Q6A

### 2. GENERAL CONCEPTS > 2.2 Release vs. Shelf-life Acceptance Criteria

The concept of different acceptance criteria for release vs. shelf-life specifications applies to drug products only; it pertains to the establishment of more restrictive criteria for the release of a drug product than are applied to the shelf-life. Examples where this may be applicable include assay and impurity (degradation product) levels. In Japan and the United States, this concept may only be applicable to in-house criteria, and not to the regulatory release criteria. Thus, in these regions, the regulatory acceptance criteria are the same from release throughout shelf-life; however, an applicant may choose to have tighter in-house limits at the time of release to provide increased assurance to the applicant that the product will remain within the regulatory acceptance criterion throughout its shelf-life. In the European Union there is a regulatory requirement for distinct specifications for release and for shelf-life where different.

### 2. GENERAL CONCEPTS > 2.10 Impact of Drug Substance on Drug Product Specifications

In general, it should not be necessary to test the drug product for quality attributes uniquely associated with the drug substance. Example: it is normally not considered necessary to test the drug product for synthesis impurities which are controlled in the drug substance and are not degradation products. Refer to the ICH Guideline Impurities in New Drug Products for detailed information.

### 3. GUIDELINES > 3.2 Universal Tests / Criteria > 3.2.2 New Drug Products

(...)

d) *Impurities*: Organic and inorganic impurities (degradation products) and residual solvents are included in this category. Refer to the ICH Guidelines Impurities in New Drug Products and Residual Solvents for detailed information.

Organic impurities arising from degradation of the new drug substance and impurities that arise during the manufacturing process for the drug product should be monitored in the new drug product. Acceptance limits should be stated for individual specified degradation products, which may include both identified and unidentified degradation products as appropriate, and total degradation products. Process impurities from the new drug substance synthesis are normally controlled during drug substance testing, and therefore are not included in the total impurities limit. However, when a synthesis impurity is also a degradation product, its level should be monitored and included in the total degradation product limit. When it has been conclusively demonstrated via appropriate analytical methodology, that the drug substance does not degrade in the specific formulation, and under the specific storage conditions proposed in the new drug application, degradation product testing may be reduced or eliminated upon approval by the regulatory authorities.

Decision tree #2 addresses the extrapolation of meaningful limits on degradation products from the body of data generated during development. At the time of filing it is unlikely that sufficient data will be available to assess process consistency. Therefore it is considered inappropriate to establish acceptance criteria which tightly encompass the batch data at the time of filing. (see section 2.5)

### 3. GUIDELINES > 3.3 Specific Tests / Criteria > 3.3.1 New Drug Substances

(...)

d) Tests for chiral new drug substances:

(..)

*Drug Product:* Degradation products. Control of the other enantiomer in a drug product is considered necessary unless racemization has been shown to be insignificant during manufacture of the dosage form, and on storage.

## 4. GLOSSARY

### Degradation product:

A molecule resulting from a chemical change in the drug molecule brought about over time and/or by the action of e.g., light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container/closure system. Also called decomposition product.

## WHO TRS n° 1010, Annex 10

### 2. Guidelines > 2.1 Active pharmaceutical ingredient > 2.1.2 Stress testing

Stress testing of the API can help identify the likely degradation products, which in turn can help establish the degradation pathways and the intrinsic stability of the molecule and validate the stability-indicating power of the analytical procedures used. The nature of the stress testing will depend on the individual API and the type of FPP involved. For an API the following approaches may be used:

- when available, it is acceptable to provide the relevant data published in the scientific literature to support the identified degradation products and pathways;
- when no published data are available, stress testing should be performed.

Stress testing may be carried out on a single batch of the API. It should include the effect of temperature (in 10 °C increments (for example, at 50 °C, 60 °C) above the temperature used for accelerated testing), humidity (for example, 75% relative humidity (RH) or greater) and, where appropriate, oxidation and photolysis of the API. The testing should also evaluate the susceptibility of the API to hydrolysis across a justified range of pH values when in solution or suspension (6).

Assessing the necessity for photostability testing should be an integral part of a stress testing strategy. More details can be found in other guidelines (2).

The objective of stress testing is to identify primary degradation products and not to completely degrade the API. The conditions studied should cause degradation to occur to a small extent, typically 10–30% loss of API as determined by assay when compared with non-degraded API. The target should be chosen so that some degradation occurs, but not enough to generate secondary products. For this reason, the conditions and duration may need to be varied when the API is especially susceptible to a particular stress factor. In the total absence of degradation products after 10 days the API is considered stable under the particular stress condition. However, in this case the stress conditions employed should be justified.

Although examining degradation products under stress conditions is useful in establishing degradation pathways and developing and validating suitable analytical procedures, it may not be necessary to examine specifically for certain degradation products if it has been demonstrated that they are not formed under accelerated or long-term storage conditions.

Results from these studies will form an integral part of the information provided to regulatory authorities.

## 2. Guidelines > Finished pharmaceutical product > 2.1.2 Stress testing

Photostability testing, which is an integral part of stress testing, should be conducted on at least one primary batch of the FPP if appropriate. More details can be found in other guidelines (2).

Additional stress testing of specific types of dosage forms may be appropriate, e.g. cyclic studies for semi-solid products or freeze-thaw studies for liquid products.

## 2. Guidelines > Finished pharmaceutical product > 2.2.4 Container-closure system

Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the primary container-closure systems proposed for marketing. If the secondary container-closure system has protective properties, and labelling clearly indicates that the product is to be stored in the primary and secondary packaging (e.g. “store tablets in blisters in the provided cartons” ), or if the product is packaged in a semi-permeable container where components from the secondary packaging can migrate into the product, the secondary packaging may also form part of the packaging system for stability samples. Any available studies carried out on the FPP outside its immediate container or in other packaging materials can form a useful part of the stress testing of the dosage form or can be considered as supporting information, respectively.

## 3. Glossary

**stability-indicating methods.** Validated analytical procedures that can detect the changes with time in the chemical, physical or microbiological properties of the active pharmaceutical ingredient (API) or finished pharmaceutical product, and that are specific so that the content of the API, degradation products and other components of interest can be accurately measured without interference.

**stress testing (of the active pharmaceutical ingredient (API)).** Studies undertaken to elucidate the intrinsic stability of an API. Such testing is part of the development strategy and is normally carried out under more severe conditions than those used for accelerated testing.

**stress testing (of the finished pharmaceutical product (FPP)).** Studies undertaken to assess the effect of severe conditions on the FPP. Such studies include photostability testing and specific testing on certain products (e.g. metered-dose inhalers, creams, emulsions, refrigerated aqueous liquid products).

## WHO TRS n° 986, Annex 6

### 1. Introduction > 1.4 General principles

(...)

Scientific literature may be appropriate to fulfil the requirements for some of the information or parameters outlined in these guidelines (e.g. qualification of specified identified impurities). Furthermore, the requirements outlined in certain sections may not be applicable to the proposed API or FPP. In these situations, a summary and the full reference to the scientific literature should be provided or the non-applicability of the requested information should be clearly indicated as such with an accompanying explanatory note.

### 3. Quality summaries > 3.1 Module 2.3: Quality overall summary – product dossiers (QOS-PD)

The QOS should include sufficient information from each section to provide the Quality assessor with an overview of Module 3. The QOS should also emphasize critical key parameters of the product and provide, for instance, justification in cases where guidelines were not followed. The QOS should include a discussion of key issues that integrates information from sections in the Quality Module and supporting information from other Modules (e.g. qualification of impurities via toxicological studies), including cross-referencing to volume and page number in other Modules.

### **3.2.S.2 Manufacture (name, manufacturer) > 3.2.S.2.2 Description of manufacturing process and process controls (name, manufacturer)**

(...)

Justification should be provided for alternative manufacturing processes. Alternative processes should be explained using the same level of detail as is used to describe the primary process. It should be demonstrated that batches obtained by the alternative processes have the same impurity profile as the principal process. If the impurity profile obtained is different it should be demonstrated to be acceptable according to the requirements described under S.3.2.

(...)

### **3.2.S.3 Characterization (name, manufacturer) > 3.2.S.3.2 Impurities (name, manufacturer)**

#### **Information on impurities should be provided.**

Details on the principles for the control of impurities (e.g. reporting, identification and qualification) are outlined in the ICH Q3A, Q3B and Q3C impurity guidelines (16–18). Additional information to provide further guidance on some of the elements discussed in the ICH guidelines is outlined below.

Regardless of whether a pharmacopoeial standard is claimed, a discussion should be provided of the potential and actual impurities arising from the synthesis, manufacture, or degradation of the API. This should cover starting materials, by-products, intermediates, chiral impurities and degradation products and should include the chemical names, structures and origins. The discussion of pharmacopoeial APIs should not be limited to the impurities specified in the API monograph.

The tables in the QOS-PD template should be used to summarize the information on the API-related and process-related impurities. In the QOS-PD, the term origin refers to how and where the impurity was introduced (e.g.

“Synthetic intermediate from Step 4 of the synthesis” , “Potential by-product due to rearrangement from Step 6 of the synthesis” ). If the impurity is a metabolite of the API, this should also be indicated.

The ICH thresholds for reporting, identification (used to set the limit for individual unknown impurities) and qualification are determined on the basis of potential exposure to the impurity, e.g. by the maximum daily dose (MDD) of the API. For APIs available in multiple dosage forms and strengths having different MDD values, it is imperative that the thresholds and corresponding controls for each of the presentations be considered to ensure that the risks posed by impurities have been addressed. This is normally achieved by using the highest potential daily MDD, rather than the maintenance dose. For parenteral products the maximum hourly dose of the API should also be included.

It is acknowledged that APIs of semi-synthetic origin do not fall within the scope of the ICH impurity guidelines. However, depending on the nature of the API and the extent of the chemical modification steps, the principles for the control of impurities (e.g. reporting, identification and qualification) could also be extended to APIs of semi-synthetic origin. As an illustrative example, an API whose precursor molecule was derived from a fermentation process, or a natural product of plant or animal origin that has subsequently undergone several chemical modification reactions would generally fall within this scope, whereas an API whose sole chemical step was the formation of a salt from a fermentation product generally would not. It is understood that there is some latitude for these types of APIs.

#### *Identification of impurities*

It is recognized by the pharmacopoeias that APIs can be obtained from various sources and thus can contain impurities not considered during the development of the monograph. Furthermore, a change in the production or source may give rise to additional impurities that are not adequately controlled by the official compendial monograph. As a result each PD is assessed independently to consider the potential impurities that may arise from the proposed route(s) of synthesis. For these reasons, the ICH limits for unspecified impurities (e.g. NMT 0.10% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower) for APIs having a maximum

daily dose  $\leq 2$  g/day) are generally recommended, rather than the general limits for unspecified impurities that may appear in the official compendial monograph that could potentially be higher than the applicable ICH limit.

#### *Qualification of impurities*

The ICH impurity guidelines should be consulted for options on the qualification of impurities. The limit specified for an identified impurity in an officially recognized pharmacopoeia is generally considered to be qualified. The following is an additional option for qualification of impurities in existing APIs:

The limit for an impurity present in an existing API can be accepted by comparing the impurity results found in the existing API with those observed in an innovator product using the same validated, stability indicating analytical procedure (e.g. comparative high-performance liquid chromatography (HPLC) studies). If samples of the innovator product are not available, the impurity profile may also be compared to a different approved FPP with the same route of administration and similar characteristics (e.g. tablet versus capsule). It is recommended that the studies be conducted on comparable samples (e.g. samples of the same age) to obtain a meaningful comparison of the impurity profiles.

Levels of impurities generated from studies under accelerated or stressed storage conditions of the innovator or approved FPP are not considered acceptable/qualified.

A specified impurity present in the existing API is considered qualified if the amount of the impurity in the existing API reflects the levels observed in the innovator or approved FPP.

#### *Basis for setting the acceptance criteria*

The basis for setting the acceptance criteria for the impurities should be provided. This is established by considering the identification and qualification thresholds for API-related impurities (e.g. starting materials, by-products, intermediates, chiral impurities or degradation products) and the concentration limits for process-related impurities (e.g. residual solvents) according to the applicable ICH guidelines (e.g. Q3A (16), Q3C (18)).

The qualified level should be considered as the maximum allowable limit. However, limits which are considerably wider than the actual manufacturing process capability are generally discouraged. For this reason, the acceptance criteria are also set taking into consideration the actual levels of impurities found in several batches of the API from each manufacturer, including the levels found in the batches used for the comparative bioavailability or biowaiver studies. When reporting the results of quantitative tests, the actual numerical results should be provided rather than vague statements such as “within limits” or “conforms”. In cases where a large number of batches have been tested it is acceptable to summarize the results of the total number of batches tested with a range of analytical results.

If there are identified impurities specified in an official compendial monograph that are not controlled by the proposed routine in-house analytical procedure, a justification for their exclusion from routine analyses should be provided (e.g. “Impurities D, E and F listed in The International Pharmacopoeia (Ph.Int.) monograph are not potential impurities from the proposed route of synthesis used by manufacturer X”). If acceptable justification cannot be provided it should be demonstrated that the routine in-house method is capable of separating and detecting the impurities specified in the official compendial monograph at an acceptable level (e.g. 0.10%). If such a demonstration cannot be performed, a one-time study should be conducted applying the pharmacopoeial method to several recent batches to demonstrate the absence of impurities listed in the pharmacopoeial monograph.

(...)

Reference documents: ICH Q3A (16), Q3C (18), Q6A (13)

### **3.2.S.4 Control of the API (name, manufacturer) > 3.2.S.4.2 Analytical procedures (name, manufacturer)**

(...)



Although HPLC is normally considered the method of choice for determining API-related impurities, other chromatographic methods such as GC and thin-layer chromatography (TLC) can also be used, if appropriately validated. For determination of related substances, reference standards should normally be available for each of the identified impurities, particularly those known to be toxic and the concentration of the impurities should be quantitated against their own reference standards. Impurity standards may be obtained from pharmacopoeias (individual impurities or resolution mixtures), from commercial sources or prepared in-house. (...)

#### **3.2.S.4 Control of the API (name, manufacturer) > 3.2.S.4.3 Validation of analytical procedures (name, manufacturer)**

(...)

As recognized by regulatory authorities and pharmacopoeias themselves, verification of compendial methods can be necessary. The compendial methods as published are typically validated based on an API or an FPP originating from a specific manufacturer. Different sources of the same API or FPP can contain impurities and/or degradation products that were not considered during the development of the monograph. Therefore the monograph and compendial method should be demonstrated as being suitable to control the impurity profile of the API from the intended source(s). (...)

#### **3.2.S.7 Stability (name, manufacturer)**

(...)

##### *Stress testing*

As outlined in the ICH Q1A guidance document, stress testing of the API can help identify the likely degradation products, which in turn can help establish the degradation pathways and the intrinsic stability of the molecule and validate the stability-indicating power of the analytical procedures used. The nature of the stress testing will depend on the individual API and the type of FPP involved.

Stress testing may be carried out on a single batch of the API. For examples of typical stress conditions refer to WHO Technical Report Series, No. 953, Annex 2, section 2.1.2 (9), as well as, “A typical set of studies of the degradation paths of an active pharmaceutical ingredient” in WHO Technical Report Series, No. 929, Annex 5, 2005, Table A.1 (7).

The objective of stress testing is not to completely degrade the API, but to cause degradation to occur to a small extent, typically 10-30% loss of active by assay when compared with non-degraded API. This target is chosen so that some degradation occurs, but not enough to generate secondary products. For this reason, the conditions and duration may need to be varied when the API is especially susceptible to a particular stress factor. If there is total absence of degradation products after 10 days, the API is considered stable under the stress condition under investigation.

The tables in the QOS-PD template should be used to summarize the results of the stress testing and should include the treatment conditions (e.g. temperatures, relative humidities, concentrations of solutions, and durations) and the observations for the various test parameters (e.g. assay, degradation products). The discussion of results should highlight whether mass balance was observed.

Photostability testing should be an integral part of stress testing. The standard conditions are described in ICH Q1B (25). If “protect from light” is stated in one of the officially-recognized pharmacopoeias for the API, it is sufficient to state “protect from light” on labelling, in lieu of photostability studies, when the container-closure system is shown to be light protective.

When available, it is acceptable to provide the relevant data published in the scientific literature (inter alia WHOPARs, EPARs) to support the identified degradation products and pathways.

#### **3.2.P.5 Control of FPP (name, dosage form) > 3.2.P.5.1 Specification(s) (name, dosage form)**

(...)

ICH's Q6A guideline outlines recommendations for a number of universal and specific tests and criteria for FPPs. Specifications should include, at the minimum, tests for appearance, identification, assay, purity, performance tests (e.g. dissolution), physical tests (e.g. loss on drying, hardness, friability, particle size), uniformity of dosage units, and, as applicable, identification and assay of antimicrobial or chemical preservatives (e.g. antioxidants) and microbial limit tests.

The following information provides guidance for specific tests that are not addressed by ICH's Q6A guideline (13):

- fixed-dose combination FPPs (FDC-FPPs):
  - (...)
  - acceptance criteria for degradation products should be established with reference to the API they are derived from. If an impurity results from a chemical reaction between two or more APIs, its acceptance limits should in general be calculated with reference to the worst case (the API with the smaller area under the curve). Alternatively the content of such impurities could be calculated in relation to their reference standards,

(...)

### **3.2.P.5 Control of FPP (name, dosage form) > 3.2.P.5.3 Validation of analytical procedures (name, dosage form)**

(...)

As recognized by regulatory authorities and pharmacopoeias themselves, verification of compendial methods may be necessary. The compendial methods, as published, are typically validated based on an API or an FPP originating from a specific manufacturer. Different sources of the same API or FPP can contain impurities and/or degradation products or excipients that were not considered during the development of the monograph. Therefore the monograph and compendial method(s) should be demonstrated to be suitable for the control of the proposed FPP.

(...)

### **3.2.P.5 Control of FPP (name, dosage form) > 3.2.P.5.5 Characterization of impurities (name, dosage form)**

**Information on the characterization of impurities should be provided, if not previously provided in "3.2.S.3.2 Impurities".**

A discussion should be provided of all impurities that are potential degradation products (including any of the impurities identified in 3.2.S.3.2 as well as potential degradation products resulting from interaction of the API with other APIs (FDCs), excipients or the container-closure system) and FPP process-related impurities (e.g. residual solvents in the manufacturing process for the FPP).

Reference documents: ICH Q3B (17), Q3C (18), Q6A (13)

### **3.2.P.8 Stability (name, dosage form)**

#### *Stress testing*

As outlined in the WHO stability guidelines, photostability testing should be conducted on at least one primary batch of the FPP if appropriate. If "protect from light" is stated in one of the officially recognized pharmacopoeias for the API or FPP, it is sufficient to state "protect from light" on labelling, in lieu of photostability studies, when the container-closure system is shown to be light protective. Additional stress testing of specific types of dosage forms may be appropriate (e.g. cyclic studies for semi-solid products, freeze-thaw studies for liquid products).

## Guidance for Industry - ANDAs: Impurities in Drug Products<sup>3</sup>

### I. INTRODUCTION

This guidance provides recommendations on what chemistry, manufacturing, and controls (CMC) information sponsors should include regarding the reporting, identification, and qualification of impurities that are classified as degradation products in drug products when submitting:<sup>1, 2</sup>

- Original abbreviated new drug applications (ANDAs)
- ANDA supplements for changes that may affect the quantitative or qualitative degradation product profile

The guidance also provides recommendations for establishing acceptance criteria for degradation products (specifically, degradation products of the active ingredient or reaction products of the active ingredient with an excipient(s) and/or immediate container/closure system) in generic drug products. The guidance will replace an existing 1998 draft guidance of the same name.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

### II. BACKGROUND

On August 29, 2005, FDA published a revised of the draft guidance for industry titled ANDAs: Impurities in Drug Products, originally issued in December 1998.

We are issuing this final guidance for the following reasons:

1. To update information on listing of degradation products, setting acceptance criteria, and qualifying degradation products (thresholds and procedures) in ANDAs in conformance with the revision of the guidance for industry on Q3B(R) Impurities in New Drug Products.
2. To remove those sections of the 1998 draft guidance containing recommendations that are no longer needed because they are addressed in the more recent Q3B(R) (see the list below).

The Q3B(R) was developed by the International Conference on Harmonisation (ICH) to provide guidance on impurities in drug products for new drug applications (NDAs). However, the Agency believes that many of the recommendations provided on impurities in drug products also apply to ANDAs. Please refer to the following specific sections in the Q3B(R) for these recommendations:

- Section I, Introduction
- Section II, Rationale for the Reporting and Control of Degradation Products
- Section III, Analytical Procedures
- Section IV, Reporting Degradation Products, Content of Batches
- Attachment 1, Thresholds for Degradation Products

### III. LISTING OF DEGRADATION PRODUCTS AND SETTING ACCEPTANCE CRITERIA FOR DEGRADATION PRODUCTS IN DRUG PRODUCT SPECIFICATIONS

#### A. Listing of Degradation Products

---

<sup>1</sup> The recommendations in this guidance are limited to drug products that are manufactured from drug substances produced by chemical synthesis.

<sup>2</sup> See 21 CFR 314.94(a)(9)

---

<sup>3</sup> Guia completo

We recommend that you include in your submission a rationale for the inclusion or exclusion of degradation products in the drug product specification. It is important that the rationale include a discussion of the degradation profiles observed in stability studies and any other batch(es) manufactured in support of the application.

Individual degradation products with specific acceptance criteria that are included in the specification for the drug product are referred to as "specified degradation products" in this guidance. Specified degradation products can be identified or unidentified.

We recommend that specified identified degradation products be included in the list of degradation products along with specified unidentified degradation products that are estimated to be present at a level greater than the identification threshold given in Q3B(R). For degradation products known to be unusually potent or to produce toxic or unexpected pharmacological effects, we recommend that the quantitation and/or detection limit of the analytical procedures correspond to the level at which the degradation products are expected to be controlled.

For unidentified degradation products to be listed in the drug product specification, we recommend that you clearly state the procedure used and assumptions made in establishing the level of the degradation product. It is important that specified unidentified degradation products be referred to by an appropriate qualitative analytical descriptive label (e.g., unidentified A, unidentified with relative retention of 0.9). We recommend that you also include general acceptance criteria of not more than the identification threshold (see Q3B(R), Attachment 1) for any unspecified degradation product and acceptance criteria for total degradation products. We recommend that the drug product specification include, where applicable, a list of the following types of degradation products:

- Each specified identified degradation product
- Each specified unidentified degradation product
- Any unspecified degradation product with an acceptance criterion of not more than ( $\leq$ ) the figure in the identification threshold in Attachment 1, Q3B(R)
- Total degradation products

## **B. Setting Acceptance Criteria for Degradation Products**

We recommend that the acceptance criterion be set no higher than the qualified level (see section IV, Qualification of Degradation Products). In establishing degradation product acceptance criteria, the first critical consideration is whether a degradation product is specified in the United States Pharmacopeia (USP). If there is a monograph in the USP that includes a limit for a specified identified degradation product, we recommend that the acceptance criterion be set no higher than the official compendial limit.

If the level of the degradation product is above the level specified in the USP, we recommend qualification. Then, if appropriate qualification has been achieved, an applicant may wish to petition the USP for revision of the degradation product's acceptance criterion.

If the acceptance criterion for a specified degradation product does not exist in the USP and this degradation product can be qualified by comparison to the reference listed drug (RLD), the acceptance criterion should be similar to the level observed in the RLD. In other circumstances, the acceptance criterion may need to be set lower than the qualified level to ensure drug product quality. For example, if the level of the significant metabolite impurity is too high, other quality attributes, like potency, could be seriously affected. In this case, we would recommend that the degradation product acceptance criterion be set lower than the qualified level.

We recommend that ANDA sponsors develop robust formulations and manufacturing processes that are based on sound state-of-the-art scientific and engineering principles and knowledge.

Although routine manufacturing variations are expected, significant variation in batch-to-batch degradation product levels or an unusually high level of degradation products may indicate that the manufacturing process of the drug product is not adequately controlled or designed.

#### **IV. QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS**

*Qualification* is the process of acquiring and evaluating data that establish the biological safety of an individual degradation product or a given degradation profile at the level(s) being considered. When appropriate, we recommend that applicants provide a rationale for establishing degradation product acceptance criteria that includes safety considerations.

A specified identified degradation product is considered qualified when it meets one or more of the following conditions:

- When the observed level and proposed acceptance criterion for the degradation product do not exceed the level observed in the RLD.
- When the degradation product is a significant metabolite of the drug substance.
- When the observed level and the proposed acceptance criterion for the degradation product are adequately justified by the scientific literature.
- When the observed level and proposed acceptance criterion for the degradation product do not exceed the level that has been adequately evaluated in toxicology studies.

Although quantitative structure activity relationships (QSAR) programs may be used for prediction of toxicity of an individual degradation product or a given degradation profile, the results are not generally considered conclusive for qualification purposes.

##### **A. Qualification Thresholds**

Recommended qualification thresholds<sup>3</sup> for degradation products based on the maximum daily dose of the drug are provided in Q3B(R). When these qualification thresholds are exceeded, we recommend that degradation product levels be qualified. In some cases, it may be appropriate to increase or decrease the qualification threshold for qualifying degradation products. For example, when there is evidence that a degradation product in certain drug classes or therapeutic classes has previously been associated with adverse reactions in patients, it may be important to establish a lower qualification threshold. Conversely, when the concern for safety is low, a higher threshold for qualifying degradation products may be appropriate. The FDA will consider proposals for applications for alternative qualification thresholds on a case-by-case basis after considering issues such as patient population, drug class effects, and historical safety data.


##### **B. Qualification Procedures**

The decision tree in the attachment describes considerations for the qualification of degradation products when the usual qualification threshold recommended in ICH Q3B(R) is exceeded. In some cases, decreasing the level of the degradation product below the threshold rather than providing additional data can be the simplest course of action. Alternatively, adequate data could be available in the scientific literature to qualify the degradation product. The studies considered appropriate to qualify the degradation product will depend on a number of factors, including the patient population, daily dose, and route and duration of drug administration. Such studies can be conducted on the drug product containing the degradation product to be controlled, although studies using isolated degradation products can sometimes be appropriate. The following are descriptions of methods for qualifying degradation products.

###### *1. Comparative Analytical Studies*

---

<sup>3</sup> Qualification threshold is defined as a limit above (>) which a degradation product should be qualified.



A degradation product present in a drug product covered by an ANDA can be qualified by comparing the analytical profiles of a generic drug product with those in an RLD using the same validated, stability-indicating analytical procedure (e.g., comparative HPLC studies). However, the profile may be compared to a different drug product with the same route of administration and similar characteristics (e.g., tablet versus capsule) if samples of the reference listed drug are unavailable or in the case of an ANDA submitted pursuant to a suitability petition. It is essential that maximum daily doses of the degradation product and routes of administration be taken into account for qualification by comparative analytical studies. The qualified threshold of a degradation product in a dosage form may not be applicable to all drug products containing that degradation product if the maximum daily doses or the routes of administration are different. We recommend that you conduct the stability studies on comparable samples (e.g., age of samples) to get a meaningful comparison of degradation profiles.

A degradation product present in the generic drug product is considered qualified if the amount of identified degradation product in the generic drug product is similar to the levels observed in the RLD.

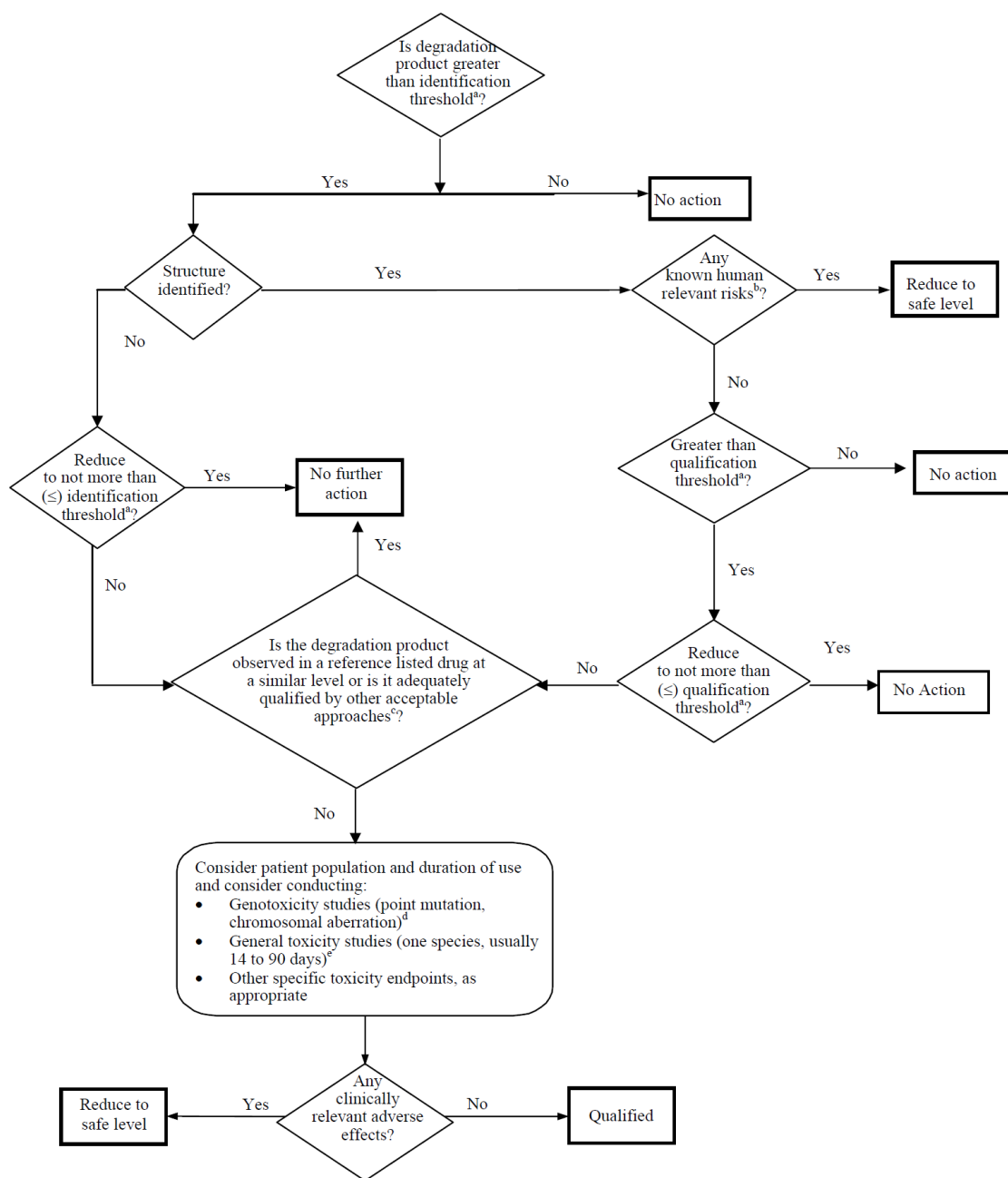
### *2. Scientific Literature and Significant Metabolites*

If the level of the specified identified degradation product is adequately justified by the scientific literature, no further qualification is considered necessary. In addition, a degradation product that is also a significant metabolite of the drug substance is generally considered qualified.

### *3. Toxicity Studies*

Toxicity tests are the least preferred method to qualify degradation products. We recommend the tests be used only when degradation products cannot be qualified by either of the above procedures (section IV.B.1 or 2). The tests are designed to detect compounds that induce general toxic or genotoxic effects in experimental systems. If performed, such studies should be conducted on the drug product or drug substance containing the degradation products to be controlled, although studies using isolated degradation products may also be used.

## **ATTACHMENT: IDENTIFICATION AND QUALIFICATION OF DEGRADATION PRODUCTS IN GENERIC DRUG PRODUCTS**



### Notes on the Attachment

<sup>a</sup> Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.

<sup>b</sup> For example, do known safety data for this degradation product or its structural class preclude human exposure at the observed level?

<sup>c</sup> A degradation product is considered qualified for ANDAs when one or more of the following conditions are met:

When the observed level and proposed acceptance criterion for the degradation product do not exceed the level justified by the RLD.

When the degradation product is a significant metabolite of the drug substance.

When the observed level and the proposed acceptance criterion for the degradation product are adequately justified by the scientific literature.

When the observed level and proposed acceptance criterion for the degradation product do not exceed the level that has been adequately evaluated in toxicity studies.

<sup>d</sup> If considered desirable, a minimum screen (e.g., genotoxic potential) should be conducted. A study to detect point mutations and one to detect chromosomal aberrations, both in vitro, are considered an appropriate minimum screen for genotoxicity.

<sup>e</sup> If general toxicity studies are appropriate, one or more studies should be designed to allow comparison of unqualified to qualified material. The study duration should be based on available relevant information and performed in the species most likely to maximize the potential for detecting the toxicity of a degradation product. On a case-by-case basis, single-dose studies can be appropriate, especially for single-dose drugs. In general, a minimum duration of 14 days and a maximum duration of 90 days would be considered appropriate.

## Good ANDA Submission Practices Guidance for Industry

### V. PRODUCT QUALITY DEFICIENCIES > B. Drug Product > 2. Impurities: Identification, Control, and Qualification

#### a. Identifying and controlling impurities

Applicants' identification and control of impurities are important aspects in ensuring the safety of the drug product. When applicants have used inadequate approaches for generating and identifying impurities and have failed to provide an appropriate rationale for their acceptance criteria for impurities, FDA has refused to approve their ANDA.<sup>89</sup>

To develop acceptance criteria for impurities in generic drug products, FDA recommends that applicants refer to the FDA guidance for industry ANDAs: Impurities in Drug Products (November 2010); the FDA guidance for industry Elemental Impurities in Drug Products (August 2018); the ICH guidance for industry Q3B(R2) Impurities in New Drug Products (July 2006) (ICH Q3B(R2)), ICH Q3C, ICH Q3D, and ICH M7.

#### b. Safety qualification of impurities in drug substances or drug products that exceed relevant qualification thresholds

Generic drug formulations are expected to have the same safety profile as the RLD.<sup>90</sup> Applicants may qualify drug substance degradants or drug product impurities either by using a comparative impurity analysis with the RLD<sup>91</sup> or by submitting a safety justification for these impurities if they exceed the relevant qualification thresholds.<sup>92</sup> A safety justification for impurities that exceed the relevant qualification thresholds should include an assessment of both genetic toxicology and general toxicity (14- to 90-day) in a single species. Below is information that applicants should include in their application but have commonly failed to include:

---

<sup>89</sup> Id.

<sup>90</sup> See, e.g., 21 CFR 314.3(b) (defining "therapeutic equivalents" as "approved drugs products that are pharmaceutical equivalents for which bioequivalence has been demonstrated, and that can be expected to have the same clinical effect and safety profile when administered to patients under the conditions specified in the labeling"). An approved ANDA and its RLD are therapeutic equivalents, unless the ANDA was approved pursuant to an approved suitability petition (see section 505(j)(2)(C) of the FD&C Act and 21 CFR 314.93).

<sup>91</sup> FDA guidances for industry ANDAs: Impurities in Drug Substances (July 2009) and ANDAs: Impurities in Drug Products (November 2010).

<sup>92</sup> ICH Q3A; ICH Q3B(R2).



- Applicants should provide general toxicity information to qualify their impurity. Applicants have submitted (Q)SAR evaluations to predict general toxicity, but their in silico predictions have not been validated for the endpoints of a general toxicity study. To address this, applicants should submit either safety information such as a repeat-dose general toxicology study or published literature to characterize the safety of the impurity for the intended route of administration.
- When providing a justification that an impurity is a metabolite, applicants should provide qualitative and quantitative information to support this justification. Applicants have submitted qualitative information that an impurity is a metabolite but failed to provide quantitative data to demonstrate the relevant systemic exposure to the proposed impurity level. Applicants should provide quantitative information (e.g., plasma levels of the metabolite in animals and humans at the maximum daily dose or the exposure levels in animals that equals or exceeds the proposed clinical exposure levels) to demonstrate that the systemic exposure is at such a level to qualify the proposed level of the impurity.
- Applicants should provide full articles of the publications that are cited in their justification to facilitate a complete assessment of their ANDA.

Applicants should submit nonclinical information to Module 4 of their submission. Applicants that submit a justification for the safety of their impurities should also include references and hyperlinks between related topics in the quality module (Module 3) and the nonclinical safety module (Module 4).

## **Recommendation on the Assessment of the quality of medicinal products containing existing/ known active substances<sup>4</sup>**

### **PREAMBLE**

This paper is intended for assessors and addresses in a general way the strategy for the assessment of the quality of medicinal products containing existing/known active substances. It is not intended to give detailed guidance to the applicant, what information has to be submitted in an application file for marketing authorisation, but, for better understanding, it addresses the content of what the assessor can expect to be presented in an application file. This is described in the relevant guidelines. Medicinal products containing known active substances can either be generics or medicinal products which do not fall under the legal definition of generics. This paper only deals with active substances and corresponding products of chemical origin. Biological/biotech and herbal products are excluded from the scope of this paper.

### **1. INTRODUCTION**

The CHMP/CVMP QWP has prepared a series of guidelines, which provide recommendation on the information that has to be submitted in an application file for marketing authorization (MA). It is assumed that these guidelines represent the current knowledge on technical and scientific progress.

Some of these guidelines are sole EU guidelines, others have been adopted through the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) or the International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) processes. Although the latter guidelines mainly address the information requested for new active substances and corresponding medicinal products, some of them have also been adopted for existing products (keeping the same principles); others have indirectly been adopted for existing products (e.g. impurities in new active substances Q3A [Vet. GL10], residual solvents, Q3C [Vet. GL18]), through the policy adopted by the European Pharmacopoeia.

In Europe, the pharmaceutical legislation makes no distinction between the quality requirements for new active substances and the quality requirements for existing/known active substances (Directives 2001/83/EC and

---

<sup>4</sup> Documento completo

2001/82/EC as amended). Therefore in principle (V)ICH guidelines adopted as EU guidelines may also equally apply to products containing existing/known active substances.

Further it should be noted that when (V)ICH often comes up with new concepts or principles; there is also no scientific reason why these could not equally apply or be adapted to products containing existing/known active substances.

For instance, the recently adopted ICH Q8 guideline (Pharmaceutical Development) is also a guideline which is applicable for Human medicinal products containing existing/known active substances: compared to the CHMP guideline "Development Pharmaceuticals" it does not differ in its basic requirements. The more elaborated concepts (design space, process analytical technology), which are described in the ICH Q8 document, are optional.

## **2. PROBLEM STATEMENT**

The issue to be addressed by this paper is how medicinal products containing existing/known active substances should be assessed within the European pharmaceutical legislative framework, taking into account both the legal requirements and the protection of European patients and animals. A harmonized approach needs to be agreed on to facilitate availability of high quality medicinal products across the European Union.

## **3. DISCUSSION – GENERAL CONSIDERATIONS**

Article 10 of Directive 2001/83/EC, as amended, states that the applicant shall not be required to provide the results of pre-clinical tests and clinical trials if it is demonstrated that the medicinal product is a generic of a reference medicinal product. The definitions of generic and reference medicinal products are provided in Article 10.2. Article 13 of Directive 2001/82/EC applies similarly and should be referred to for veterinary medicinal products.

From a quality risk management (QRM) point of view, each product should be considered on its own merits. Unless explicitly recommended otherwise in the legislation/guidelines or scientifically, the principle of quality assessment should be based on the quality documentation's own merit in accordance with the principles laid down in the existing relevant quality guidance and monographs, where applicable.

The manufacturer/applicant has to take full responsibility for his product, especially in those areas which are "company" specific i.e. those aspects where he can only rely on his own knowledge and competence (e.g. development, manufacturing, quality control). All the critical parameters of a generic product have to be addressed in the application file in the same way as for a product containing new active substances. This does not mean that for some of these parameters the applicant cannot rely for instance on literature, if available, but he has to address them specifically for his product.

Further, as the safety and efficacy of a generic product is based on the demonstration of bioequivalence to an innovator product, the link between the generic and the reference product also needs to be substantiated in the quality part of the generic application. See current Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence and Note for Guidance on Conduct of Bioequivalence Studies for Veterinary Medicinal Products.

## **4. LEGAL BASIS**

Annex I to Directive 2001/83/EC (Human) as amended, and the Annex I to Directive 2001/82/EC (Vet), both provide points to be considered in the application for and the assessment of a generic medicinal product.

For generic human/veterinary medicinal products the detailed and critical summaries on safety and efficacy shall particularly focus on the following elements:

- The grounds for claiming exemption from the need to perform toxicological or clinical studies;

- A summary of impurities present in batches of the active substance(s) as well as those of the finished medicinal product (and decomposition products arising during storage) as proposed for use in the product to be marketed together with an evaluation of these impurities;
- An evaluation of the bio-equivalence studies or a justification why studies were not performed with reference to established guidance as specified in the Guidelines on the Conduct of Bioequivalence Studies for Human and Veterinary Medicinal Products.

The following text, from both the Human and Veterinary Notice to Applicants is also relevant:

“The requirement that the generic and reference products have the same qualitative and quantitative composition extends only to the active substance(s) and not to the other ingredients of the product. However, differences in excipient composition or differences in impurities must not lead to significant differences as regards safety and efficacy...”.

Recent case law specifies that a difference in impurity profile does not necessarily constitute a deviation from the principle of essential similarity. *“It is possible for a generic medicinal product with a different impurity profile to differ from an originator product with regard to safety. If the differences are significant in safety terms then the generic may not be considered as essentially similar (see case C-368/96 Generics [1998] ECR I-07967, paragraphs 32 to 34). In this case, the second application has to demonstrate quality, safety and efficacy of his product without referring to the other product”*. It is the scope of the assessment to confirm that the different or higher impurity level does not impact on safety considerations, hence questioning the principle of essential similarity (see also 5.2).

For existing/ known active substances, the European Pharmacopoeia general monograph “Substances for pharmaceutical use” is applicable.

As a consequence, of the above-mentioned legal aspects, this leads to the conclusion that each active substance with regard to impurities has ultimately to be assessed on its own merits. Of course, an assessor might want to check, for confirmation reasons, to see if the impurity profile of the proposed product is different from that of the reference product, but this fact is not a ground for rejection of the application if the impurities are considered qualified.

An assessor might want to see a comparison of the formulation and means of administration (e.g. parenteral preparations, eye drops, patches), where an impact on the safety and efficacy profile of the generic product cannot be automatically excluded.

## **5. ASSESSMENT STRATEGY**

### **5.1 General considerations**

Medicinal products containing existing/known active substances are assessed on their own merits, i.e. it is evaluated whether the dossier describes an adequate quality of the product. The application should be a comprehensive dossier, based on the current EU guidelines and pharmacopoeial requirements. The suitability of the product for its intended purpose should be demonstrated and the manufacture of the product is of consistent quality, meeting current scientific state of the art.

The following elements should be taken into account in the assessment of applications for generic products:

1. Quality documentation of the generic product (Module 3/Part II)
2. The guidelines and other common requirements e.g. Pharmacopoeiae
3. Justifications made by the applicant in the application file.
4. In addition, if needed: the information submitted (in the original file) by the innovator and the scientific literature and other common information might be considered by the assessor.

It is not the responsibility of the assessor to search for justifications, interpretations or other conclusions but to assess if the information and justification provided is adequate.

All considerations from the assessors should be fully documented and adequately and critically discussed in the quality assessment report, in particular the critical aspects of the development.

In addition, the application and discussion of general risk assessment strategies at early stages of the development is encouraged.

Critical aspects arising during development studies with regard to the originator products and other similar products should not be ignored by the applicant.

## **5.2 Specific considerations on impurities**

If the following addresses mainly the medicinal product, it will in principle be equally valid for the active substance, which in many cases will be covered by a pharmacopoeial monograph. The thresholds for reporting, identification and qualification as described in the respective current (V)ICH guidelines (Q3A & Q3B for Human products; GL10 & GL11 for Veterinary) as well as in the European Pharmacopoeial general monograph "Substances for pharmaceutical use" are applicable. Regarding genotoxic impurities, the policy as described in the "CHMP Guideline on the limits of genotoxic impurities" should be followed.

It is expected that the applicant of a generic product justifies why he considers the impurities in his product safe for the intended use and qualified, either by reference to expected similarity with the originator or by other means e.g. compliance with relevant (V)ICH guidelines.

In the development part of the application, it is expected to find a discussion whether the product is likely to have a different impurity profile as compared to the original product. Especially when this is the case, the level of impurities should be kept as low as reasonably possible. The level of impurities for originator products is usually low, and this should not in principle be different for generic products. Where the level of impurities observed in generic products is higher than that in the originator, it is expected that a discussion taking into account the active substance development and possible impurity sources (e.g. synthetic route, side reaction with excipients, production conditions during manufacture, etc.) for a generic product is provided by the applicant.

It should be remembered here that toxicological studies represent a model, where, according to our current knowledge, one can reasonably assume that a specific impurity or impurity profile will not raise adverse reactions. It should also be remembered that impurities represent an unnecessary burden for the patients (or for Veterinary products the recipient animals and also users of the product) and as we only use a model, the "principle of precaution" might also be considered. Anyhow, it is expected that an adequate justification from the applicant would be provided.

In the case where the impurity profile of a generic product differs qualitatively from the originator, or where higher amount of impurities are seen, the full qualification or other adequate information about the safety of these impurities will be requested by the assessor. If the level of one impurity in a generic application is higher than the threshold defined for qualification, the applicant is also expected to provide the appropriate justification. This can be by way of reference to published literature, demonstration that the respective impurity can be regarded as qualified by use as it has been already present in relevant marketed products (e.g., indicated for use in the same species, same route of administration, etc) or by respective studies as requested in the (V)ICH guidelines.

It should be kept in mind that a comparison of different impurity profiles is difficult and not necessarily meaningful. If a higher impurity level than that of the originator has been adequately discussed and qualified where necessary, the application shall not be refused where the assessor considers that the product's safety is not adversely affected. When assigning a shelf-life to the medicinal product, consideration may need to be given to the potential cumulative safety effects of degradation products.

Where an existing medicinal product has a similar impurity profile but at a higher level than that of the generic product applied for, no action is necessary since the impurity profile is considered qualified by use.

Special caution needs to be taken where new indications, or species, resulting in higher doses are applied for. This has to be kept in mind in the assessment of the safety of the product, considering the administered dose according to the instructions in the SPC and its qualification (different thresholds). On the other hand, it should always be the highest possible dose, which determines the thresholds for identification and/or qualification of impurities/degradation products, regardless of the indications (or species) applied for in the specific product.

In all cases, it is important that all these issues are adequately and critically addressed by the reviewer in the assessment report.

## **Guideline on Setting Specifications for Related Impurities in Antibiotics<sup>5</sup>**

### **Executive summary**

Antibiotics active substances currently on the market are produced by fermentation, by fermentation followed by one or more synthetic steps (semi-synthetic substances) or by chemical synthesis.

Fermentation processes are, in comparison to synthetic processes, more variable and less controllable, so the impurity profile of an active substance whose manufacturing process involves fermentation may be more complex and less predictable than that of a purely synthetic product. For this reason fermentation products and semi-synthetic substances are not included in the scope of the ICH Q3 and the VICH GL10/GL11 guidelines, which set thresholds for the identification, reporting and qualification of related impurities in active substances manufactured by chemical synthesis.

This guideline has been developed in order to provide guidance on how specifications for related impurities in antibiotics that are fermentation products or semi-synthetic substances derived from fermentation products, and are therefore not included in the scope of the (V)ICH guidelines mentioned above, should be set.

Thresholds are given in the guideline for reporting, identification and qualification of related impurities for antibiotics medicinal products whose active substance is produced by fermentation or semi-synthesis. In cases where the active substance consists of a mixture of closely related compounds, where it may be difficult to apply general thresholds, general guidance is given on how to set specific thresholds and specifications and on how to qualify impurity profiles. The relationships between the requirements in the guideline and the applicable Ph.Eur. chapters and monographs are also addressed.

### **1. Introduction (background)**

Most of the antibiotics currently on the market are produced by fermentation or chemical synthesis. In certain cases the chemical structure of the antibiotics obtained by fermentation is further modified by some synthetic steps, before the substance is used as an active substance in the manufacture of medicinal products (semi-synthetic substances).

Fermentation processes involve biological systems which are less predictable, less controllable and more complex than straightforward chemical reactions. Because of this, the variability in products derived by fermentation is often greater than in products derived by chemical synthesis. Thus, the impurity profile of a fermentation product may be more complex and less predictable than that of a synthetic product.

For this reason, fermentation products and semi-synthetic substances derived from them are not included in the scope of the ICH Q3 and the VICH GL10/GL11 guidelines that set thresholds for the identification, reporting and qualification of related impurities in active substances manufactured by chemical synthesis. These thresholds are defined in the guidelines as limits above which an impurity has to be either identified, reported or qualified, and the same limits are applied in the Ph.Eur. general monograph 'Substances for Pharmaceutical Use'. Fermentation products and their semi synthetic derivatives are also excluded from the scope of this general monograph.

---

<sup>5</sup> Documento completo

In the absence of other guidance, related impurities in these products have been assessed on a case-by-case basis, which has resulted in the acceptance of different impurity thresholds for the same antibiotic and for different compounds within the same class (e.g. cephalosporins). There is also a need to ensure that the authorisation of new antibiotics is enabled by consistent approaches in setting limits for their impurities.

It is therefore necessary to provide guidance, based on current practice and experience, to formulate general recommendations for impurity thresholds in antibiotics produced by fermentation or semi-synthesis. These are presented in this guideline.

Even so, it is acknowledged that in some cases higher thresholds may be acceptable if necessary and justified taking account of use and exposure of the drug substance/product. This would also include analytical problems (see Annex 1: Explanatory note regarding thresholds).

## **2. Scope**

This document provides guidance for marketing authorization applications on setting specifications for related impurities in antibiotics (i.e. antibacterial substances) that are fermentation products or semi-synthetic substances derived from fermentation products. It is foreseen to widen the scope to other antibiotics (e.g. antifungal substances) at a later stage.

It provides guidance for the content and qualification of related impurities in both active substances and medicinal products. The guideline is not intended to apply to new active substances used in investigational medicinal products used in clinical trials.

In this guideline thresholds are given for reporting, identification and qualification of related impurities. For antibiotics where the active substance consists of a mixture of closely related compounds where it may be difficult to apply these general thresholds, general guidance is given on how to set thresholds and specifications and how to qualify impurity profiles. The thresholds given in this guideline would represent a general set of requirements, and this could be subject, for specific substances or products, to adaptation to the specific situation. Further requirements might be introduced when considered necessary, e.g. for safety reasons.

This guideline does not cover residues from the fermentation process, i.e. residues from the producer micro-organism, culture media, substrates and precursors; this is covered by the Ph.Eur. general monograph 'Products of fermentation'. (This monograph applies to substances manufactured by fermentation only, and not to substances manufactured by semi-synthesis).

This guideline applies to new active substances and for new sources of existing active substances. It is the Applicant's responsibility to demonstrate that the active substance has already been marketed in the EU when relevant.

The guideline should not be applied retrospectively, but it is intended that this guideline will act as a stimulus to establish best practice and to initiate the revision of relevant Ph.Eur. monographs (i.e. for registered products revised requirements according to the monograph will apply when the monograph is introduced/revised). For new sources of existing active substances this guideline should be read in conjunction with any existing Ph.Eur. monograph for the active substance. It should be noted that comparison with impurity levels/profiles of active substance sources or products approved in the EU is one of the options for qualifying impurities.

It is foreseen to re-evaluate the Scope when more experience has been obtained.

## **3. Legal basis**

This guideline has to be read in conjunction with the introduction and general principles (4) and part 1 of the Annex Is to Directives 2001/82/EC and 2001/83/EC as amended.

## **4. General requirements**

The impurity profile depends very much on the manufacturing process; even for the same strain of a micro-organism, impurity profiles may be different. In general, purification steps including column chromatography and ultra-filtration steps may be crucial to achieve a sufficiently pure active substance.

Semi-synthetic substances are not within the scope of the Ph.Eur. general monograph 'Products of fermentation'. However, the specification of the fermented starting material should be justified with reference to current guidance, including general concepts described in this general monograph, if necessary. (The thresholds in this guideline are not intended to apply for fermented starting materials).

The shorter the synthetic route after the fermentation and the more complex the fermented starting material, the more relevance the general monograph has. Therefore, a detailed description of the fermentation steps as well as other aspects addressed in the general monograph, in particular purification steps, should be presented for semi-synthetic antibiotics, unless justified by the non-complexity of the fermented starting material and the number and/or nature of the synthetic steps following fermentation.

These synthetic steps should contribute to a relevant depletion and inactivation of fermentation by-products in the final active substance, so for example, esterification, etherification and salification of fermentation products (e.g., erythromycin derivatives like erythromycin ethylsuccinate or erythromycin lactobionate) are not considered as significant synthetic steps which would justify an omission of a detailed description of the fermentation process, in particular of the purification.

In cases where the fermented starting material is not complex and taking into consideration the number and nature of the synthetic steps after fermentation, it may be sufficient to have a suitable specification for the fermented starting material including assay, component distribution (if relevant) and related impurities (specified, unspecified, and total). This should be in any case justified. For active substances manufactured by semi-synthesis, the impurity profile of the fermented starting material should be critically evaluated for its contribution to the impurity profile of the final active substance.

Related impurities observed after fermentation include by-products, intermediates and degradation products. For semi-synthesis the impurities also include the fermented starting material and related substances in this starting material, synthesis by-products (including those derived from impurities in the starting material), synthesis intermediates and degradation products.

Specifications should be given for any critical intermediates (this also includes intermediates between different purification steps). These specifications should include limits for specified and single unspecified impurities. Impurities that contribute to the impurity profile of the active substance should be specified. The applicant should provide a discussion on potential impurities, how they are removed and which impurities appear in the active substance.

Even if manufactured by fermentation or semi-synthesis, an antibiotic may be structurally well defined as a mono component substance, and thus it may be efficiently purified. For each class of antibiotic, it is considered preferable to optimise purification steps as far as possible, in order to decrease the level of impurity to below the qualification threshold, than to provide (additional) safety data.

For antibiotics manufactured by fermentation, the active substance may consist of a mixture of closely related compounds that show the relevant biological activity. In such cases it may be difficult to decide whether a compound is part of the active substance or should be regarded as an impurity when setting specifications (e.g. gentamicin). The definition of which substances are components of the active substance should be based on pre-clinical and clinical studies unless the active substance is described in a Ph. Eur. monograph where the active substance components are defined. Related compounds that are not defined to be components of the active substance are regarded as related impurities.

The thresholds given in the ICH Q3 and VICH GL10/GL11 guidelines and in the guideline 'Chemistry of New Active Substances' (CPMP/QWP/130/96 Rev 1, EMEA/CVMP/541/03) do not apply to fermentation products and semi-

synthetic substances derived from fermentation products. For other aspects, where specific guidance is not given in the present guideline, reference is made to the principles described in these guidelines.

In qualifying an impurity or a given impurity profile at the level specified, several possibilities exist: appropriate battery of non-clinical tests, literature based data; comparison with impurity levels/profiles of active substance sources/products approved in the EU; or proving that the relevant impurity is a significant metabolite of the active substance.

## **5. Impurity profiling and reporting, identification and qualification thresholds**

For antibiotic drug substances, the impurity profile should be characterised according to the guidance described in ICH Q3A (VICH GL10).

In accordance with that guidance, with respect to related substances, limits should be set for:

- Each specified identified impurity;
- Each specified unidentified impurity;
- Any unspecified impurity, with an acceptance criterion of not more than the identification threshold;
- Total impurities.

Exceptionally, if it is shown that it is not practically possible to identify an individual impurity, sufficient evidence of its structure should be provided (e.g. by HPLC/mass spectrometry to show that it may be satisfactorily classified as a related substance of the parent compound. In this case, it should be specified using an appropriate analytical marker e.g. HPLC Relative Retention Time (RRT), as a specified unidentified impurity. As a general principle, for impurities which are not structurally closely related (see section 5.3 below) to the parent compound, thresholds as given by ICH Q3A (VICH GL10) should be applied unless stated differently in the following sections.

For the reasons discussed in section 4 above, and taking into account that the duration of treatment with antibiotics is in most cases limited, for antibiotic related substances the thresholds to be applied may be higher than those stated in ICH Q3A/VICH GL10, and also different for each of the different classes of antibiotic. These thresholds are given below.

### **5.1. Active substances manufactured by semi-synthesis**

Semi-synthetic substances are obtained from a fermented starting material by a process involving at least cleavage and formation of covalent bonds and including extraction/purification steps. Acceptance criteria for related impurities should be set in accordance with the thresholds given below.

The ICH Q3A thresholds for reporting, identification and qualification apply.

Reporting threshold: 0.05%/0.03%

Identification threshold: 0.10%/0.05%

Qualification threshold: 0.15%/0.05%

If the semi-synthetic active substance consists of a family of closely related compounds it may be necessary to apply requirements up to the thresholds described for substances manufactured by fermentation, family of compounds (see 5.3). A justification should be given.

### **5.2. Active substances manufactured by fermentation, single compound**

Acceptance criteria for related impurities should be set in accordance with the thresholds given below.

Reporting threshold: 0.10%

Identification and qualification thresholds: 0.15%

### **5.3. Active substances manufactured by fermentation, family of compounds**



Acceptance criteria for related impurities should be set in accordance with the thresholds given below.

Reporting threshold: 0.10%  
Identification threshold: 0.15%  
Qualification threshold: 0.50%/0.2%

The qualification threshold of 0.50% for structurally closely related impurities (see definition) is combined with a qualification threshold of 0.2% for other related impurities. Justification for claiming that a related impurity (compound not defined to be included in the active substance) is structurally closely related to the parent compounds should at least be based on evidence such as HPLC/mass spectrometry or the use of reference materials. The proposed 0.50%/0.2% limits are suggested to apply even for daily doses of  $\geq 2$  g, which may be relevant for some of these antibiotics.

#### **5.4. Peptides manufactured by fermentation/semi-synthesis**

For antibiotics that are peptides (e.g. gramicidin, tyrothricin and bacitracin) the same thresholds as for synthetic peptides as given in the Ph. Eur. General Monograph Substances for Pharmaceutical would be considered acceptable without any justification. Other thresholds should be justified. These thresholds do not apply to certain modified peptides containing other moieties than amino acids (e.g. glycopeptides).

#### **5.5. Active substances for veterinary use**

For active substances used in veterinary medicine only the VICH GL 10 thresholds for reporting, identification and qualification (of 0.10%, 0.20% and 0.50%, respectively) apply. For active substances used in veterinary medicines only, manufactured by fermentation and consisting of a family of compounds, the thresholds may be justified and assessed on a case-by-case basis.

For active substances used in both veterinary and human medicine, the thresholds given for the respective human classes above apply.

#### **5.6. Special cases for very complex impurity profiles**

In case of a very complex impurity profile or where two impurities are very similar, it may not be technically feasible to obtain peak separation. In such cases it may be necessary to set a limit for a combination of unresolved peaks. In this case, where possible, thresholds should be applied for the combination of peaks. For qualification, the composition of the batches used in the toxicological studies should be taken into account.

Exceptionally, for controlling very complex impurity profiles where identification of individual peaks is impossible, the applicant should propose a combination of different tests that give a reasonable batch consistency with regard to impurities. Where an applicant has qualified a drug substance (from a given manufacturer) and needs to ensure consistency with future batches then as a minimum it could be possible to characterize the impurity profiles by a descriptive specification based on a sufficient number of manufactured batches.

A descriptive specification could consist of the following parameters: (1) Limitation of the number of peaks (if applicable: as a range) and their corresponding contents (as a sum) occurring within a predefined, narrow RRT-window. (2) Relative specification limits in a predefined RRT-window (e.g. at least one peak between RRT x and y with content between A and B%). (3) Limitation of the number of peaks occurring above a threshold in a predefined RRT-window (e.g. any individual peak between RRT w and z not more than (NMT) C%, but NMT one peak above D% whereby  $C > D$ , e.g.  $C = 2.0\%$ ,  $D = 1.5\%$  or similar dependent on drug substance and drug product profile). This approach should be restricted to active substances consisting of a mixture of components. An example is given in Annex 3 to this guideline.

### **6. New applications and variations**

### **6.1. New active substances**

The impurity profile should be characterized and individual impurities should be identified and, if necessary, qualified by an appropriate battery of non-clinical and clinical tests.

### **6.2. Existing active substances, not subject to a Ph. Eur. monograph**

The impurity profile should be characterized and individual impurities should be identified and, if necessary, qualified as described in the General requirements section.

### **6.3. Active substances subject to a Ph. Eur. monograph**

#### **6.3.1. Existing active substances subject to a Ph. Eur. monograph with transparency statement and availability of a CRS for peak identification or relative retention times for the related substances**

The impurity profile should be characterised and individual impurities identified.

Specified impurities should be controlled according to the monograph requirements.

New impurities should be identified, when necessary to comply with this guideline.

New impurities should be qualified when necessary to comply with this guideline as described in the General requirements section.

#### **6.3.2. Existing active substances subject to Ph. Eur. monograph, with transparency statement, but no availability of a CRS for peak identification or relative retention times for the related substances**

The impurity profile should be characterized and individual impurities identified, when necessary to comply with this guideline, using as reference the transparency statement of the monograph.

Specified impurities should be controlled according to the monograph requirements.

Any new impurity should be identified and qualified, when necessary, to comply with this guideline as described in the General requirements section.

#### **6.3.3. Existing active substances subject to Ph. Eur. monograph, without transparency statement**

The impurity profile should be characterized and individual impurities identified, when necessary to comply with this guideline.

Impurities should be qualified, when necessary to comply with this guideline as described in the General requirements section.

#### **6.3.4. Revision of Ph. Eur. monographs**

A revision of the Ph. Eur. monograph should be initiated when:

- The means of identification of known impurities have been established
- New impurities have been identified or qualified

According to Directives 2001/82/EC and 2001/83/EC as amended, the Pharmacopoeia should be informed by the relevant authority when a monograph is insufficient to control the quality of a substance.

## **7. Specifications for medicinal products**

Specifications should be set for related impurities that are degradation products. Impurities originating from the manufacture of the drug substance should not be specified unless they are also degradation products.

Information on the impurity profile may be obtained from the source of the active substance.

Acceptance criteria for related impurities should be set within the thresholds given below. The same specifications should apply to the product after any opening/reconstitution/dilution (in-use shelf life) as for the finished product, unless justified by suitable qualification data e.g. by comparison to levels found in an approved product. New degradants not included in the finished product specification should be listed in a specification for the reconstituted product. Data for in-use shelf life after reconstitution/dilution should be provided.

Active substance manufactured by semi-synthesis:

Reporting threshold: 0.1%  
Identification and qualification thresholds: 0.2%

Active substance manufactured by fermentation, single compound:

Reporting threshold: 0.15%  
Identification and qualification thresholds: 0.2%

Active substance manufactured by fermentation, family of compounds:

Reporting threshold: 0.15%  
Identification threshold: 0.2%  
Qualification threshold: 0.5%/0.2% (see explanation in section 5.3)

For all three groups of active substances, higher acceptance criteria for identification and qualification may be set according to the doses/thresholds in ICH Q3B for low doses.

For veterinary medicinal products the VICH GL11 thresholds for reporting, identification and qualification (0.3%, 1.0% and 1.0%, respectively) should be applied. For active substances used in veterinary medicines only, manufactured by fermentation and consisting of a family of compounds, thresholds may be justified and assessed on a case-by-case basis.

## 8. Analytical procedures

When analyzing the final active substance and the medicinal product, whenever possible, an external standard should be used calculating w/w to evaluate and exclude any possible mass imbalance. If using area normalization the relevant components and related impurities should give similar responses in the detector (see Ph. Eur. 2.2.46). Otherwise correction factors should be used (the use of correction factors is always expected for impurities which do not give similar response to any standard used, except for unknown impurities).

Area normalization (2.2.46) may (instead of using an external standard) be acceptable for certain active substances consisting of a family of compounds. This may be used when analyzing relevant intermediates. When using area normalization, linearity for the intended range should be demonstrated and an unambiguously defined disregard criterion should be given.

When performing qualification of an impurity profile versus an approved product, a sufficiently specific analytical procedure should be used. For complicated mixtures the separation technique (e.g. HPLC) should be combined with mass spectrometry (or other techniques). For routine testing, simpler procedures may be used, if justified.

The quantitation limit for the analytical procedure should be not more than ( $\leq$ ) the reporting threshold. For substances having weak chromophores, other detection methods than UV absorption should be used. If in some

cases it is not possible to report or identify impurities at the thresholds given in this guideline, this will be taken into account in the assessment.

## Definitions

**Product of fermentation:** Indirect gene products (primary or secondary metabolites) of micro-organisms such as bacteria, yeast, fungi and micro-algae, irrespective of whether or not the micro-organism have been modified by traditional procedures or by recombinant DNA technology.

**Semi-synthesis:** One or more synthesis steps following fermentation. A synthesis step involves cleavage and formation of covalent bonds.

**Single compound:** The active substance consists of only one compound, as usual.

**Family of compounds:** The active substance consists of a mixture of compounds. The composition regarding names and amounts of relevant components is defined in the active substance specification in accordance with composition used in pre-clinical and clinical studies. The composition will appear in any Ph. Eur. monograph available.

**Complex/not complex fermented starting material for semi-synthesis:** The starting material is not complex if the molecular entity is simple, comprehensive characterization is possible and the impurity profile can be provided. The required level of documentation for a complex starting material depends on whether there is a significant number of chemical process steps compared to few biological ones and whether the process is capable of reducing related impurities arising from the biological process to a level that they do not contribute to the impurity profile of the active substance.

**Structurally closely related impurity:** A higher threshold for qualification of 0.50% applies if an impurity is structurally closely related to an active substance containing more than one active compound. All related compounds that are not included in the definition of the active substance are regarded as impurities. Factors that should be discussed when claiming structural similarity include: (1) The impurity should be a specified identified impurity. If it is not identified, the qualification threshold of 0.2% applies. (2) It should have the same physico-chemical (including spectral) characteristics as the compounds constituting the active substance. (3) It should have major characteristic parts in common with the compounds of the active substance. (4) Only variations within the moieties that vary between the active substance components are allowed. Typical variations could be minor differences in alkyl chains (different branching, one less or additional methylene unit) or exchange of a hydrogen atom with a methyl group not only in an alkyl chain. (5) No new genotoxic structural alerts of very high toxicological concern, e.g. N-nitroso, epoxy or azoxy.

## References

1. 'Impurities in new drug substances (revised)' (CPMP/ICH/2737/99) (ICH Q3A(R))
2. 'Impurities in new drug products' (CPMP/ICH2738/99) (ICH Q3B(R))
3. 'Control of impurities of pharmacopoeial substances' (CPMP/QWP/1529/04 and EMEA/CVMP/059/04-FINAL)
4. 'Specifications: test Procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances' (CPMP/ICH/367/96) (ICH Q6A)
5. 'Assessment of the quality of medicinal products containing existing/known active substances' (EMEA/CHMP/CVMP/QWP/296289/2008)
6. 'Impurities in new veterinary drug substances' (EMEA/CVMP/VICH/837/99-Rev.1) (VICH GL10(R))
7. 'Impurities in new veterinary medicinal products' (EMEA/CVMP/VICH/838/99-Rev.1) (VICH GL11(R))

8. 'Test procedures and acceptance criteria for new veterinary drug substances and new medicinal products: chemical substances' (EMA/CVMP/VICH/810/04-corrigendum) (VICH 39)
9. 'Chemistry of New Active Substances' (CPMP/QWP/130/96 Rev 1)
10. 'New impurities control: setting specifications for antibiotics and synthetic peptides: proceedings from EDQM symposium, Strasbourg 21-22 September 2006'
11. European Pharmacopoeia general monograph 'Substances for Pharmaceutical Use'
12. European Pharmacopoeia general chapter 5.10 'Control of impurities in substances for pharmaceutical use'
13. European Pharmacopoeia general monograph 'Products of fermentation'
14. 'Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)' (CHMP/ICH/425213/2011 ) (ICH Q11)

#### **Annex 1: Explanatory note regarding thresholds**

In setting up the thresholds, the antibiotics have been classified by the method of their preparation (whether they are prepared by fermentation only or the fermentation is followed by synthetic steps) and their composition (whether the antibiotic is a single substance or a mixture of closely related compounds). Thus, the differences in thresholds for reporting, identification and qualification between these different classes of antibiotics are mainly for technical/practical reasons.

As a background for the proposed thresholds current practice for Ph.Eur. monographs and assessment practice in connection with the issuing of Certificates of Suitability has been considered.

##### *Active substances manufactured by semi-synthesis:*

Purification steps and the subsequent synthetic steps make it possible to obtain active substances with low levels of impurities. In many cases, the designated "starting material" for the synthetic steps is a well characterised compound of good purity (e.g. 6-APA and 7-ACA), similar to designated starting materials manufactured by synthesis. Therefore ICH thresholds (Q3A and VICH GL 10) are proposed.

##### *Active substances manufactured by fermentation, single compound:*

Consisting of only one active compound these substances are relatively easy to purify, and as a consequence relatively low thresholds are possible.

##### *Active substances manufactured by fermentation, family of compounds:*

When the active substance is a mixture of closely related compounds it is difficult to purify this mixture from other closely related compounds present (and excessive purification could also lead to a different component distribution). Some of these other components have similar antibiotic activity as the components defined to be included in the active substance, while other components do not have the same activity. These components are handled as related impurities, but due to the complex situation it is difficult to set very low thresholds. It is proposed to have a relatively low qualification threshold, and to include the possibility of having a wider qualification threshold for structurally closely related substances (based on evidence such as HPLC/mass spectrometry).

In some cases for the fermentation products it may not be possible to adhere to the thresholds in this guideline. Problems regarding reporting threshold are addressed in the chapter Analytical procedures. Problems regarding identification are addressed in the chapter Impurity profiling and reporting, identification and qualification

thresholds. Regarding qualification there are several options given, including comparison with products on the market. Some products on the market contain unknown impurities above the identification thresholds stated in this guideline. If the same substance is to be used for a new application, this impurity should preferably be identified. In any case, a revision of the Ph. Eur. monograph should be requested. For especially problematic existing active substances such as teicoplanin and gentamicin it is known that there will be problems in meeting the reporting and identification thresholds. This has been taken into account in the Scope of the guideline and in section 8 Analytical procedures.

## Annex 2: Thresholds

### Human

Active substances	Semi-synthetic *	Fermentation, single	Fermentation, family	Peptides
Reporting	0.05%/0.03%	0.10%	0.10%	0.1%
Identification	0.10%/0.05%	0.15%	0.15%	0.5%
Qualification	0.15%/0.05%	0.15%	0.50%**/0.2%	1.0%

Products	Semi-synthetic *	Fermentation, single	Fermentation, family	Peptides
Reporting	0.1%	0.15%	0.15%	0.1%
Identification	0.2%	0.2%	0.2%	0.5%
Qualification	0.2%	0.2%	0.5%**/0.2%	1.0%

\*) If the substance consists of a family of compounds, then thresholds for fermentation, family may be necessary

\*\*\*) Structurally closely related impurity according to definition

### Veterinary Only

Active substances	Semi-synthetic	Fermentation, single	Fermentation, family
Reporting	0.10%	0.10%	0.10% or case-by-case
Identification	0.20%	0.20%	0.20% or case-by-case
Qualification	0.50%	0.50%	0.50% or case-by-case

Products	Semi-synthetic	Fermentation, single	Fermentation, family
Reporting	0.3%	0.3%	0.3% or case-by-case
Identification	1.0%	1.0%	1.0% or case-by-case
Qualification	1.0%	1.0%	1.0% or case-by-case

## Annex 3: Example of “fingerprint chromatogram” approach to control very complex impurity profiles

Very complex impurity profiles for which identification of individual peaks is impossible should at least be characterised by a descriptive specification based on a sufficient high number of manufactured batches. A descriptive specification may consist of the following parameters:

- Limitation of the number of peaks (if applicable: as a range) and their corresponding contents (as a sum) occurring within a predefined, narrow RRT-window.
- Relative specification limits in a predefined RRT-window (e.g. at least one peak between RRT x and y with content between A and B %).
- Limitation of the number of peaks occurring above a threshold in a predefined RRT-window (e.g. any individual peak between RRT w and z not more than C %, but not more than one peak above D % whereby C > D, e.g. C = 2.0 %, D = 1.5 % or similar dependent on drug substance and drug product profile)

### Example:

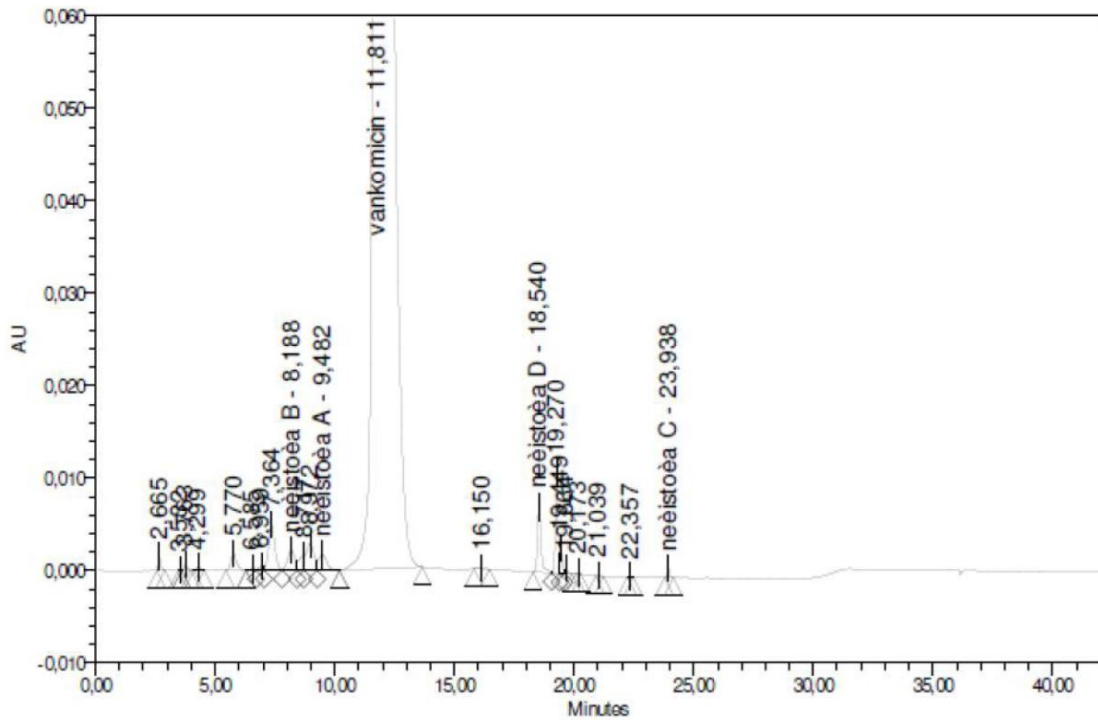
#### Purity specification of Vancomycin

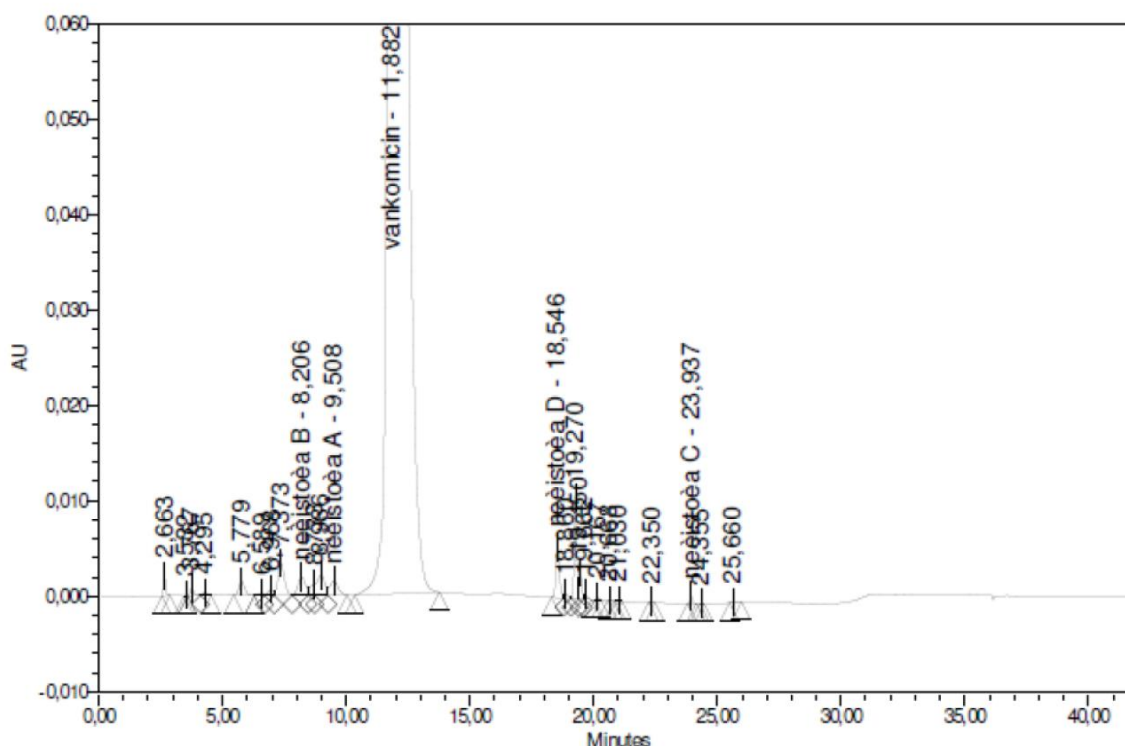
Vancomycin B:

NLT 93.0 %

Ph. Eur. impurity A	NMT 2.0 %
Ph. Eur. impurity B	NMT 2.0 %
Ph. Eur. impurity C	NMT 2.0 %
Ph. Eur. impurity D	NMT 2.0 %
Individual unknown impurities with RRT 0.4 – 0.8	NMT 1.0 %
Individual unknown impurities with RRT 1.4 – 1.7	NMT 1.0 %
Other unknown impurities	NMT 0.3 %
Sum of all impurities	NMT 7.0 %

**Corresponding Chromatograms of two API batches**





## Quality of medicines questions and answers: Part 1

**Impurities - Calculation of thresholds for impurities > 1. What is the basis for the calculation of thresholds to set limits for impurities in the finished product specification? H March 2015**

### Mono-component products

For medicinal products containing only one active substance, the calculated thresholds should be based on the highest maximum daily dose of the respective active substance in authorized medicinal products and the limits in the specification set accordingly. The threshold for impurities should be the same for all strengths. The applicant is responsible to consider the maximum daily dose (MDD) that is approved for a given active substance in those Member States where the medicinal product is to be licensed.

### Fixed Dose Combination products (FDC)

For medicinal products containing more than one active substance, the calculated threshold should be based on the maximum daily dose (MDD) described in the SPC [Summary of product characteristics] of the FDC(s) under evaluation. The FDC(s) are indeed developed in a specific ratio of active substances composing the medicinal product and therefore considering the MDD of an active substance in mono-component medicinal products would not be appropriate.

If an unidentified impurity cannot be assigned to one of the active substances in the FDC it has to be compared to the signals of all active substances in order to verify whether the respective ICH identification threshold is exceeded or not. If exceeded, the impurity should be identified and assigned to the signal of the respective active substance. If not exceeded, the specification limit should be set with reference to the active substance that would ensure the lowest amount/exposure to the patient.



## Anexo II – Formulários de Levantamento de Impactos sobre Concorrência e Competitividade

### FORMULÁRIO DE LEVANTAMENTO DE IMPACTOS SOBRE CONCORRÊNCIA E COMPETITIVIDADE (Alternativa 3a)

#### 1. Qual a alternativa regulatória identificada?

Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente, com transposição de orientações e recomendações para atos não normativos (Elaboração de RDC + Guia). Nesta alternativa (3a), a proposta é que apenas os limites de notificação identificação e qualificação sejam mantidos em um ato normativo e todas as demais orientações, relacionadas à execução do estudo de degradação forçada sejam incluídas em um guia.

#### 2. Como a alternativa identificada impactará a concorrência do setor?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### 3. Justifique sua resposta:

A simplificação significativa da normativa, com a retirada das informações referentes à condução do estudo de degradação forçada do texto normativo permite que estudos realizados em diferentes locais do mundo possam ser aproveitados para fins de registro no Brasil, o que num primeiro momento, poderia ser considerado um impacto positivo para a concorrência. Por outro lado, a retirada de todas as informações pode resultar em um ambiente de insegurança jurídica e, em médio prazo, afastar algumas empresas internacionais e reduzir a concorrência.

#### 4. Como a alternativa regulatória identificada impactará na atratividade de investimento?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 5. Justifique sua resposta:

Conforme descrito anteriormente, a retirada das informações referentes à condução do estudo de degradação forçada do texto normativo permite que estudos realizados em diferentes locais do mundo possam ser aproveitados para fins de registro no Brasil. Neste contexto, é esperado, em um primeiro momento, que as empresas passem a considerar o Brasil um país mais atrativo para venda de medicamentos, investindo neste mercado (impacto positivo). Em um segundo momento, no entanto, a retirada de todas as informações pode resultar em um ambiente de insegurança jurídica e, em médio prazo, resultar em perda de atratividade e redução de investimentos.

## 6. Como a alternativa regulatória identificada impactará na inovação?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

## 7. Justifique sua resposta:

Os textos a serem propostos (RDC e guia) devem favorecer o desenvolvimento de estudos que sejam menos protocolares e mais baseados em racional técnico científico. Neste contexto, espera-se que as empresas (especialmente as nacionais) sejam estimuladas a empregar as ferramentas propostas e, ao se apropriarem dos conhecimentos adquiridos, possam utilizar essas mesmas ferramentas no desenvolvimento de novos produtos.

## 8. Como a alternativa regulatória identificada impactará no ambiente de negócios para novos entrantes?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 9. Justifique sua resposta:

Por um lado, a simplificação de requisitos favorece a entrada de novas empresas no mercado porque pode resultar em estudos mais baratos e mais facilmente conduzidos. Por outro lado, a pulverização da informação pode dificultar a entrada de novas empresa no mercado. Considerando que empresas novas e pequenas podem não possuir um setor de assuntos regulatórios bem estruturado, a ausência de orientações claras sobre os estudos de degradação forçada em legislação específica pode resultar em não realização do estudo e em reprovação das primeiras petições protocoladas.

## 10. Entende que os agentes econômicos terão como suportar os custos dessas obrigações sem prejuízos significativos às suas atividades, à inovação e à competitividade no setor?

Sim   
Não

## 11. Como a alternativa regulatória identificada impactará nos agentes econômicos de menor participação, incluindo potenciais entrantes?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 12. Justifique sua resposta:

Considerando o conjunto proposto (RDC e guia), a disponibilização de informações mais detalhadas auxilia os agentes de menor participação no mercado (incluindo os entrantes) no desenvolvimento de estudos mais adequados e evita a necessidade de repetição de estudos. Por outro lado, a ausência de informações sobre os estudos de degradação forçada na resolução pode resultar em confusão sobre os requisitos que são, de fato obrigatórios, confundir as empresas pequenas e resultar em não realização do estudo, com conseqüente reprovação de petições.

### **13. Quais tratamentos diferenciados são previstos para os micros, pequenos e médios investidores, de acordo com a Lei Complementar 123/2006?**

LEI COMPLEMENTAR Nº 123, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2006

Institui o Estatuto Nacional da Microempresa e da Empresa de Pequeno Porte; altera dispositivos das Leis nº 8.212 e 8.213, ambas de 24 de julho de 1991, da Consolidação das Leis do Trabalho – CLT, aprovada pelo Decreto-Lei nº 5.452, de 1º de maio de 1943, da Lei nº 189 de 14 de fevereiro de 2001, da Lei Complementar nº 63, de 11 de janeiro de 1990; e revoga as Leis nº 9.317, de 5 de dezembro de 1996, e 9.841, de 5 de outubro de 1999.

Não serão aplicados tratamentos diferenciados a micro, pequenos e médios investidores. A lei complementar não é aplicável ao caso concreto.

# FORMULÁRIO DE LEVANTAMENTO DE IMPACTOS SOBRE CONCORRÊNCIA E COMPETITIVIDADE (Alternativa 3b)

## 1. Qual a alternativa regulatória identificada?

Simplificação e modernização da regulamentação normativa vigente, com transposição de orientações e recomendações para atos não normativos (Elaboração de RDC + Guia). Nesta alternativa (3b), a proposta é que os limites de notificação identificação e qualificação e as orientações gerais sobre a condução dos estudos de degradação forçada sejam mantidos em um ato normativo, enquanto as orientações específicas e detalhadas sobre o tema sejam incluídas em um guia

## 2. Como a alternativa identificada impactará a concorrência do setor?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 3. Justifique sua resposta:

A manutenção dos requisitos dos estudos de degradação forçada no texto normativo pode, em um primeiro momento, trazer às empresas a sensação de que os critérios de aceitação de estudos de degradação forçada definidos para o Brasil são diferentes dos adotados para o mundo. Neste primeiro momento, pode haver impacto negativo na competitividade. Em um segundo momento, ao avaliar que os critérios foram simplificados em relação aos anteriores e verificar a redução no tempo de análise dos processos, é esperado que as empresas vejam o cenário como positivo e que a competitividade seja favorecida.

## 4. Como a alternativa regulatória identificada impactará na atratividade de investimento?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 5. Justifique sua resposta:

Conforme descrito anteriormente, em um primeiro momento, a manutenção dos requisitos dos estudos de degradação forçada no texto normativo pode trazer às empresas a sensação de que os critérios de aceitação de estudos de degradação forçada definidos para o Brasil são diferentes dos adotados para o mundo e isso pode resultar em redução transitória da atratividade e dos investimentos. Em um segundo momento, ao avaliar que os critérios foram simplificados em relação aos anteriores e verificar a redução no tempo de análise dos processos, é esperado que as empresas vejam o cenário como positivo e que haja aumento de atratividade e de investimentos.

## 6. Como a alternativa regulatória identificada impactará na inovação?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

## 7. Justifique sua resposta:

Os textos a serem propostos (RDC e guia) devem favorecer o desenvolvimento de estudos que sejam menos protocolares e mais baseados em racional técnico científico. Neste contexto, espera-se que as empresas (especialmente as nacionais) sejam estimuladas a empregar as ferramentas propostas e, ao se apropriarem dos conhecimentos adquiridos, possam utilizar essas mesmas ferramentas no desenvolvimento de novos produtos.

## 8. Como a alternativa regulatória identificada impactará no ambiente de negócios para novos entrantes?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

## 9. Justifique sua resposta:

A simplificação de requisitos favorece a entrada de novas empresas no mercado porque pode resultar em estudos mais baratos e mais facilmente conduzidos e manutenção das informações mais relevantes no texto da resolução facilita o acesso a informação dos novos entrantes.

## 10. Entende que os agentes econômicos terão como suportar os custos dessas obrigações sem prejuízos significativos às suas atividades, à inovação e à competitividade no setor?

Sim   
Não

## 11. Como a alternativa regulatória identificada impactará nos agentes econômicos de menor participação, incluindo potenciais entrantes?

	Alto	Médio	Baixo	Nenhum
Impacto Positivo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impacto Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

## 12. Justifique sua resposta:

Considerando o conjunto proposto (RDC e guia), a disponibilização de informações mais detalhadas auxilia os agentes de menor participação no mercado (incluindo os entrantes) no desenvolvimento de estudos mais adequados e evita a necessidade de repetição de estudos.

### **13. Quais tratamentos diferenciados são previstos para os micros, pequenos e médios investidores, de acordo com a Lei Complementar 123/2006?**

LEI COMPLEMENTAR Nº 123, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2006

Institui o Estatuto Nacional da Microempresa e da Empresa de Pequeno Porte; altera dispositivos das Leis nº 8.212 e 8.213, ambas de 24 de julho de 1991, da Consolidação das Leis do Trabalho – CLT, aprovada pelo Decreto-Lei nº 5.452, de 1º de maio de 1943, da Lei nº 189 de 14 de fevereiro de 2001, da Lei Complementar nº 63, de 11 de janeiro de 1990; e revoga as Leis nº 9.317, de 5 de dezembro de 1996, e 9.841, de 5 de outubro de 1999.

Não serão aplicados tratamentos diferenciados a micro, pequenos e médios investidores. A lei complementar não é aplicável ao caso concreto.



# Anexo III – Apresentação – necessidade de realização de avaliação de auto-oxidação em estudos de degradação forçada

**Produtos de degradação em medicamentos**

Revisão da RDC 53/2015 e de orientações associadas

31/10/2022

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

1

**Introdução**

Porque revisar a RDC 53/2015?

- Harmonização internacional, no que for possível
- Redução do detalhamento do texto normativo
- Possibilidade de justificativas técnico-científicas
- Detalhamento de orientações para reduzir exigências

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

2

**Transparência**

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

Nº Projeto	Nome do Projeto Regulatório	Objetivo: O Projeto Regulatório que gerenciar e orientar o processo de aprovação de medicamentos e produtos biológicos, com qualidade, segurança, eficácia, em tempo oportuno, promovendo sua utilização racional
52	Atualização do Guia de orientação para a avaliação de produtos de degradação em medicamentos (Revisão de RDC 53/2015)	

AGENDA REGULATÓRIA

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

3

**Revisão da RDC 53/2015 – próximos passos**

```
graph LR; A[Discussão interna (texto inicial)] --> B[Proposta para DIRE2]; B --> C[Consulta pública]; C --> D[Revisão RDC]; D --> E[Revisão Guia];
```

- Minuta de RDC
- Minuta de Guia
- AIR

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

4

**Principais pontos de revisão**

RDC	Guia
<ul style="list-style-type: none"><li>• Conceitos</li><li>• Avaliação prévia</li><li>• Condições de degradação de FF sólidas</li><li>• Parâmetros de degradação (endpoints)</li><li>• Balanço de massas</li><li>• Qualificação por via comparativa</li><li>• Adequação à normativa x pós-registro</li><li>• Oxidação</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desenvolvimento científico de produtos</li><li>• Discussão de aspectos técnicos (endpoints, balanço de massas)</li><li>• Justificativas aceitáveis/ não aceitáveis</li><li>• Esclarecimentos de temas que geram dúvidas</li><li>• Organização de documentos</li><li>• Produtos fora do escopo da norma</li></ul>

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

5

**O que é oxidação?**

Reação química que resulta em mudança do "estado de oxidação" (Nox)

Etanol: CCO      Ácido acético: CC(=O)O

Reações de oxidação:

CCO >> CC=O >> CC(=O)O

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

6

### Principais vias de oxidação de fármacos

> Vias de oxidação de fármacos

- Auto-oxidação (iniciador radicalar)
- Oxidação por peróxidos (não radicalar, nucleofílica)
- Transferência de elétron/ metálica
- Oxigênio singlet

Cada mecanismo é diferente o suficiente para ser modelado por meio de estudos de degradação forçada específicos

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Allain, 2018

7

### Auto-oxidação

> Fatores de risco:

- Hidroperóxidos orgânicos presentes como impurezas em excipientes (povidona, PVP, polissorbato 80, PEG, HPC, HPMC, polaxamer)
- Metais catalisadores em traços (Fe<sup>n</sup>, Cu<sup>n</sup>, Ni<sup>n</sup>, Cr<sup>n</sup>)
- Inibição efetiva por meio do uso de antioxidantes fenólicos (radicais antioxidantes estabilizados)

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Baertschi, 2011

8

### Auto-oxidação - mecanismo

**Iniciação**

$$R_2OOH + Fe^{+3} \rightarrow R_2OO^\bullet + Fe^{+2} + H^+$$

$$R_2OOH + Fe^{+2} \rightarrow R_2O^\bullet + Fe^{+3} + OH^-$$

**Propagação**

$$R_2OO^\bullet + D-H \rightarrow R_2OOH + D^\bullet$$

$$R_2O^\bullet + D-H \rightarrow D_2OH + D^\bullet$$

$$D^\bullet + O_2 \rightarrow DOO^\bullet$$

$$DOO^\bullet + D-H \rightarrow DOOH + D^\bullet$$

**Terminação**

$$DOO^\bullet + DOO^\bullet \rightarrow \text{Produtos não radicalares}$$

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Baertschi, 2011

9

### Auto-oxidação - exemplo

Fig. 6 Imipramine degradation and oxidative oxidation

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Lienard, 2015

10

### Oxidação por peróxidos

> Fatores de risco:

- Peróxido de hidrogênio, formado pela eliminação ácida durante a decomposição de hidroperóxidos
- Reações nucleofílicas que ocorrem em temperatura baixa (30 a 40°C)

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Baertschi, 2011

11

### Oxidação por peróxidos - mecanismo

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Baertschi, 2011

12

### Oxidação por peróxidos - mecanismo

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

13

### Oxidação por peróxidos - exemplo

Figure 3. Likely reaction mechanism of tetrazepam (drugs bond) with hydrogen peroxide.

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

14

### Transferência de elétron

► Fatores de risco:

- Grupos ricos em oxigênio capazes de transferir elétrons diretamente ao oxigênio (O<sub>2</sub>).
- Ácidos fracos na presença de base
- Compostos neutros ricos em oxigênio, incluindo pirróis, enaminas α, β-insaturadas, olefinas cíclicas estericamente tensas e compostos policíclicos aromáticos estericamente tensos.

► **Não** é inibida por meio do uso de antioxidantes fenólicos

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

15

### Transferência de elétron - mecanismo

Figure 4. Initiation and oxidation steps in carbonium catalysis.

Figure 5. Effect of electron transfer on the oxidation of a substrate (R-H) by O2.

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

16

### Transferência de elétron - exemplo

Figure 6. Redox acid and its cyclic peroxide supporting a direct electron transfer to oxygen mechanism.

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

17

### Degradação oxidativa – condições recomendadas

Test	Desired Oxidation Mechanism	Temperature	Concentration of Oxidant	Concentration of Substrate	Solvent Composition	pH Control?	Duration
Hydrogen peroxide	2 electron oxidation	RT	≤0.3% by volume	0.1–1 mM	water/ACN with methanol	Yes if amines	≥24 hours
ABN	Peroxy radical oxidation	40°C	5 mM	0.1–1 mM	≥10% methanol, ACN, water	Yes if amines	≥48 hours
Transition metals	Electron transfer	40°C	1 mM	0.1–1 mM	ACN/water (see methanol)	Neutral pH	≥72 hours

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

18

## Degradação oxidativa – questões práticas

> A auto-oxidação é geralmente avaliada por meio do uso de peróxidos orgânicos, produzidos a partir de azo-compostos.

> O uso de peróxido de hidrogênio em temperaturas brandas é adequado para avaliação de oxidação nucleofílica.

> O aumento da temperatura nas reações com peróxido de hidrogênio não é recomendado porque o radical formado é potente e não seletivo (formação de produtos de degradação secundários e de pouco interesse para o perfil de degradação real do IFA).

> Outros tipos de testes estão disponíveis na literatura avaliar os mecanismos de degradação propostos.

Substância	Mecanismo	Tempo	Condições
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	37°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	40°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	45°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	50°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	55°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	60°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	65°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	70°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	75°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	80°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	85°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	90°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	95°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	100°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	105°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	110°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	115°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	120°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	125°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	130°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	135°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	140°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	145°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	150°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	155°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	160°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	165°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	170°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	175°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	180°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	185°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	190°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	195°C
Acetaminofeno	Peróxido de hidrogênio	24h	200°C

Baertschi, 2011

19

## Degradação oxidativa – dados experimentais

> Estudo realizado em 15 medicamentos.

Baertschi, 2012

20

## Consulta dirigida

- Quais seriam as dificuldades para a inclusão da condição de degradação oxidativa para avaliação de auto-oxidação nos estudos de degradação forçada realizados no Brasil? Como essas dificuldades podem ser superadas?
- As empresas estão prontas para desenvolver estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico da molécula e justificar as condições de degradação que foram utilizadas? Quais dificuldades existem e como elas poderiam ser superadas?

ANVISA

21

## Principais vias de oxidação de fármacos

- Baertschi, S.W., Alsante, K.M. e Reed, R.A. 2011. Pharmaceutical Stress Testing: predicting drug degradation.
- Allain, L. 2018. Introduction to Drug Degradation Principles and Forced Degradation Testing. USP Global Education and Training.
- Wasylaschuk, Walter R., et al. Evaluation of hydroperoxides in common pharmaceutical excipients. Journal of pharmaceutical sciences, 96 (1): 106-116.
- Lienard, P., Gavartin, J., Boccardi, G., & Meunier, M. 2015. Predicting drug substances autooxidation. Pharmaceutical research, 32(1), 300-310.
- Baertschi, S.W. 2012. Fundamentals of Predicting Oxidative Impurities. AAPS Workshop on Predicting and Monitoring Impurities.

ANVISA

22

## Obrigada!

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa  
 SA Pichoff 5 - Área Especial 07 - Lote 200  
 CEP: 71205-050  
 Brasília - DF

www.anvisa.gov.br  
 www2@anvisa.gov.br  
 Anvisa Atende: 0800-642-0782  
 cad@anvisa.gov.br

ANVISA

23

## Anexo IV – Formulário – Consulta sobre a revisão da RDC 53/2015: degradação oxidativa e condições de degradação

### Consulta sobre a revisão da RDC 53/2015: degradação oxidativa e condições de degradação

\* Obrigatória

1. Nome: \*

Insira sua resposta

2. Empresa/Instituição: \*

Insira sua resposta

3. E-mail: \*

Insira sua resposta

4. Quais as condições de degradação oxidativa sua empresa tem condições de executar? \*

Auto-oxidação (por iniciadores radiculares)

Peroxidação (reação nucleófila)

Degradação metálica

Outra

5. Sua empresa teria dificuldade de iniciar a execução de estudos de auto-oxidação (iniciadores radiculares)? \*

Sim

Não

6. Sua empresa é capaz de desenvolver estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico da molécula justificar as condições de degradação que foram utilizadas com base nestes dados? \*

Sim

Não

7. Quais dificuldades existem? \*

Insira sua resposta

8. Como essas dificuldades poderiam ser superadas? \*

Insira sua resposta

9. Comentários adicionais

Insira sua resposta

## Anexo V – Resultados consolidados da consulta dirigida sobre estudos de auto-oxidação

Quais as condições de degradação oxidativa sua empresa tem condições de executar?	Sua empresa teria dificuldade de iniciar a execução de estudos de auto-oxidação (iniciadores radiculares)?*	Informe aqui quais seriam as dificuldades para a realização dos estudos*	Descreva abaixo como você entende que essas dificuldades poderiam ser superadas*
<b>Peroxidação (reação nucleófila);</b>	Sim		
<b>Degradação metálica; Peroxidação (reação nucleófila);</b>	Sim		
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Não	Tranquilo de fazer	Estudos prévio
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica; Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Fotooxidação;</b>	Não	Os estudos não são previstos normalmente porque mecanismos de auto-oxidação também são possíveis em condições de catálise térmica em atmosferas oxidantes. Assemelhando-se às condições de degradação térmica. A utilização de iniciadores radiculares não se faz necessária na maioria das vezes, tendo em vista que peróxido de hidrogênio ou fotoexposição geram radicais capazes de iniciar o ciclo de degradação oxidativa (iniciação, propagação e terminação).	Não há dificuldade. No entanto, parece não fazer sentido uma tentativa falha de isolar mecanismos de degradação oxidativa, tendo em vista que para a maioria dos experimentos de estresse recomendados em literaturas reconhecidas nenhum é capaz de isolar mecanismos de degradação.
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica; Auto-oxidação (por iniciadores radiculares);</b>	Sim		

<b>Degradação metálica; Peroxidação (reação nucleofílica); Auto-oxidação (por iniciadores radiculares);</b>	Não	Nao observamos nenhuma dificuldade.	Não vejo dificuldades.
<b>Peroxidação (reação nucleofílica);</b>	Sim		
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;</b>	Não	Não existem dificuldades.	Não aplicável.
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;</b>	Não	Não existem dificuldades na condução deste estudo de degradação.	Não Aplicável.
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Degradação metálica; Peroxidação (reação nucleofílica);</b>	Sim		
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;</b>	Não	Possível dificuldade na aquisição do material (ACVA/AIBN).	Atuação da Anvisa para auxiliar a comercialização do material.
<b>Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;</b>	Não	Não. A Organon tem a capacidade de realizar estudos de estresse forçado nas condições oxidativas recomendadas pela ANVISA, a saber, auto-oxidação ou auto-oxidação (com um iniciador radical como o AIBN), peroxidação (reação nucleofílica, oxidação de dois elétrons com peróxido de hidrogênio) e degradação metálica [com Ferro (III) em condição ácida]. Essas três condições de estresse sondam os três modos possíveis de oxidação de uma molécula, que predizem o perfil de degradação por oxidação.	Propomos respeitosamente que essas novas condições sejam usadas em estudos de novos produtos daqui para frente. Para produtos que já foram registrados e para os quais temos dados de estabilidade acelerados e de longo prazo na embalagem refletindo perfis de degradação sob condições realistas (não estresse forçado), estudos retrospectivos serão redundantes e desnecessários.
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;</b>	Não	Não vemos dificuldades analíticas para realização dos estudos.	Não vemos dificuldades analíticas para realização dos estudos.
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleofílica); Metallic Degradation – we only perform iron (III) (and occasionally</b>	Não	1. From our experience, oxidative stressing with radical initiators do not generate any relevant degradation products 2. One issue with performing radical initiator studies is that it would not be possible to have a standard protocol for every	1. We wouldn't recommend routinely performing oxidative stressing with radical initiators. We've seen much better results with NMP: water/air headspace.

<b>copper(II) forced degradation conditions for Brazil;</b>		compound, so Health Authority should not expect the study to be performed in a certain way. 3. One additional point about radical initiators that we have experienced is availability as some suppliers are unwilling to ship to other countries, because of instability concerns by the carriers.	2. Radical initiator studies may be performed on a case by case basis, to explore potential degradation pathways, but this would be a rare event, in my experience.
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Não	A dificuldade principal está relacionada com a importação de AIBN em alguns países, por ser considerado altamente explosivo	A proposta seria incluir os estudos de auto-oxidação como parte do estudo de degradação forçada exploratório, e não repetir, necessariamente, em estudos confirmatórios.
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Não	A empresa propriamente dita não tem dificuldades para a execução de estudos de auto-oxidação (indicadores radiculares), uma vez que os mesmos já são realizados em rotina de desenvolvimento dos métodos analíticos. Contudo, esta não é uma prática realizada por parceiros internacionais, o que ocasionaria dificuldade em cumprimento deste estudo por parte deles e, conseqüentemente, pendências relacionadas ao dossiê a ser submetido à Anvisa através da empresa.	Entendemos que a dificuldade mencionada acima poderia ser superada através da harmonização dos requisitos solicitados na nossa legislação, com guias internacionais.
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Não	Alguns iniciadores, como o citado na apresentação (AIBN) pode ser mais brando que o peróxido de hidrogênio (H2O2), sendo necessário um delineamento mais cuidadoso, pois um excesso não calculado de iniciador dessa natureza, pode gerar outros radicais, e assim gerar um cenário incorreto de degradação qualitativa. (S.W. Baertschi – “pharmaceutical stress testing” Cap.06). Segundo a apresentação, os compostos “azo” tem como temperatura ideal em 40°C, e uma observação importante do mesmo capítulo é sobre a toxicidade e que pode até mesmo explodir em determinadas condições para estes compostos peróxidos orgânicos.	Aplicar a predição teórica com estudos aprofundados em literatura e realizar testes de bancada, avaliando as concentrações corretas e levar em conta os riscos de manuseio juntamente com a equipe de HSE.



<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Não	Não aplicável.	Não aplicável.
<b>Peroxidação (reação nucleófila);</b>	Não	Some drugs are not sensitive towards auto-oxidation and may not produce required level of degradation impurities. Auto-oxidation may require specialized conditions such as pressurized oxygen environment to generate the desired oxidative degradation impurities. Hydrogen peroxide degradation is the most convenient way to force the formation of oxidative degradation products. It also mimics oxidative degradation of drug product due to possible presence of peroxides in excipients.	The difficulties for evaluation of auto-oxidation can be addressed by optimizing the reaction conditions such as selection of suitable reagent, solvent, pH and temperature etc.
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Não	N/A	N/A
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica; De forma investigativa: oxidizing conditions with singlet oxygen using photosensitizer Rose Bengal &amp; visible light;</b>	Não	Não há dificuldades. A empresa já contempla em seu procedimento interno a possibilidade de realização o estudo de auto-oxidação de acordo com a fase de desenvolvimento do produto.	Não aplicável. - Vide comentário do item 6.
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Não	- Foi levantado no dia da reunião com a QMED sobre o assunto, a dificuldade em se conseguir o reagente (AIBN puro) utilizado para a avaliação da auto oxidação.  - Trata-se de um processo novo, é necessário entender como conduzir o estudo de auto oxidação usando o AIBN.  - O time global deve ser envolvido	-
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Sim		
<b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b>	Não	-	-
<b>Peroxidação (reação nucleófila); Em realidade, gostaria de esclarecer que a empresa possui diferentes centros de</b>	Sim		

<p>desenvolvimento. Alguns destes sinalizaram ter condições de executar as 3 vias, mas nem todos os sites. Assim, optamos por marcar aqui o "pio caso" que é quando conseguimos realizar apenas pelo método "clássico" por peróxido.;</p>			
<p><b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica; Auto-oxidação (por iniciadores radiculares);</b></p>	Não	<p>Para metodologias desenvolvidas internamente a degradação via auto-oxidação já é avaliada, no entanto a empresa gostaria de pontuar que no cenário de licenciamento de produto acabado, a inclusão da avaliação da condição oxidativa por via radicalar (através de iniciadores como AIBN e AAPH) no estudo de degradação forçada pode dificultar especialmente a introdução de medicamentos genérico e similares internacionais no mercado brasileiro, uma vez que referências internacionais (como o guia da Organização Mundial da Saúde TRS 929) não preconizam uma obrigatoriedade frente à essa análise, não sendo uma prática observada nos estudos conduzidos por parceiro.</p>	<p>Avaliar a possibilidade da não obrigatoriedade da condução da degradação via auto-oxidação para medicamentos genéricos e similares já registrados internacionalmente.</p>
<p><b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b></p>	Não	<p>Alguns iniciadores radiculares se encontram em solução, que por vezes é apolar, dificultando a realização do estudo de degradação em base polar.</p>	<p>Até o momento temos acesso a materiais como ACVA sólido, solúvel em soluções polares.</p>
<p><b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b></p>	Sim		
<p><b>Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b></p>	Sim		
<p><b>Peroxidação (reação nucleófila); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b></p>	Sim		
<p><b>Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;</b></p>	Não	<p>Atualmente, a realização de estudos de auto-oxidação empregando iniciadores radiculares não faz parte do protocolo de EDF utilizado na empresa.</p> <p>Assim, as principais dificuldades seriam: Contratação/treinamento profissionais para a realização de tais estudos / Aquisição dos materiais necessários para a realização de tais estudos e adequação do laboratório a possíveis normas adicionais de segurança.</p> <p>Questão reagentes: indisponibilidade desses reagentes</p>	<p>Estabelecimento de prazo para implantação desta revisão da legislação, para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contratação / treinamento profissionais para a realização de tais estudos;</li> <li>- Disponibilidade no mercado dos reagentes previstos nesta revisão e</li> <li>- Possível adequação dos laboratórios.</li> </ul> <p>No que diz respeito aos protocolos experimentais e à segurança de tais reagentes, seria</p>

específicos para compra no Brasil. Consultamos alguns de nossos fornecedores e apenas um possui o reagente AIBN (2,2'-Azobis(2-methylpropionitrile)) disponível a pronta entrega, porém, no caso ele é comercializado no país somente na forma de solução 0,2 M em tolueno. De acordo com o livro "Pharmaceutical Stress Testing: predicting drug degradation" de Baertschi et al., referência citada pela Agência na reunião do dia 31/10/2022, há algumas sugestões de protocolo, as quais recomendam a exposição das amostras ao AIBN em um sistema de solventes contendo acetonitrila (50% ou mais), metanol (10%) e água (0 - 25%). No caso, o tolueno não é citado nos protocolos sugeridos no livro e, apesar desse solvente ser miscível com acetonitrila e metanol, ele não é miscível com água e isso pode representar uma dificuldade ou limitação para a realização dos estudos. É importante destacar que os iniciadores radicalares podem gerar diversos artefatos e gerar perfil de degradação aquém do esperado, como mostram Baertschi e et al. em artigo publicado em 2015. Além disso, cabe mencionar que existe uma preocupação com relação à segurança durante o armazenamento, utilização e manuseio dos iniciadores radicalares. De acordo com informações contidas na Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico (FISPQ) do AIBN e do ACVA ((4,4'-Azobis(4-cyanovaleric acid)), verifica-se que esses reagentes são tóxicos e apresentam risco de explosão se aquecidos em ambientes fechados e os protocolos apresentados Baertschi et al. sugerem aquecimento de 40 – 60°C. Assim, o armazenamento e a manipulação desse reagente incorrerão em risco para a empresa e colaboradores e deverão ser realizados em área específica e preparada para tal.

Artigo Baertschi et al. (2015):  
<https://baertschiconsulting.com/wp-content/uploads/2015/02/Artifacts-generated.azoalkane.JPharmSci-2015.pdf>

interessante a publicação de um guia contendo opções de procedimento para execução desses ensaios. Nesse caso, a ideia não seria restringir o procedimento experimental, mas fornecer referências e opções para que as empresas possam utilizar como base, uma vez que a maior parte das empresas não utilizam essa condição de forma corriqueira.

Ademais, sugere-se a realização de seminários direcionados ao setor regulado, ministrados por palestrantes com experiência prática na execução de estudos de auto-oxidação, a fim de contribuir para a disseminação de informações relevantes sobre esses estudos.

Auto-oxidação (por iniciadores radicalares); Peroxidação (reação nucleofílica); Degradação metálica;

Não

Não aplicável (a resposta selecionada foi "Não").

Não aplicável (a resposta selecionada foi "Não").

Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;	Sim
Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;	Sim
Auto-oxidação (por iniciadores radiculares); Peroxidação (reação nucleófila); Degradação metálica;	Não

\* As respostas consolidadas a essas perguntas foram analisadas com limitações porque foi identificado um erro de ramificação do formulário enviado às empresas. Por esse motivo, a análise das contribuições foi focada nos aspectos qualitativas, considerando as principais dificuldades citadas pelas empresas e as principais propostas para solução do problema.

Sua empresa é capaz de desenvolver estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico da molécula justificar as condições de degradação que foram utilizadas com base nestes dados?	Quais dificuldades existem?	Como essas dificuldades poderiam ser superadas?	Comentários adicionais
<b>Não</b>	Ao fazer o estudo teórico, e apresentar uma rota de degradação via iniciadores radiculares, quando fossemos realizar a degradação forçada na prática, não teríamos condições devido a dificuldade de aquisição dos reagentes. E outra avaliação quanto que esse reagente iria degradar e o seu resíduo poderia comprometer meu sistema cromatográfico.	Ter maior disponibilidade dos reagentes em mercado.	
<b>Sim</b>			Uma vez que a legislação nacional não requer a realização de ensaios com o iniciadores radiculares e a empresa não tem listado em procedimentos internos globais, não realizamos tal tipo de estudo. Porém é uma alternativa interessante de ser abordada em casos de inviabilidade de realização por peroxidação.
<b>Sim</b>			
<b>Não</b>	Poucas ferramentas estão disponíveis no mercado para prever estudos de degradação forçada de maneira relevante ou próximo da condição do ciclo de	Mecanismos gerais das condições de degradação são apresentados e as provas analíticas são elaboradas para que ocorra	

vida do produto. Portanto a empresa opta por realizar todos os experimentos que contemplam vias de degradações possíveis em produtos farmacêuticos. Assim, todas as condições são avaliadas para caracterização do método indicativo de estabilidade com balanço de massas compatível com a realidade.

significativa avaliação dos produtos de degradação. Essas informações são consideradas suficientes haja vista que rodas de degradação oxidativas são extremamente difíceis de prever mecanismos muito detalhados bem como todos os produtos de degradação.

**Sim**

A principal dificuldade seria com a execução desses iniciadores radicalares e exposição dos colaboradores a um reagente instável e de manuseio mais elaborado. De maneira geral, os últimos produtos que viemos trabalhando na empresa um bom racional teórico envolvendo revisão de literatura, análise dos estudos enviados pelos fabricantes, aliados a comportamento químico esperado (análise das reações possíveis considerando meios ácido, básico, oxidativo e fotolítico) além da interação ativo-excipiente com uma posterior triagem da possibilidade de formação de compostos mutagênicos que levariam a uma mudança de classe pelo ICH M7 tem sido suficiente para garantir o perfil potencial de degradação.

No momento trabalho com pré formulação, mais especificamente dedido a este tema de impurezas dentro da equipe. Tenho visto que com peróxido de hidrogênio como uma opção oxidativa tem sido suficiente para estimar o perfil potencial.

Recentemente tive 3 casos relevantes: 1-) revisão teórica apontou estabilidade, estudo prático foi estável; estudo de compatibilidade com excipientes conhecidos por carregar peróxidos residuais mostrou estabilidade; 2-)revisão teórica mostrou baixa tendência, estudo prático mostrou aumento muito discreto de impureza, estudo de compatibilidade mostrou que formou o composto prospectado; 3-)Revisão, estudo preliminar e compatibilidade mostraram a formação de 1 composto oxidativo. Portanto, incluir como

			obrigação em legislação vai aumentar exposição de risco laboratorial para uma condição que não chega a ser limitante para os estudos atuais. Essa é uma condição aplicada caso a caso não devendo ser generalizada.
<b>Não</b>	A falta de visão sobre a importância de ferramentas in silico preditivas de potenciais impurezas e que também auxiliam em informações sobre compatibilidade de excipientes e embalagens.	Deveria ser obrigatório em empresas nacionais o uso de ferramentas in silico e softwares capazes de prever os possíveis produtos de degradação formados.	<p>Acredito que o demasiado uso de soluções e reagentes com potenciais tóxicos poderiam na verdade causar mais riscos à saúde dos analistas e ao meio ambiente do que apresentar uma impureza de degradação real que surgirá no estudo de estabilidade do medicamento.</p> <p>Hoje as empresas devem aprender e aprimorar a elaboração da avaliação de risco e usá-las nessas situações, uma predição teórica poderia informar o potencial produto de degradação formado na oxidação assim como o teste de bancada.</p>
<b>Sim</b>			
<b>Sim</b>			
<b>Não</b>	A literatura escassa para a maioria dos fármacos avaliados, e a necessidade de especialistas em química orgânica para avaliação teórica e justificativas a serem apresentadas	Contratação de especialistas em química orgânica	A condição oxidativa encontradas nos medicamentos são advindos de resíduos de peróxidos ou outros agentes oxidativos encontrados nos recipientes, os quais deveriam ser abordados neste tópico da avaliação de degradação forçada.
<b>Sim</b>			
<b>Não</b>	Principalmente por se tratar de produtos fitoterápicos. Outra dificuldade seria equipamento e acessórios muitas vezes específicos na parte analítica destes produtos de degradação.	Investimento na parte de desenvolvimento e pesquisa, tanto na teórica quanto na prática. Por este fato, de baixo investimento, a dificuldade torna-se grande em indústrias nacionais.	
<b>Sim</b>			Não Aplicável.
<b>Sim</b>			Não aplicável.
<b>Não</b>	Justificativas de balanço de massas	Com esclarecimentos compartilhados	Sou da área regulatória e precisamos de todos os conhecimentos compartilhados
<b>Sim</b>			Com base no estudo preditivo, é possível selecionar as condições de degradação. Pode ser interessante condições mínimas de estresse como (temperatura, umidade e fotólise) que são

				condições mais próximas da realidade da cadeia de suprimento do produto acabado.
<b>Sim</b>				<p>Uma das dificuldades é o fato de que a degradação por iniciador radicalar depende muito do meio reacional, sendo necessárias composições específicas de solventes para que a reação ocorra. Na tentativa de formar produtos de auto-oxidação, os preparos das soluções podem ficar bem complexos e bem diferentes do método proposto. Isso pode impactar em dificuldade de recuperação dos analitos durante o teste de oxidação. Além disso, empresas internacionais geralmente não visam uma degradação de 10-30%. Nas experiências já obtidas, os produtos de auto-oxidação se formam em quantidades baixas e as degradações são baixas. Então seria muito difícil conseguir utilizar iniciadores radicalares e continuar visando 10-30% de degradação.</p> <p>Outro ponto é que o estudo de perfil de degradação teórico passaria a ter um componente bastante complexo que demandaria muito mais esforço para elucidação. Com isso os cronogramas certamente seriam afetados.</p>
<b>Sim</b>				
<b>Não</b>	A dificuldade seria basicamente adquirir os reagentes, adequar a parte experimental de exposição do Medicamento/IFA às novas condições e saber relacionar o tipo de oxidação que o medicamento pode sofrer (avaliação teórica) com a escolha do melhor reagente.	Dando tempo para que o laboratório se adeque às novas necessidades.		Não aplicável
<b>Sim</b>				
<b>Sim</b>				Sem comentários.
<b>Sim</b>				In GSK, we have pioneered a novel approach to performing oxidation studies by using a system that is able to probe both nucleophilic and radical oxidative degradation pathways (and possibly singlet oxygen degradation pathways). This has been published in Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 101 (2), 761-776. It has been

quoted in a number of recent RTQ's to ANVISA to support our position on forced degradation. We believe, based on the data published in our paper (and numerous in-house examples), that the NMP: water/air headspace oxidative system is able to determine potential degradation pathways by radical oxidation.

- Auto-oxidation (by radical initiators) The NMP: water/air headspace oxidation forced degradation is able to determine potential radical oxidative degradation pathways. We've numerous examples of hydroperoxide formation in API's, some of which are included in our paper.

- Peroxidation (nucleophilic reaction) The NMP: water/air headspace oxidation forced degradation is able to determine potential nucleophilic oxidative degradation pathways. An advantage our system has over the traditional hydrogen peroxide forced degradation is that NMP: water/air headspace is able to perform nucleophilic oxidation on protonated salt forms (e.g. tertiary amines), something that hydrogen peroxide is not able to do, unless the pH is raised, which adds another variable.

- Metallic Degradation – GSK does not typically perform metallic degradation stress. We only perform iron (III) (and occasionally copper(II)) forced degradation conditions for Brazil. No other regulatory agency requires a metallic oxidation study on API for drug product assessment

It's reasonable to ask that oxidative degradation be evaluated, but shouldn't prescribe specific oxidants. For example, there are multiple radical initiators that could be used to evaluate autoxidative stress, so Health Authority should not require a particular radical initiator.



<p><b>Sim</b></p>	<p>Sobre o perfil teórico de degradação, ele pode ser preparado como parte de uma mistura de ferramentas in silico e dados de conhecimento/literatura química. No entanto, isso pode não abranger todos os mecanismos, para determinada molécula. Além disso, auto-oxidação geral pode ser bem prevista com base na modelagem.</p> <p>No entanto, para alguns casos, existem dificuldades em omitir completamente certas condições com base apenas em considerações teóricas. Neste caso, a sugestão seria incluir os estudos de auto-oxidação como parte do estudo de degradação forçada exploratório e, com esses dados, avaliar a necessidade de repetição em estudo confirmatório.</p>
<p><b>Sim</b></p>	<p>Os iniciadores radicalares são controlados e solúveis em solventes específicos, portanto, a maior dificuldade será a aquisição do reagente e a aplicabilidade do mesmo nos métodos analíticos em decorrência do diluente utilizado.</p>
<p><b>Sim</b></p>	<p>Atualmente as vias de degradação previstas constam no ICH. Por isso, essa mudança traria maior impacto regulatório inclusive para documentos se pensarmos em parcerias, visto que não é prevista nos guias e legislação de fora do país;</p> <p>Sobre a possibilidade de justificativa técnica com base na avaliação prévia, sabemos que apesar de serem aceitas, há muita variação da avaliação dependendo do técnico;</p> <p>Para a questão analítica, entendemos que mais uma análise e compra do reagente, são um ponto negativo para a implementação dessa obrigatoriedade;</p> <p>Como histórico, apesar de ter o tempo de transição após aprovação da alteração da legislação, a ANVISA acaba pedindo para documentos antigos uma avaliação com a nova mudança;</p>

A estabilidade avaliada na degradação real, compreende a mesma resposta, uma vez que fazemos o cruzamento junto ao perfil de degradação potencial e por exemplo, se um pico não avaliado na degradação forçada, crescer na degradação real, iremos avaliá-lo de qualquer maneira.

**Sim**

Gostaríamos de pontuar, em relação ao item anterior (realização de estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico da molécula), a necessidade de clareza e direcionamento na norma sobre as vias adequadas e aceitáveis pela Agência para justificar casos em que a predição in silico (estudo teórico da degradação) indica probabilidade de degradação em determinada condição de estresse, contudo esta probabilidade pode ser refutada com base, por exemplo, em dados científicos e estudo aprofundado da molécula e produto, isentando a necessidade do estudo prático a partir deste cenário.

**Sim**

Nós acreditamos não ser viável a auto-degradação (por iniciadores radicalares), uma vez que os iniciadores radicalares mais comuns são AIBN, BPO, ou mesmo o butil lítio. O problema com este tipo de reação é que os iniciadores radicalares requerem trabalhar em atmosferas de trabalho inertes e, além disso, em alguns casos, ao ser exotérmicos, podem ser problemáticos. Outro ponto de consideração para com esse tipo de reação é que os iniciadores radicalares atacam qualquer coisa que tenha ligações duplas C-C, N-N. Muitas das moléculas orgânicas carregam esse tipo de ligação e não estamos seguros o quão realistas seriam essas vias de degradação. E, finalmente, esses radicalares "param" com íons, impurezas metálicas, umidade, etc... Não sendo possível controlar essas oxidações.

<p><b>Não</b></p>	<p>Know-how específico em química orgânica aplicada para seguir com as predições detalhadas.</p>	<p>Curto prazo: contratar empresa terceirizada especializada em predição teórica e química orgânica aplicada. Longo prazo: formar uma equipe com know how específico neste contexto</p>	<p>Dificuldades usuais: mimetizar estudos teóricos (pesquisa bibliográfica, DMF) e os resultados obtidos com eles. Além disso, em alguns casos é necessário estressar agressivamente a molécula (improvável de acontecer durante a vida útil do produto) simplesmente para cumprir a legislação, não estritamente relacionada à segurança do paciente.</p>
<p><b>Sim</b></p>			<p>As condições a serem testadas são ajustadas de acordo com o produto e compostos, por exemplo, a temperatura ambiente pode ser uma condição acelerada para um produto que requer armazenamento congelado.</p>
<p><b>Sim</b></p>			<p>Theoretical degradation profile of the molecule can be assessed by reviewing the kinetics of drug degradation due to external factors such as temperature, oxygen and light. The diverse molecular structure of drugs allows for numerous degradation pathways such as hydrolysis, oxidation, isomerization, photodegradation, polymerization, and elimination. Frequently, it is possible to predict chemical stability of drugs from the molecular structure. However, the theoretical assessment should be confirmed by real time data generated on the drug product at the optimized stress conditions. Actual degradation of the drug product should be studied by analysing the stressed samples at micro environment at the specified method parameters such as solvents used in the diluent, pH of the solution and chromatographic conditions (stability indicating method)</p>
<p><b>Sim</b></p>			<p>Com relação ao perfil de degradação teórico, a empresa utiliza a previsão teórica do perfil de degradação potencial associado ao conhecimento adquirido anteriormente com base em dados experimentais para determinar o ponto final/ extensão de degradação de cada condição.</p>

<p><b>Sim</b></p>		<p>Os grandes desafios para a inclusão da condição de auto oxidação mediada por iniciadores radiculares (AIBN por exemplo) estão ligados a aspectos relacionados à segurança ocupacional e dificuldade de aquisição do reagente AIBN na forma sólida pura. Os principais impasses de uso deste reagente referem-se a instabilidade química, pois em temperatura ambiente o mesmo é rapidamente degradado, sendo, portanto, necessário o armazenamento constante sob refrigeração. O AIBN é classificado como um composto explosivo, com decomposição prevista em temperaturas acima de 65°C. Logo, com a sistematização de uso do AIBN, seria essencial que se tenha aparato de segurança e treinamento para o manuseio e armazenamento do mesmo, sendo provavelmente necessário a adaptação de laboratórios para tal questão. Experimentos com o AIBN costumam ser realizados acima de 66°C, uma vez que esta decomposição está ligado a formação do radical desejado para iniciar as reações de auto oxidação nos IFAs. Para cada molécula de AIBN dois radicais 2-ciano-2-propilo, sendo estabilizada pelo grupamento -CN e uma molécula de N2.</p>
<p><b>Sim</b></p>		<p>Notar que para os produtos já registrados, nem todas as técnicas de degradação oxidativa podem ou foram realizadas.</p>
<p><b>Não</b></p>	<p>- No caso da empresa, não estamos preparados para a condução dos estudos conforme sugerido. Para tal, é necessário um químico orgânico para a definição do perfil de degradação teórico.</p>	
<p><b>Sim</b></p>		<p>A principal dificuldade para a realização da condição de degradação oxidativa seria a determinação de um reagente adequado, pois é necessário a utilização de reagentes com elevado grau de pureza e que não contenham traços de “metais”, uma vez que traços de metais catalizadores podem elevar o grau de complexidade da reação. Outra dificuldade está</p>

relacionada a encontrar reagentes para compra no mercado, pois, após uma breve consulta com nosso fornecedor local, recebemos a informação que o sal do composto AIBN ( $\alpha, \alpha'$ -Azoisobutyronitrile) marca Merck foi descontinuado pelo fabricante. A única opção encontrada durante nossa breve pesquisa foi o reagente da marca Sigma-Aldrich "AIBN 0,2M em tolueno", porém, devido a sua polaridade, essa solução pode não ser adequada para ser utilizada em soluções aquosas (imiscibilidade).

**Não**

A empresa utiliza condições de degradação típicas seguindo os guias do ICH, apenas, sem planejamento para iniciar estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico da molécula.

O time responsável não soube responder esta pergunta.

Atualmente, os estudos de autooxidação são realizados pela empresa durante o desenvolvimento do API, apenas, e não do produto terminado.

**Sim**

Desenvolver estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico da molécula é possível e a empresa possui estrutura adequada para esse fim. No entanto, as condições de degradação por oxidação classicamente são executadas considerando apenas a peroxidação (reação nucleofílica).

Assim, a possibilidade das três vias (auto-oxidação, peroxidação e degradação metálica) e até mesmo o fato de ter que justificar por qual das três seguir é bastante difícil, sobretudo para as indústrias multinacionais.

Motivo: Pela prática regular internacional e pelos guias internacionais não há clareza sobre a necessidade, possibilidade ou relevância das vias de auxo-oxidação e degradação metálica para medicamentos. A realização de degradação metálica, por exemplo, apesar de já constar na RDC 53/2015 e ser bastante conhecida pela indústria nacional é até hoje uma dificuldade para outros países e empresas ainda não acostumadas a trabalhar com o Brasil.

Seria necessário termos uma mudança de cultura nas empresas com desenvolvimentos fora do

			<p>Brasil, principalmente quando falamos de empresas multinacionais com diversos sites de desenvolvimento.</p> <p>Assim, consideramos que a adesão de nossa empresa ao que está sendo proposto (avaliação de 3 vias de oxidação e escolha da(s) via(s) relevante(s)) para o estudo de degradação forçada seria difícil e enxergamos que esse tipo de mudança deveria estar alinhado com mudanças em referências internacionais (por exemplo, caso a Anvisa garanta que o assunto está sendo discutido nas reuniões com o ICH e que eventualmente esse será um item requerido internacionalmente, aí sim teríamos mais "força" para incorporação da prática sugerida).</p> <p>Caso contrário, continuaremos tendo estudos "desenhados para o Brasil", dificuldades na condução dos estudos de degradação forçada e deficiências exaradas sobre o tema.</p>
<b>Sim</b>			<p>Avaliar a possibilidade de incluir na revisão do guia O4 e RDC53 a utilização de softwares preditivos (ex: Zeneth - Lhasa) como fonte para desenho do estudo.</p>
<b>Sim</b>			
<b>Não</b>	<p>Antes de iniciar o estudo prático a empresa realiza uma ampla pesquisa bibliográfica para definição das condições de degradação que serão utilizadas, entretanto sentimos a necessidade de uso de ferramentas in silico que auxiliem nesta definição.</p>	<p>Através da aquisição de ferramentas in silico que auxiliem nos estudos de predição teórica.</p>	<p>A empresa entende que conhecer o perfil de degradação teórico da molécula é importante para nortear os estudos e até mesmo possibilitar sua correlação com os resultados práticos. Por esse motivo têm investido esforços para aprimorar cada vez mais suas pesquisas.</p>
<b>Sim</b>			<p>Prezados, segue comentário enviado pela equipe de Desenvolvimento de moléculas e produtos da Boehringer na Alemanha:</p> <p>"A oxidação por iniciadores radiculares (auto-oxidação) representa a realização de uma "química clássica" com uso de reagentes muito agressivos para a molécula do IFA. Pela nossa experiência, é muito pouco provável que as degradações formadas por auto-oxidação sejam formadas</p>

durante estudos de estabilidade acelerados ou de longa-duração, e que não tenham sido vistas como produtos de oxidação pelo estresse de amostras em outras condições clássicas de degradação como calor, luz e variações de pH.

Entendemos que as condições de estresse devem ser cuidadosamente definidas para efeitos de relevância e que nem toda condição de estresse fará sentido para uma molécula.

Por isto, reiteramos a importância do conhecimento teórico do IFA e excipientes para definição das condições de estresse relevantes para a degradação forçada de um produto acabado."

Ficamos à disposição para qualquer esclarecimento e suporte com o tema.

Atenciosamente,  
Tálcison Veríssimo / Assuntos Regulatórios-  
Boehringer Brazil.

**Não**

A Galderma Brasil não possui laboratório de Desenvolvimento Analítico, onde desenvolvimento/validações são realizados na Matriz. A filial Brasil trabalha com transferência analítica. Para nós, a maior dificuldade é ter estudos de degradação que atendam a legislação para casos de transferência analítica.

Para os medicamentos importados (transferência) passamos todas as exigências de execução e legislação vigente para a planta fabricante, antes da transferência, para que possam adequar o estudo deles e assim usarmos esse estudo. A legislação dos países deveria estar harmonizada para que seja possível superar as dificuldades.

**Não**

O não informado acima refere-se às condições radicalares não avaliadas atualmente pela empresa. Entendemos que a abordagem sugerida pela Agência relacionada ao desenvolvimento de estudos de degradação forçada focados no perfil de degradação teórico é a mais adequada e já é utilizada pela empresa, para todas as condições atualmente previstas na RDC53/2015. O conhecimento prévio das

A dificuldade de utilização de perfil de degradação teórico para reações radicalares e seus mecanismos reside no fato de que a literatura contendo tais informações é extremamente escassa.

Considerando a escassez de literatura, não haveria, inicialmente, espaço para justificativas, sendo, na grande maioria dos

rotas teóricas de degradação é fundamental para a execução de estudos de degradação relevantes, que contemplem de maneira satisfatória a formação das impurezas presentes no perfil real de degradação do medicamento. Porém, é válido fazer uma ressalva com relação à aplicação dessa abordagem para definir quais das três condições de degradação oxidativa (peróxido de hidrogênio, íons metálicos ou iniciadores radiculares) devem ou não ser testadas experimentalmente. Isso se deve ao fato que a definição teórica de realização ou não de um teste experimental, juntamente com a respectiva justificativa para a não realização, exige conhecimento não apenas do perfil teórico de degradação, mas também de todos os mecanismos de degradação oxidativa possíveis. Cabe mencionar que essa informação raramente está disponível na literatura e também não é facilmente deduzida teoricamente, considerando a complexidade das reações de oxidação. Dessa maneira, sem respaldo da literatura, a predição teórica dos mecanismos envolvidos na degradação oxidativa torna-se ainda mais laboriosa e com alto nível de complexidade, o que inviabiliza, conseqüentemente, a definição prévia de quais condições de estresse oxidativo são relevantes para uma determinada molécula.

Além disso, ressalta-se que não é comum encontrar estudos publicados na literatura que apresentam resultados de estresse com íons metálicos e é ainda mais raro encontrar estudos com iniciadores radiculares, enquanto que a maioria absoluta apresenta apenas a condição convencional com peróxido de hidrogênio. Isto posto, a empresa entende que na ausência de dados da literatura para embasar cientificamente as justificativas de não realização de uma determinada condição de estresse oxidativo, seria necessário conduzir testes empíricos com os três agentes oxidantes para a grande maioria dos

casos, necessário testar todos os produtos na condição radicalar.

Neste contexto, sugere-se que o teste adicional com iniciadores radiculares não seja uma obrigatoriedade, mas, sim, uma recomendação de alternativa ou complemento dos estudos de degradação forçada, aplicável apenas aos casos em que há informações disponíveis na literatura sobre a suscetibilidade da molécula à auto-oxidação e quando os produtos de oxidação esperados teoricamente não estão sendo gerados através dos estresses com peróxido de hidrogênio e íons metálicos. Através da análise crítica dos resultados e discussão com base nos dados da literatura, a empresa pode chegar à conclusão de que essas duas condições não foram suficientes e optar por realizar o estresse oxidativo com iniciadores radiculares, visando complementar o perfil potencial de degradação.



	<p>medicamentos, se não todos, uma abordagem que está na contramão do que está sendo proposto e sugerido pela Agência.</p> <p>Ademais, a empresa entende que as avaliações mais pertinentes para definição da rota de degradação e seu impacto na estabilidade da formulação do produto ocorrem durante os estudos de incompatibilidade entre o(s) ativo (s) e excipientes. As rotas por oxidação radicalar são teoricamente possíveis, mas devemos refletir sobre a utilidade e relevância dos dados que iremos obter, buscando sempre mimetizar as condições nas quais o produto será exposto em condições normais de armazenamento e utilização.</p>	
<b>Sim</b>		
<b>Sim</b>		
<b>Sim</b>		<p>Em minha experiência nunca verifiquei produtos de degradação reais que não estivessem presentes nos estudos de degradação forçada utilizando apenas peróxido e íons metálicos. Entendo a preocupação da agência em inserir esta nova condição, mas acredito que será um grande impacto para as empresas inserir mais uma condição, pois a maioria delas mal consegue racionalizar o estudo de degradação forçada, geralmente fazem o estudo prático para depois fazer o teórico (para cumprir check list regulatório). Talvez seja interessante instituir os estudo preditivo como uma Análise de Risco para a formação de produtos de degradação (aproveitando a ótima "moda" das análises de risco), pois talvez assim, as empresas entendam melhor o porquê da importância de desenhar o estudo antes. Além disso também ajudar para qualquer justificativa de isentar determinadas condições que não fazem sentido para alguns produtos.</p> <p>Contem comigo para o que precisarem, estou à disposição.</p>
<b>Sim</b>		Não aplicável




## Anexo VI – Sugestões apresentadas à Anvisa no *Forced Degradation Workshop*

### Sugestões da consultoria nacional especializada

**Conclusões**


- ✓ RDC 53 → foco no método indicativo de estabilidade → inibe o pensamento de pesquisa
- ✓ É preciso desconstruir o foco no método e trazer o foco para a importância de conhecer o perfil de degradação previamente à estabilidade
- ✓ Qualificação → outra área do conhecimento
  - Importante ter a contribuição da gerência responsável na revisão da RDC e, principalmente do guia



1

**Sugestões**


- ✓ Deixar explícito como desejam receber o relatório:
  - Introdução: perfil de impurezas, perfil preditivo, avaliação da toxicidade
  - Metodologia
  - Estudo de degradação forçada – o que é importante de ser discutido
    - Pureza de pico
    - Balanço de Massas
    - Tabela de produtos de degradação
  - Resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração
  - Identificação de produtos de degradação
  - Qualificação de produtos de degradação
  - Conclusão



2

**Sugestões**


- ✓ Apresentação de dados brutos?
- ✓ Pureza de pico:
  - Solicitar o método e os parâmetros utilizados
- ✓ Balanço de Massas:
  - Explicação didática
  - Descreve fórmulas



3

**Sugestões**


- ✓ Após a conclusão da revisão:
  - Fazer treinamento para empresas
  - Deixar material disponível



4

**Brainstorming**

- ✓ Futuro da RDC 53 → Incorporada pela RDC 318 e 166
- ✓ De alguma forma seria possível inserir alguns conceitos nas RDCs como 200, 73, 318 (quando revisadas), para cobrar a avaliação da estabilidade previamente aos estudos de estabilidade?
- ✓ Daria para inserir na RDC 166 (quando revisada) o item de seletividade com o estudo de degradação forçada, balanço de massas, pureza de pico?
- ✓ Como incentivar as empresas a aprofundarem o conhecimento sobre a estabilidade de seus produtos?



5

## Sugestões do IFDC

### Endpoints

#### Summary

- The scope of today's endpoints discussion: drug substance and solid drug products
- Successful implementation of stress testing endpoints are dependent on a well-designed, comprehensive and a sufficiently rigorous stress testing study that includes both the drug substance and drug product
- Problem Statement discussed in relation to scientific literature and regulatory guidance
  - Maximum stress recommendations in scientific literature show examples of extreme endpoints\*
- Two endpoint classification designations were discussed
  - "reactive" vs. "stable" drug substance and drug products
- Verified endpoint ranges from nine IFDC companies were presented
  - 1) "Reactive" drug substance and drug product endpoint: % total degradation target
  - 2) "Stable" drug substance and drug product endpoint: maximum amount of pharmaceutically relevant stress required to prove a drug substance or drug product is stable. Various ranges were verified to be acceptable for each stress condition.

\*H. Singh, S. Bhatnagar. Current trends in forced degradation study for pharmaceutical product development. J Pharm Educ Res 2012; 5: 34-49



#### Recommendations

- Align with ICH Q1A(R2) definition of stress testing along with ICH Q1B
- Avoid mandating specific, definitive requirements; instead, make recommendations or guidelines
- Adopt the construct of different endpoint classification designations of a "reactive" and "stable" drug substance and product as outlined in this presentation
  - Verified range of degradation (5-25%) for "reactive" drugs. Requiring a minimum of 10% is not needed
  - Verified range of maximum pharmaceutically relevant stress for "stable" drugs. This concept is currently included in Guide Q4 for transition metals (e.g. 1 day)
  - Typically, since >5% degradation is rarely observed for DS and DP in the solid state, thermal stress endpoints are determined by kinetic equivalence to 6M accelerated conditions, and photostability endpoints are determined by exposure to an excess of confirmatory recommendations in ICH Q1B
- Extreme stress testing and endpoint recommendations from scientific literature should be avoided

42



### Balanco de massas

#### Part 4: Mass Balance Summary

Mass balance workshop topics covered

- Described mass balance concepts, regulatory definitions, and example calculations
- Discussed factors that might cause mass imbalance, but that can be used to steer an investigation
- Case studies were shown illustrating the following causes of mass imbalance:
  - IRF differences between API and drug product
    - IRF of drug product can be larger or smaller than parent
    - Drug product can have no UV absorbance, in which case another drug product can be used as a surrogate
  - Detection and chromatographic challenges can necessitate re-development of the analytical method
  - Photodegradation requiring protective packaging as a control strategy can mitigate need to investigate all photodegradation products
- Highlighted the difficulty of having prescriptive mass balance criteria/guidance

Each mass balance investigation is uniquely tailored to the individual product under examination

99



#### Part 5: Mass Balance Recommendations

- Prescriptive regulatory requirements are unlikely to be helpful, because mass balance investigations must be uniquely tailored to the individual product under examination
- Mass balance is a useful scientific guide for evaluating data, but because it is not practically achievable in all circumstances, the focus may instead be on assuring:
  - the specificity of the assay
  - the completeness of the investigation into the routes of degradation
  - the use, if necessary, of identified degradants as indicators of the extent of degradation via particular mechanisms
  - the routes of degradation which might lead to poor mass balance are well-controlled
- Consideration should be on the adequacy of the investigation presented, relevance to real time stability and use, and risk to quality and safety

100



### Associações em dose fixa

#### Conclusions

- By performing the most meaningful, scientific analysis with the correct experiments it is possible to:
  - Support the stability indicating claim of the analytical method(s)
  - Identify which degradation products originate from which API
- Reduce the number of experiments performed to those that add value and therefore expedite delivery of the medicine to patients, without compromising safety and quality



#### Summary of Proposals

- Use previous forced degradation data on API's, single agent drug products and FDC to justify which forced degradation studies will be performed to support the stability indicating claim of the analytical method(s) for the FDC
- Focus only on the forced degradation conditions that are going to promote relevant degradation of the API's and drug product to support the stability indicating claim of the analytical method(s)
- Forced degradation of API mixtures are appropriate only when the API's have the potential to interact with each other in the formulation



#### Summary of Proposals

- For some projects this may only require solution phase forced degradation on the API's
- For other projects this may require additional solid state forced degradation studies where there are some knowledge gaps or existing forced degradation data is incomplete or unsuitable
- Each project will be different but by following robust scientific analysis it will be possible to perform the correct forced degradation study to support the stability indicating claim of the analytical method(s)

