



**PERGUNTAS  
& RESPOSTAS**

**Assunto:**

RDC nº 166/2017 e Guia nº  
10/2017

1ª edição

Brasília, 29 de março de 2018

**Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**

Varley Dias Sousa

Alessandra Paixão Dias

**Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos**

Andrea Renata Cornélio Geyer

**Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos**

Ronaldo Lúcio Ponciano Gomes

Carolina Vedana Pasquetti

**Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos**

Patrícia Fernandes Nantes de Castilho

Tatjana Botovchenco Sobestianky

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

João Paulo Silvério Perfeito

Ana Cecília Bezerra Carvalho

**Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos**

Daniela Marreco Cerqueira

Maria Fernanda Reis e Silva Thees

**Coordenação da Farmacopeia**

Arthur Leonardo Lopes da Silva

**Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos**

Flávia Regina Souza Sobral

Fanny Nascimento Moura

**Coordenação de Instrução e Análise de Recursos de Medicamentos e Produtos Biológicos**

Eduardo Agostinho Freitas Fernandes

**Coordenação de Equivalência Terapêutica**

Gustavo Mendes Lima Santos

**Gerência de Laboratórios de Saúde Pública**

Juliano dos Santos Maly

**Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**

Mariângela Torchia do Nascimento

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	4
2. ESCOPO .....	4
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS .....	4
3.1. CAPÍTULO I – DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS .....	4
3.2. CAPÍTULO II – DAS DISPOSIÇÕES GERAIS .....	8
3.3. CAPÍTULO III – DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA .....	19
3.4. CAPITULO IV – DOS PARÂMETROS DA VALIDAÇÃO ANALÍTICA.....	25
3.4.1. SELETIVIDADE .....	25
3.4.2. LINEARIDADE .....	29
3.4.3. EFEITO MATRIZ.....	30
3.4.4. FAIXA DE TRABALHO .....	33
3.4.5. PRECISÃO.....	34
3.4.6. EXATIDÃO .....	35
3.4.7. LIMITE DE DETECÇÃO .....	36
3.4.8. LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO.....	37
3.4.9. ROBUSTEZ.....	37
3.5. CAPÍTULO V – DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS.....	38
3.6. CAPÍTULO VI – DAS DISPOSIÇÕES FINAIS.....	39
3.7. ANEXO I .....	39
3.8. ANEXO II .....	40
3.9. ANEXO III .....	40
3.10. GUIA.....	40
3.11. OUTRAS DÚVIDAS .....	41
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS .....	41
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	42

## 1. INTRODUÇÃO

A Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017 foi publicada no Diário Oficial da União de 25 de julho de 2017. Esta Resolução dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

Desde a sua publicação, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) recebe questionamentos dos usuários sobre esta Resolução. Com a vigência desta Resolução iniciou-se em 21 de janeiro de 2018, estão sendo divulgados os questionamentos recebidos referentes a esta resolução até 31 de dezembro de 2017 com os respectivos esclarecimentos retornados pela Anvisa. A elaboração deste documento visa uma maior divulgação destes pontos, para que sejam do conhecimento de todos os interessados no assunto.

O Guia nº 10/2017 expressa as recomendações acerca dos modelos e procedimentos de análise estatística para a avaliação da linearidade para cumprimento da RDC nº 166/2017 Este guia traz recomendações da Anvisa sobre o que se entende como a melhor maneira de cumprir a RDC. Procedimentos diferentes podem ser aceitos, desde que técnica e cientificamente embasados e que cumpram o disposto na RDC.

A expectativa, com a entrada em vigor da norma, é que sejam realizadas edições posteriores com a inclusão dos novos questionamentos que continuarão a ser recebidos.

Recomenda-se a leitura da RDC nº 166/2017, do Guia nº 10/2017 e deste Perguntas e Respostas antes do envio do seu questionamento via Anvisa Atende. Caso não encontre pergunta com igual teor, sua dúvida deverá ser enviada via Anvisa Atende para resposta e possivelmente constará nas edições posteriores.

## 2. ESCOPO

Este documento se aplica à RDC nº 166/2017 e Guia nº 10/2017.

## 3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

### 3.1. CAPÍTULO I – DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

**3.1.1 No art. 2º, § 2º: *Métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com esta Resolução, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico. Neste caso não deveria ser usada a Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012?***

A RDC nº 27/2012 se aplica aos métodos bioanalíticos e deverá ser utilizada para a validação dos métodos em matrizes biológicas, enquanto que a RDC nº 166/2017

deverá ser aplicada para os métodos analíticos empregados em insumos farmacêuticos, medicamentos e produtos biológicos em todas as suas fases de produção.

**3.1.2. Em casos que não se tratam de registro de IFA: Pode-se esperar alguma flexibilidade da Anvisa quanto às validações feitas pelo fabricante do IFA, presente no DMF (*drug master file*), frente à RDC nº 166/2017, nos casos que a validação dos mesmos métodos, feita pelo fabricante do medicamento, estejam de acordo com o guia Q2 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology do ICH?**

Não está claro a que tipo de “flexibilidade” a pergunta se refere. A RDC nº 166/2017, na interpretação da Anvisa, está alinhada com o guia Q2 do ICH que é um guia internacionalmente reconhecido, por isso, a princípio não há que se falar em “flexibilidade”.

**3.1.3. Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, volume 1, capítulo 5.5.3.1.4. “Adequação dos métodos farmacopeicos”, para adequação dos métodos farmacopeicos para os produtos não estéreis é necessário revalidar o método de adequação, se forem modificadas as condições de ensaio e/ou ocorrerem alterações no produto, que possam afetá-lo. No caso de produtos importados, em que o fabricante do medicamento já comprovou a adequabilidade do método microbiológico, é necessária a comprovação da adequabilidade da metodologia pelo importador, se o mesmo utiliza a metodologia do fabricante do medicamento já avaliada?**

Métodos microbiológicos estão excluídos do escopo da RDC nº 166/2017, de acordo com o art. 2º, § 4º, “estão excluídos desta Resolução os métodos microbiológicos, para os quais deve ser apresentada justificativa com a abordagem escolhida, baseada na Farmacopeia Brasileira ou em outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.”.

**3.1.4. O protocolo do teste de adequação deve mimetizar o teste de limite microbiano – preparação da amostra, tipo de meio de cultura e soluções tampão, número e tipo da solução de lavagens das membranas bem como as condições de incubação. Esse protocolo requer o uso de micro-organismos para o teste de recuperação microbiana. Durante a adequação, deve-se demonstrar que a escolha do método para estimativa qualitativa e/ou quantitativa dos micro-organismos viáveis é sensível, exato e confiável e que é capaz de eliminar qualquer interferência ou inibição durante a recuperação dos micro-organismos viáveis. Deve-se revalidar o método de adequação se forem modificadas as condições de ensaio e/ou ocorrerem alterações no produto que possam afetá-lo. Para os testes de análise microbiológica (Limites microbianos para Contagem total de bactérias e para Contagem total de fungos) realizados em matérias-primas ativas e em excipientes, os quais seguem os métodos gerais preconizados na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, poderia esclarecer se há necessidade de validação prévia dos métodos de análise para implementação desses testes nas análises no controle de qualidade dessas matérias-primas?**

A validação dos métodos microbiológicos e a verificação de sua adequabilidade devem ser realizadas utilizando abordagem baseada na Farmacopeia Brasileira ou outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa. A Resolução – RDC nº 37, de 6 de julho de 2009 trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. Cita-se, por exemplo,

a abordagem para verificação de métodos microbiológicos descrita na Farmacopeia Brasileira:

#### 5.5.3.1.4 Adequação dos métodos farmacopeicos

*Para adequação dos métodos farmacopeicos aos produtos não estéreis deve ser demonstrada a eliminação de qualquer propriedade antimicrobiana antes da verificação da existência de contaminação microbiana nos produtos.*

*O protocolo do teste de adequação deve mimetizar o teste de limite microbiano – preparação da amostra, tipo de meio de cultura e soluções tampão, número e tipo da solução de lavagens das membranas bem como as condições de incubação. Esse protocolo requer o uso de microorganismos para o teste de recuperação microbiana. Durante a adequação, demonstrar que a escolha do método para estimativa qualitativa e/ou quantitativa dos microorganismos viáveis é sensível, exato e confiável e que é capaz eliminar qualquer interferência ou inibição durante a recuperação dos microorganismos viáveis. Revalidar o método de adequação se forem modificadas as condições de ensaio e/ou ocorrerem alterações no produto que possam afetá-lo.*

### **3.1.5. O usuário gostaria de confirmar se os testes Limites microbianos para Contagem total de bactérias e para Contagem total de fungos podem ser considerados já validados.**

Os testes de controle microbiológico para produtos não estéreis podem ser considerados validados. Entretanto, provas adicionais podem ser necessárias para verificar que o método a ser utilizado é adequado para a finalidade pretendida. Por isso recomenda-se a leitura do capítulo 5.5.3 Ensaio Microbiológicos da Farmacopeia Brasileira e também de capítulos referentes à microbiologia disponíveis em outros compêndios reconhecidos pela Anvisa. Por exemplo, o item 5.5.3.1.1 aborda a seguinte avaliação: *Se a amostra possuir atividade antimicrobiana, essa deve ser convenientemente removida ou neutralizada. A eficácia e a ausência de toxicidade do agente inativante para os micro-organismos considerados deve ser demonstrada. Se usar substâncias tensoativas na preparação da amostra, também deve ser demonstrada a ausência de toxicidade para os micro-organismos e compatibilidade com o agente inativante, conforme descrito em Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).*

### **3.1.6. O placebo pode ser utilizado com prazo de validade vencido?**

Considerando que o prazo de validade é determinado pelo fabricante e dentro deste prazo é possível assegurar a qualidade do material, a utilização de qualquer material (reagente, placebo, etc.) fora do prazo de validade determinado pode colocar em dúvida a validade dos testes realizados.

**3.1.7. Considerando o que dispõe o art. 3º, inciso VII, da RDC nº 166/2017: *Ensaio limite: ensaios que permitem verificar se a quantidade do analito está acima ou abaixo de um nível previamente estabelecido, sem o quantificar com exatidão.* A empresa gostaria de saber o entendimento desta Agência. Os métodos para determinação de impurezas, principalmente para matérias-primas, para as quais os limites são estabelecidos por comparação de respostas (áreas, absorvâncias) entre o analito na amostra e uma solução de referência, não constando fórmula para o cálculo, podem ser validados como ensaio limite? Os métodos em questão são utilizados para fins de controle de qualidade e não estudos de estabilidade. Entende-se que para métodos utilizados em estudos de**



**estabilidade faz-se necessário a quantificação das impurezas com precisão e exatidão aceitáveis, a fim de possibilitar o acompanhamento das mesmas ao longo do estudo, o que não é o caso de análises de liberação em controle de qualidade, nas quais o objetivo é atestar a qualidade da matéria-prima/produto em relação às especificações previamente estabelecidas.**

Conforme apresentado na RDC nº 166/2017, no Anexo I, Quadro 1, o teste de impurezas poderá ser quantitativo ou ensaio limite. Os parâmetros a serem avaliados para cada tipo de método estão descritos neste quadro.

Ensaio para determinação de impurezas pelos exemplos são realizados com as técnicas analíticas de HPLC e Espectroscopia no UV-Vis, ou seja, técnicas essencialmente quantitativas, não havendo razão para que seja considerado como um ensaio limite.

Apesar de a especificação de impurezas ser um valor máximo somente, e o ideal seria sempre zero, é importante ter dados exatos e precisos mesmo no controle de qualidade e não somente durante o estudo de estabilidade. Isso se deve ao fato de que é importante para a empresa ter o conhecimento se uma determinada impureza vem aumentando e se isso poderia evidenciar alguma tendência, ou seja, é importante que a empresa tenha o conhecimento de seu produto como um todo, e “impurezas” compreende tanto impurezas oriundas de síntese como produtos de degradação, evidenciando novamente a importância de se ter dados quantitativos para monitoramento do produto lote a lote.

### **3.1.8. Referente à definição XIV, solicita-se esclarecimento adicional sobre o que seria uma matriz complexa. Por exemplo, pode-se considerar um produto com um ativo e poucos excipientes, uma matriz simples e um fitoterápico, uma matriz complexa?**

A RDC nº 166/2017 é clara ao definir uma matriz complexa como *aquela que contém um número indefinido de substâncias não monitoradas, que não podem ser obtidas sem a presença do analito*. Portanto, estão abrangidos nesse conceito, por exemplo, os IFAV (insumos farmacêuticos ativos vegetais) e quaisquer medicamentos que os contenham, ainda que em associação com substâncias isoladas.

**3.1.9. Para efeitos desta Resolução, são adotadas as definições de III - caracterização de substância química e tem-se que a caracterização de uma substância química poderá envolver vários testes conforme citado na definição XXII - substância química de referência caracterizada (SQC). Entende-se que os vários tipos de ensaios descritos na legislação foram citados para exemplificar quais tipos de testes podem ser executados, e caso houvesse necessidade de cumprimento de todos os testes mencionados haveria também a inviabilização do uso desses tipos de padrões caracterizados. Dessa forma, para critérios de caracterização estrutural, a empresa entende que poderá cumprir ao mínimo três técnicas analíticas distintas, como por exemplo: infravermelho, RMN, HPLC, tendo em vista que os testes mencionados asseguram a identidade, qualidade, pureza, teor e potência, preconizados pela legislação específica. Ao avaliar e estar ciente que estes tipos de padrões de referência caracterizados podem ser utilizados na validação de metodologias analíticas, a empresa entende que poderá utilizá-los também para as análises de liberação e estabilidade, uma vez que a entidade química já terá sido comprovada**

### através dos testes já citados. Este racional está correto?

Os padrões utilizados nas análises de rotina e em estudo de estabilidade não fazem parte do escopo da RDC nº 166/2017. A empresa deverá seguir as diretrizes da Resolução RDC nº 17, de 6 de abril de 2010 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação.

## 3.2. CAPÍTULO II – DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

### 3.2.1. Em relação aos documentos da validação, a intenção da empresa é elaborar um único documento, que contenha o protocolo e relatório, com a mesma codificação. Há algum impedimento em realizar o documento desta forma?

A RDC nº 166/2017 define relatório de validação como *documento no qual os procedimentos, registros, resultados e avaliação da validação são consolidados e sumarizados* (art. 3º). Os arts. 12 e 13 apresentam o que este documento deve conter:

*Art. 12 Os documentos de validação e da validação parcial apresentados devem descrever os procedimentos, os parâmetros analíticos, os critérios de aceitação e os resultados, com detalhamento suficiente para possibilitar sua reprodução e, quando aplicável, sua avaliação estatística.*

*Art. 13 O relatório de validação a ser protocolado, conforme resoluções de registro e pós-registro, deve conter os dados e cálculos obtidos durante a condução da validação analítica, bem como a abordagem estatística utilizada para a avaliação dos dados.*

Desde que o documento único a ser apresentado pela empresa contemple o que a RDC nº 166/2017 solicita, a empresa poderá apresentar este documento.

### 3.2.2. O art. 7º determina a realização de validação parcial para métodos compendiais e o art. 66 determina a aceitação de validações segundo a RE nº 899/2003 que tenham sido finalizadas antes da vigência da RDC nº 166/2017. Caso o centro tenha recebido pedido de análise segundo método farmacopeico e realizado a mesma antes da vigência da RDC nº 166/2017, o centro deve realizar a validação parcial ou a mesma pode não ser realizada?

Embora a RE nº 899/2003 não traga a obrigação da validação do método farmacopeico, é de responsabilidade do usuário demonstrar que o método utilizado é adequado ao produto, nas condições do laboratório. Em contrapartida, a realização da validação parcial pelo centro, nos moldes da RDC nº 166/2017, é obrigatória para todas as validações iniciadas/ finalizadas na a vigência da norma (após 21/01/2018) e as petições protocoladas a partir de 25/07/2019, tendo em vista que o art. 66 prevê a contagem de 550 dias corridos a partir de 21/01/2018 (data da vigência da norma).

### 3.2.3. Quando a especificação interna for diferente da farmacopeica, a validação deverá ser parcial ou completa?

Para uma mudança de especificação, cabe à empresa avaliar se a validação feita anteriormente (ex. a faixa de linearidade) está adequada à especificação proposta. A realização de validação parcial está limitada aos casos previstos na RDC nº 166/2017,

como, por exemplo, no caso de transferência de método entre laboratórios (art. 9º). Caso contrário, deverá ser apresentada a validação completa ou justificativa para não realização de alguns itens da validação.

**3.2.4. Para verificação de um método compendial, no caso de um teste quantitativo para impurezas, preconiza-se avaliar pelo menos: precisão, exatidão, seletividade e limite de quantificação. A empresa poderá ser questionada por não testar a linearidade? (Comentário: uma vez que a maior mudança na norma se trata de linearidade e, por isso, poderia ser considerada um teste importante).**

No caso de um método compendial, no qual a empresa esteja fazendo a validação parcial, não será necessário que a empresa avalie a linearidade, desde que as condições descritas na Farmacopeia sejam seguidas na totalidade. Destaca-se que, no caso do método de dissolução oriundos de compêndios internacionais reconhecidos pela Anvisa, deve-se confirmar se as concentrações registradas no país de origem da farmacopeia são as mesmas solicitadas no Brasil, de forma a confirmar que a faixa de linearidade do método farmacopeico cobre o produto a ser registrado no Brasil.

**3.2.5. Na validação parcial de métodos analíticos compendiais, especificamente no teste de seletividade, é necessário realizar o teste de estresse (ampla faixa de pH, de oxidação, de calor e de luz)?**

Sim, conforme seção I do capítulo IV - Dos parâmetros da validação analítica.

**3.2.6. Na validação de métodos “ensaio limite” é necessário fazer o teste de estresse na avaliação da seletividade (ampla faixa de pH, de oxidação, de calor e de luz)?**

Sim, conforme está descrito no art. 21.

**3.2.7. Há necessidade de realização de estudo de degradação forçada para métodos transferidos ou somente a seletividade é suficiente?**

Assim como disposto na resposta à pergunta 4.2.21 do documento Perguntas e Respostas referente à RDC nº 53/2015, não há impedimento legal para terceirização do estudo, assim como para qualquer etapa de desenvolvimento. Porém, é responsabilidade da empresa fabricante do medicamento obter o conhecimento e discutir acerca do produto que está sendo desenvolvido ou que faça parte do seu portfólio.

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

- 1 – Os estudos realizados pelo terceiro cumpram com a RDC nº 53/2015;
- 2 – O mesmo método de análise seja usado pelo fabricante e pelo terceiro;
- 3 – Os dados de validação do método e/ou adequação do sistema do terceiro e do fabricante demonstrem que não há grandes diferenças no tempo de retenção, na eficiência da coluna e em outros parâmetros que possam impactar a seletividade e o potencial indicativo de estabilidade do método.

O cumprimento do item 3 acima está condicionado à correta elaboração de testes de adequação do sistema. Por exemplo, para métodos em que a sensibilidade seja crítica, inclusão de soluções de verificação da relação sinal/ruído; para métodos em que a

resolução seja crítica ou que tenha como característica uma variação muito grande dos tempos de retenção, inclusão de soluções de verificação da resolução entre o ativo o produto de degradação mais próximo, ou entre dois produtos de degradação muito próximos.

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

**3.2.8. Qual a melhor maneira de classificar os testes que são métodos gerais, como básicos ou não? Como proceder para os testes que não remetem aos métodos gerais, porém, não se encaixam nas categorias de teor, impurezas ou identificação? Nesses casos precisa apresentar a validação parcial? Seguem exemplos: ensaios limite: cálcio (5.3.2.7), metais pesados (5.3.2.3), ensaios de pureza: aspecto da solução (5.2.12).**

A validação ou a verificação não é necessária para métodos compendias básicos que são rotineiramente executados (por exemplo, perda por secagem, resíduo por ignição), exceto nos casos em que haja alguma indicação de que o procedimento compendial não seja adequado para o produto a ser testado. De maneira geral, os métodos exemplificados na pergunta são considerados básicos e não é necessário enviar validação, porém o usuário deve avaliar a importância do método para o caso específico, o risco de o método apresentar problemas no uso pretendido (por exemplo, falta de seletividade em determinados produtos) e, em tais casos, deve-se enviar a validação.

**3.2.9. Solicita-se esclarecimentos com relação à definição de “Sistema de Gerenciamento da Qualidade”. Por exemplo, um grupo econômico pode possuir diferentes companhias que atendam a uma política de qualidade interna única, porém cada laboratório realiza suas atividades de qualidade de acordo com os procedimentos inerentes a cada companhia, de maneira distinta. Dessa forma, no que tange a transferência de metodologia analítica, a empresa gostaria de um maior esclarecimento com relação à condução de estudos de validação no caso de transferência de métodos: dentro de um mesmo grupo econômico a transferência sempre poderá ocorrer através de validação parcial ou avaliação da reprodutibilidade?**

Desde que a empresa comprove por meio de documentos que as empresas envolvidas na transferência do método sigam a mesma política da qualidade, o método poderá ser transferido baseado na validação parcial ou reprodutibilidade, desde que o método transferido tenha sido validado anteriormente, nos termos dos arts. 8º e 9º da RDC nº 166/2017. Para conceitos e mais informações sobre o gerenciamento da qualidade e a política da qualidade, sugere-se consultar o Título II - Gerenciamento da Qualidade na Indústria de Medicamentos: Filosofia e Elementos Essenciais da RDC nº 17/2010.

**3.2.10. Referente ao art. 9º, § 1º: A empresa entende que sendo no mesmo sistema de gerenciamento da qualidade, fica a cargo da empresa a opção de realizar somente avaliação da reprodutibilidade, não sendo necessário conduzir uma validação parcial seguindo o art 8º. Para casos de transferência de método, o art 9º seria aplicável quando os laboratórios estão sob o mesmo sistema da qualidade. Este entendimento está correto?**

O § 1º do art. 9º se aplica aos laboratórios sob o mesmo sistema da qualidade, não todo o art. 9º.

**3.2.11. Qual entendimento da Anvisa quanto aos “laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade”? Empresas terceiras que fazem validação cobertas pelo mesmo GMP (*Good Manufacture Practice*), com protocolos escritos pelo contratante e supervisionadas pelo contratante, serão consideradas sob o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade? Ou seja, serão aceitas transferências de validação por avaliação da reprodutibilidade em caso em que empresas terceiras fizeram a validação completa do método?**

Conforme art. 7º da RDC 17/2010:

Art. 7º Os elementos básicos do gerenciamento da qualidade devem ser:

I - infraestrutura apropriada ou "sistema de qualidade", englobando instalações, procedimentos, processos e recursos organizacionais; e

II - ações sistemáticas necessárias para assegurar com confiança adequada que um produto (ou serviço) cumpre seus requisitos de qualidade. A totalidade dessas ações é chamada de "garantia da qualidade".

Portanto, são consideradas empresas do mesmo sistema de gerenciamento da qualidade aquelas que estão sujeitas à mesma política de procedimentos, instalações, treinamento de pessoal e qualificação. Em geral, este conceito se aplica a empresas do mesmo grupo econômico, mas não a transferências entre terceiros.

**3.2.12. Qual a forma correta de realização da reprodutibilidade? Abordagens diferentes, se justificadas, poderão ser aceitas? No caso de abordagem de transferência de métodos por reprodutibilidade, qual é a quantidade mínima de informações esperada no relatório?**

A reprodutibilidade é um estudo de precisão entre laboratórios diferentes, conforme Seção V - Da Precisão do Capítulo IV - Dos Parâmetros da Validação Analítica da RDC nº 166/2017. O relatório de validação, conforme definição, é o “documento no qual os procedimentos, registros, resultados e avaliação da validação são consolidados e sumarizados”.

**3.2.13. No caso de laboratórios regidos pelo mesmo sistema de qualidade, utilizando as mesmas marcas de equipamentos e reagentes, mesmo sistema de ar condicionado, mesma diretoria da qualidade, mesmo prédio, porém em andares diferentes, entende-se que não há necessidade do teste de reprodutibilidade entre os mesmos. Qual o entendimento da Anvisa?**

Entende-se que a transferência dentro de uma mesma planta fabril não faz parte do escopo desta norma. No caso de um mesmo local, em tese existe a mesma Garantia da Qualidade, o mesmo pessoal (ou comunicação diária de pessoal), equipamentos qualificados da mesma forma pelas mesmas pessoas e, provavelmente, comprados do mesmo fornecedor. Isso diminui o risco de problemas associados à transferência.

Por isso, entende-se que a empresa está correta. A RDC nº 166/2017 se refere a transferências entre diferentes locais (diferentes endereços). A transferência para laboratórios diferentes dentro do mesmo endereço (por exemplo, do setor de



desenvolvimento analítico para o controle de qualidade), deve ser tratada internamente pela empresa, assegurando que o método será aplicado da mesma forma e que o devido treinamento será dado.

**3.2.14. Deseja-se implementar o teste de solventes residuais para o controle de qualidade de uma matéria-prima e desenvolver a respectiva validação de tal método. Considerando que a monografia farmacopeica desta matéria-prima não contempla o teste de solventes residuais, será utilizado o método descrito no capítulo geral da Farmacopeia Americana (USP): 467 *Residual solvents*. Tal método deverá ser validado parcialmente ou completamente?**

Na situação apresentada pela empresa, via de regra, é requerida uma validação completa (método quantitativo ou ensaio limite, conforme o caso).

**3.2.15. Uma vez que será realizada uma transferência de métodos entre duas empresas com a mesma "Política da Qualidade" (ou seja, as intenções e diretrizes globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa) pode-se realizar no Brasil somente a avaliação de reprodutibilidade?**

De acordo com o art. 9º, § 2º da RDC nº 166/2017, a empresa poderá realizar a transferência de métodos entre laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade pela avaliação da reprodutibilidade.

**3.2.16. Referente ao art. 9º, § 2º: entende-se que esse parágrafo possibilita o uso de outra abordagem (que não seja a validação parcial; por exemplo, realizar somente uma reprodutibilidade), baseada em análise de risco, mesmo em caso de transferência entre empresas que não possuem o mesmo sistema de qualidade. O entendimento está correto?**

Considerando os riscos de problemas associados à transferência, a apresentação da reprodutibilidade na RDC foi limitada apenas a empresas com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade, ou seja, aquelas que estão sujeitas à mesma política de procedimentos, instalações, treinamento de pessoal e qualificação. Porém, de acordo com o art. 9º, § 2º, para a transferência de métodos entre laboratórios, além da validação parcial, “outra abordagem poderá ser aceita, mediante justificativa e apresentação de protocolo e relatório de transferência, baseada em análise de risco e considerando a experiência prévia, o conhecimento da unidade receptora, a complexidade do produto e do método e as especificações, além de outros aspectos relevantes aplicáveis.”. A justificativa e a documentação enviada será avaliada pela Anvisa apenas no momento da análise da petição.

**3.2.17. O art. 9º, § 4º menciona que a validação do método transferido deve estar em conformidade com “normas e regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa”. O usuário entende que o guia do ICH é um regulamento referendado pela Anvisa, e por isso, mesmo que a validação do método transferido tenha sido feita conforme guia do ICH, o**

**laboratório receptor poderá realizar somente uma validação parcial ou, se aplicável, somente a reprodutibilidade. Este entendimento está correto?**

Informa-se que §4º do art. 9º da RDC nº 166/2017 prevê que uma cópia do relatório de validação original deva ser enviada à Anvisa. Considerando que o guia ICH Q2 aborda os procedimentos e conceitos gerais sobre validação analítica e não discorre exaustivamente sobre o tema\*, a informação de que uma validação foi realizada conforme o guia do ICH não é suficiente para concluir se o relatório de validação contém todas as informações necessárias para concluir que o método é adequado ao fim proposto. Como regra, o relatório da validação completa será verificado quanto à conformidade com os conceitos do guia Q2 e com a RDC nº 166/2017 (incluindo a possibilidade de justificativa para procedimentos diversos do previsto). Caso o relatório da validação completa permita concluir que o método é adequado e o procedimento de transferência adotado pela empresa também seja considerado adequado, a validação e a transferência serão aceitas.

\*Conforme introdução do guia Q2 (R1): (...)Furthermore, this text presentation serves as a collection of terms, and their definitions, and is not intended to provide direction on how to accomplish validation (...).

**3.2.18. Fabricante internacional (CCC Índia) e importador nacional (CCC Brasil) são consideradas empresas do mesmo grupo. Neste caso a validação poderá ser conduzida pelo importador por meio de avaliação de reprodutibilidade?**

A transferência poderá ser conduzida por meio da avaliação da reprodutibilidade se o fabricante internacional e o importador nacional possuírem o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade. Para conceitos e mais informações sobre o gerenciamento da qualidade e a política da qualidade, sugere-se consultar o Título II - Gerenciamento da Qualidade na Indústria de Medicamentos: Filosofia e Elementos Essenciais da RDC nº 17/2010.

**3.2.19. É aceitável que, na realização de equivalência farmacêutica com método não compendial, de acordo com a RDC nº 166/2017, a validação parcial do método seja realizada com outro lote de medicamento teste, que não o lote a ser usado na equivalência. Ou se poderia ser utilizado o medicamento referência, caso seja para registro de genérico?**

O usuário poderá realizar a validação com outro lote do medicamento teste, ou seja, será aceita validação parcial com um lote do medicamento teste diferente do utilizado no estudo de equivalência farmacêutica. A princípio, deve-se utilizar o medicamento teste para a validação parcial a ser apresentada no registro de medicamento genérico, pois a empresa patrocinadora detém o conhecimento de tal produto, inclusive quanto à seletividade do método.

**3.2.20. No caso de alteração de um fornecedor do IFA, implicará em uma revalidação de método analítico? Pode-se considerar que se houver a alteração do fornecedor do IFA, como exemplo, um insumo de origem vegetal ou uma planta seca, e não houver impactos/alterações na especificação deste insumo, a revalidação analítica deverá ser aplicável?**

Inicialmente, cabe prestar os seguintes esclarecimentos:

O art. 10 da RDC nº 166 prevê que:

*Art. 10. Uma revalidação de método analítico pode considerar as seguintes circunstâncias:*

*I.- alterações na síntese ou obtenção do IFA;*

*II.- alterações na composição do produto;*

*III.- alterações no método analítico; e*

*IV.- outras alterações que possam impactar significativamente no método validado.*

Portanto, caso o novo fornecedor do IFA (seja ele de origem vegetal ou não) utilize um processo de obtenção distinto daquele aprovado, será necessária a condução de nova validação analítica. Além disso, mesmo que os processos de obtenção não sejam distintos, a empresa deverá realizar uma análise comparativa crítica entre os insumos provenientes dos dois fornecedores, de modo a verificar a existência de quaisquer outras diferenças que possam impactar no método analítico utilizado, nos termos do inciso IV do referido artigo, ainda que não exista diferenças claras entre as respectivas especificações.

**3.2.21. Tendo em vista que existe um prazo para protocolar validação em conformidade com a RE nº 899/2003, e sabendo que nessa resolução não é mencionado a obrigatoriedade de enviar dados brutos, solicita-se esclarecimento para a seguinte situação. Para os processos que serão protocolados com validações em conformidade com RE nº 899/2003 é necessário anexar os cromatogramas (método em HPLC) de todos os parâmetros avaliados, ou deve-se anexar apenas os cromatogramas da seletividade/especificidade?**

A empresa deve sempre objetivar pela robustez regulatória de seus processos submetidos, garantindo fluidez dentro da Agência. Especificamente no que tange aos dados da seletividade/especificidade, a visualização dos cromatogramas assegura ao agente regulador que componentes da matriz e possíveis contaminantes ou moléculas semelhantes relacionadas ao produto não eluem ao mesmo tempo que o analito. Desta forma, o envio desses dados é de extrema importância, podendo a empresa adotar o caminho de antecipar-se a uma possível exigência, o que lhe garantirá uma possível celeridade em face de uma potencial exigência. Apesar de os dados brutos não serem obrigatórios pela RE 899/2003, demais dados brutos poderão ser requisitados em exigência, visando o esclarecimento de dúvidas eventuais. Ressalta-se que dados brutos não se referem somente a cromatogramas, incluindo diagramas de pureza de pico, folhas de pesagem, etc.

**3.2.22. Para a utilização do capítulo geral 611 da Farmacopeia Americana (USP) – método para determinação de álcool em determinada formulação farmacêutica, a empresa entende que a comprovação da adequabilidade do método por meio de validação parcial, conforme RE nº 899/2003 ou RDC nº 166/2017, seria satisfatória. Este entendimento está correto?**

O entendimento da empresa está correto.

**3.2.23. Atualmente, a empresa A faz parte do grupo XYZ no Brasil, portanto possui o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade, baseado em**



**diretrizes globais XYZ. Devido a um projeto de melhoria contínua, alguns métodos analíticos de produtos da empresa A foram revalidados no laboratório da empresa B (também do grupo XYZ). Desta forma os métodos necessitam ser transferidos para o laboratório da empresa A antes de serem implementados. Frente à RDC nº 166/2017 a empresa entende que, como ambos laboratórios possuem o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade, é facultativo realizar a transferência analítica por meio de um estudo de validação parcial ou avaliação da reprodutibilidade conforme art. 9º, §1º. Desta forma, a empresa entende que o método analítico pode ser considerado validado no laboratório da empresa A, desde que apresente resultados de reprodutibilidade de acordo com os critérios de aceitação em comparação com os resultados obtidos no laboratório da empresa B durante o estudo de validação do método analítico. O entendimento está correto?**

O entendimento da empresa está correto. De acordo com a RDC nº 166/2017, art. 9º, §1º, *a transferência de método entre laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade pode ser realizada por meio de um estudo de validação parcial, nos termos do art. 8º, ou pela avaliação da reprodutibilidade.* Além disso, o art. 41 da mesma RDC estabelece que *A reprodutibilidade deve ser obtida por meio da proximidade dos resultados obtidos em laboratórios diferentes. § 1º A reprodutibilidade é aplicável em estudos colaborativos ou na padronização de métodos analíticos para inclusão desses em compêndios oficiais, mediante testes estatísticos adequados. § 2º O critério de aceitação para o desvio padrão relativo deve ser justificado conforme preconizado no art. 39.*

#### **3.2.24. Como proceder no caso que os laboratórios não possuam o mesmo sistema da qualidade. Pode proceder conforme o art. 8º?**

O entendimento do usuário está correto. Quando a transferência de métodos entre os laboratórios envolvidos não possuírem o mesmo sistema da qualidade, o usuário poderá proceder de acordo com o art. 8º e seus parágrafos.

**3.2.25. A empresa C vem por meio deste confirmar se o entendimento da empresa está correto quanto ao escopo da transferência das metodologias analíticas, submissão na vigência da RDC nº 166/2017, a serem realizados de um medicamento objeto de registro de nova concentração, conforme caso exposto a seguir. Para tanto, a empresa C apresenta a seguir os nomes e responsabilidades das empresas envolvidas nas etapas de desenvolvimento, fabricação, controle de qualidade e validação dos métodos analíticos do produto acabado:**

**Nome e função:**

**AABBCC é um centro de desenvolvimento e localizado em um país A, pertencente ao grupo X/ Y.**

**DDEEFF é localizado no país B, pertencente ao grupo X/ Y e responsável pelos testes de liberação.**

**GHI um laboratório terceiro e responsável por conduzir as validações dos métodos.**

AABBCC, como centro de desenvolvimento pertencente ao grupo X/ Y, recrutou o laboratório de contrato GHI para realizar a validação completa dos métodos analíticos para um dos seus desenvolvimentos, que será realizado em 2018 de acordo com RDC nº 166/2017. A empresa GHI – juntamente com vários outros laboratórios de terceiros, todos eles listados como laboratórios de contratos autorizados no certificado GMP da AABBCC, conforme emitido pelo país A – é regularmente empregado pela AABBCC para realizar a validação de sua análise métodos, bem como outras atividades, como estudos de estabilidade. No entanto, todos os testes são feitos de acordo com as instruções dadas pela AABBCC, conforme estabelecido em um protocolo pré-aprovado, e de acordo com os Procedimentos Operacionais Padrão da AABBCC. Além disso, todas as atividades no laboratório GHI são supervisionadas e aprovadas pela AABBCC. Portanto, neste caso, a empresa opera sob o mesmo sistema de gerenciamento de qualidade que o grupo consolidado X / Y.

Posteriormente, as metodologias analíticas para DDEEFF serão transferidas (por meio da avaliação de reprodutibilidade), onde a fabricação e o controle de qualidade do medicamento ocorrerão.

A empresa gostaria de confirmar se o entendimento da empresa sobre a transferência das metodologias realizadas pelo terceiro GHI para DDEEFF é correto e suficiente.

Considerando que a documentação será protocolada na vigência da RDC nº 166/2017, a transferência de métodos entre laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade poderá ser realizada por meio da avaliação da reprodutibilidade, nos termos do art. 9º. A afirmação da empresa de que “todos os testes são feitos de acordo com as instruções dadas pela AABBCC, conforme estabelecido em um protocolo pré-aprovado, e de acordo com os Procedimentos Operacionais Padrão da AABBCC e que todas as atividades no GHI são supervisionadas e aprovadas pela AABBCC” não é suficiente para classificar o laboratório contratado como operando sob mesmo sistema de gerenciamento da qualidade. Entretanto, conforme o §2º do mesmo artigo, “Outra abordagem poderá ser aceita, mediante justificativa e apresentação de protocolo e relatório de transferência, baseada em análise de risco e considerando a experiência prévia, o conhecimento da unidade receptora, a complexidade do produto e do método e as especificações, além de outros aspectos relevantes aplicáveis”. A avaliação pela Anvisa desta outra abordagem será realizada apenas no momento da análise da petição.

**3.2.26. Nos casos de transferência de metodologias entre unidades de uma mesma empresa (desta forma com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade), pode ser realizada mediante apenas uma avaliação de reprodutibilidade conforme definido no art. 9º da RDC nº 166/17. No entanto, conforme o §4º, a documentação de transferência do método deve ser apresentada contendo a cópia do relatório de validação do método transferido, como prova de que esse foi originalmente validado em conformidade com normas e regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa. Pergunta-se: a empresa realizou a validação parcial de um método farmacopeico conforme as diretrizes da RE**

**nº 899/2003 e na vigência da mesma, desta forma pode-se realizar a validação parcial deste método na nova unidade da empresa realizando-se apenas a avaliação da reprodutibilidade conforme a RDC nº 166/2017? E desta forma apresentar na inclusão do local de controle de qualidade do medicamento, a validação parcial realizada conforme a RE nº 899/2003 no local de controle de qualidade original do produto, juntamente com a avaliação da reprodutibilidade realizada no local proposto conforme RDC nº 166/2017?**

Considerando que a RE nº 899/2003 não apresentava diretrizes acerca da validação parcial de um método analítico, neste momento, não é possível inferir se a validação parcial realizada anteriormente e a avaliação da reprodutibilidade nos termos da RDC nº 166/2017 será suficiente para a transferência do método analítico entre dois laboratórios sob o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade. Dessa forma, a situação ideal para uma transferência de método, neste momento, seria a realização de nova validação parcial pela matriz a fim de atender ao disposto na RDC nº 166/2017 e então, a realização da transferência do método farmacopeico apresentando este relatório de validação parcial no laboratório que irá transferir o método e a avaliação da reprodutibilidade entre os dois laboratórios sob o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade.

No entanto, numa justificada impossibilidade de refazer a validação parcial da matriz, a validação parcial deve cumprir os requisitos da RE nº 899/2003 bem como todas as orientações estabelecidas em compêndios reconhecidos pela Anvisa relacionadas aos requisitos mínimos para a verificação de métodos compendiais para que então, a transferência do método farmacopeico seja realizada por meio da apresentação do relatório de validação parcial no laboratório que irá transferir o método bem como a avaliação da reprodutibilidade entre os dois laboratórios sob o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade.

**3.2.27. Com a efetivação da RDC nº 73/2016 e com a efetivação da RDC nº 166/2017, algumas ações referentes a realização de estudos de equivalência e perfil de dissolução (RDC nº 31/2010) utilizando método compendial precisarão de revisão.**

**De acordo com o art. 7º da RDC nº 166/2017, os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial e de acordo com o capítulo 4.3.3 do PATE da RDC nº 73/2016, No caso de utilização de método farmacopeico, abordar a avaliação sobre a adequabilidade do método para o produto de interesse. A empresa gostaria de saber se a adequação a compêndio oficial deve ser realizada para estudos de perfil de dissolução que utilizam método farmacopeico (em Centro de Equivalência) para cumprimento de atividades de pós-registro ou registro mesmo nos casos que o método registrado da empresa seja um método interno, porém, se realiza perfil de dissolução com o método farmacopeico para cumprimento dos requerimentos da RDC nº 31/2010. Ambos os artigos são antagônicos a RDC nº 31/2010 que, em seu art. 14 e 11, determina que as atividades de**

### **validação parcial devem ser realizadas somente para método transferido do Patrocinador para o Centro (método interno).**

Informa-se que a RDC nº 166/2017 em seu art. 70 revogou o parágrafo único do art. 11 e o anexo I da Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010.

Na RDC nº 31/2010, em seu art. 14, tem-se que *na ausência de método de dissolução descrito em compêndio oficial, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa, é de responsabilidade do Patrocinador do Estudo o relatório de desenvolvimento e validação do método de dissolução que deve ser realizado conforme preconizado em guias nacionais e internacionais e conter dados que demonstrem que o método é discriminativo.*

Por isso, com a efetivação da RDC nº 73/2016 para os casos de métodos descritos em compêndio oficial, a empresa deverá apresentar a validação parcial do método e a validação total no caso de métodos de desenvolvimento interno.

### **3.2.28. No caso em que o método farmacopeico não apresentar o parâmetro para adequação do sistema, a empresa poderá definir a verificação do sistema e os respectivos critérios de aceitação. O usuário considera que este procedimento não descaracteriza o método farmacopeico. Qual é o parecer da Anvisa sobre a questão?**

Os parâmetros de adequação fazem parte do ciclo de desenvolvimento dos métodos de forma a selecionar os parâmetros críticos e assegurar a confiabilidade dos dados. Por isso, a inclusão de critérios de adequação do sistema não descaracteriza o método como farmacopeico. Porém, a mudança de critérios já existentes ou a exclusão deles deve ser devidamente justificada e podem descaracterizar o método como farmacopeico.

### **3.2.29. Quando o limite proposto pelo fornecedor para solventes residuais é menor que o limite da farmacopeia, deve-se fazer a validação parcial ou completa?**

A validação parcial poderá ser realizada, desde que o intervalo obtido esteja de acordo com a especificação proposta.

### **3.2.30. Em relação à “abordagem estatística”, a empresa deve apresentar no relatório de validação a tratativa adotada por meio conclusão discursiva no transcorrer do documento a ser protocolado para esta Agência, ou a apresentação de todos os cálculos estatísticos realizados para a obtenção dos resultados?**

A empresa deve seguir a definição da RDC nº 166/2017 para relatório. Provavelmente os cálculos serão realizados utilizando *softwares*, por isso os dados obtidos e utilizados para a realização dos cálculos e a sua respectiva tratativa são esperados no relatório, com exceção de cálculos estatísticos comuns, como média, variância, desvio padrão, teste t, etc.

### **3.2.31. Tomando como base o art. 9º da RDC nº 166/2017 e seus § 1º e 2º, de acordo com a interpretação/entendimento da empresa, no caso de**

transferência de metodologia do fabricante do produto acabado (Índia) para o importador (responsável pela liberação dos lotes no Brasil), o importador pode proceder ao estudo de validação parcial (realizando os testes de precisão, exatidão e seletividade) ou realizar a avaliação de reprodutibilidade ou realizar uma análise de risco considerando sua experiência prévia, seu conhecimento da unidade receptora, a complexidade do produto, o método e as especificações. Sendo assim, o entendimento apresentado pela empresa está correto?

Primeiramente, de acordo com os arts. 8º e 9º da RDC nº 166/2017, para a validação parcial de método para impurezas ou para ensaios limites outros testes serão requeridos; a reprodutibilidade poderá ser o único parâmetro a ser avaliado para a transferência do método entre laboratórios com o mesmo gerenciamento da qualidade. Outra abordagem poderá ser aceita, mediante justificativa e apresentação do protocolo e relatório de transferência (art. 9º, §2º). A aceitação dependerá do atendimento das particularidades descritas na RDC nº 166/2017 para cada situação.

### **3.3. CAPÍTULO III – DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA**

#### **3.3.1. Deve-se realizar a validação de métodos para excipientes que não possuem validação farmacopeica. Como proceder com a validação, quando não existir uma substância química de referência farmacopeica (SQF)?**

Assim como já era previsto na RE nº 899/2003, neste caso a empresa precisará utilizar um padrão caracterizado, já que a princípio não haverá padrão farmacopeico. A RDC nº 166/2017 prevê que: *art. 14. Na validação de métodos analíticos, deverá ser utilizada Substância Química de Referência Farmacopeica (SQF) oficializada pela Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou por outros compêndios oficialmente reconhecidos pela Anvisa.*

*§ 1º. Será admitido o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes.*

#### **3.3.2. A validação do método analítico deve ser realizada com substância química de referência farmacopeica (SQF) ou substância química de referência caracterizada. O usuário possui no laboratório um produto composto por fosfato de sódio bibásico heptaidratado e fosfato de sódio monobásico monoidratado, para os quais os métodos farmacopeicos são titulométricos e não existem SQF. A empresa pode contratar um laboratório acreditado para caracterizar estas substâncias? Quais ensaios o laboratório deve realizar para a caracterização das mesmas?**

A empresa pode contratar um laboratório para a caracterização de substâncias de referência, a qual deverá ser realizada de acordo com os arts. 14 e 15 da RDC nº 166/2017. O laboratório/ empresa deve definir os testes para a caracterização, a qual será avaliada pela Anvisa no momento da análise da petição.



**3.3.3. A empresa utiliza padrões farmacopeicos e na inexistência destes utiliza padrões primários não farmacopeicos que se enquadram na categoria SQC. Além da caracterização realizada pelo fornecedor, a empresa também deverá realizar a caracterização? Caso não tenha que realizar a caracterização, há necessidade de guardar amostra de retenção?**

Se o relatório de caracterização proveniente do fornecedor foi completo, não é necessário repetir os testes.

As amostras dos padrões devem estar disponíveis mediante solicitação, porém, não há necessidade de que sejam amostras do mesmo lote (retenção).

**3.3.4. No art. 14, § 2º está previsto que as amostras de SQC utilizadas para validação poderão ser requeridas para análise fiscal, por exemplo, ficando claro que as empresas devem manter amostras de retenção das SQC. A empresa gostaria de esclarecer qual deve ser o período de guarda das amostras de retenção das SQC em nossos estoques, considerando o fim das análises de validação para as quais foram utilizadas.**

As amostras de SQC deverão ser armazenadas durante seus respectivos prazos de validade determinados pela empresa.

**3.3.5. A empresa gostaria de saber se no caso da utilização da substância química de referência caracterizada (SQC) todos os lotes da mesma deverão ser caracterizados individualmente.**

Na situação apresentada pela empresa, via de regra, a caracterização será apresentada para todos os lotes.

**3.3.6. A substância química de trabalho (SQT) deve ser padronizada a partir de uma substância química de referência farmacopeica. Para esta padronização o usuário deve realizar todos os ensaios preconizados na farmacopeia para esta substância ou apenas o ensaio de doseamento é suficiente?**

De acordo com o art. 18 da RDC nº 166/2017, não é admitida a utilização de substância química de trabalho (SQT) para fins de validação de método analítico. No caso da caracterização da substância química de referência, a empresa/usuário deverá seguir o disposto no Capítulo III: Das substâncias químicas de referência da RDC nº 166/2017.

**3.3.7. Pode ser utilizada IFA ou SQR em estudo de validação por potenciometria?**

De acordo com a RDC nº 166/2017, art. 14, a empresa poderá utilizar substância química farmacopeica (SQF) ou substância química caracterizada (SQC) para a validação de um método potenciométrico. O art. 15 da RDC nº 166/2017 prevê as informações a serem apresentadas no relatório de caracterização.

**3.3.8. As propriedades físico-químicas realizadas devem ser similares às apresentadas na farmacopeia (quando houver)? Caso não haja disponível**

**na farmacopeia quais são as propriedades físico-químicas que obrigatoriamente devem ser apresentadas? A documentação do fabricante é considerada uma fonte válida para o desenho do estudo?**

É atribuição do usuário definir quais propriedades físico-químicas devem ser avaliadas e apresentadas com a finalidade de demonstrar, de forma inequívoca, a identidade e pureza da substância química. Por isso, em geral, o estudo de controle de qualidade apresentado em uma monografia farmacopeica não é suficiente para a caracterização da molécula. A documentação do fabricante pode ser considerada uma fonte válida para o desenho do estudo (requer uma avaliação crítica pelo usuário) e as provas apresentadas na caracterização devem ter sido realizadas com o lote de substância química empregado na validação.

**3.3.9. Entende-se como perfil de impurezas a obtenção da pureza (%) do material sendo possível a porcentagem obtida por porcentagem área ou quantificação contra padrão? Ou contempla-se neste artigo a aplicação de um estudo completo de perfil de impurezas por degradação forçada conforme descrito na RDC nº 53/2015? Dados da documentação do fabricante são considerados uma fonte válida de informação?**

O perfil de impurezas contempla qualquer contaminante presente na substância química, sejam estes voláteis ou fixos, orgânicos ou inorgânicos. Os dados da documentação do fabricante são considerados uma fonte válida de informação (requer uma avaliação crítica pelo usuário). A comprovação da pureza da substância química geralmente vai além da demonstração de pureza por normalização de área, pois este procedimento se aplica somente às substâncias relacionadas. A demonstração da pureza deve considerar todas as impurezas possíveis, inclusive impurezas orgânicas não relacionadas (ex. solventes residuais, resíduos de reagentes de síntese e outros contaminantes) e impurezas inorgânicas (íons inorgânicos contaminantes, água, metais pesados, outras impurezas elementares, etc.).

**3.3.10. O laudo deve apresentar a validade do composto. A validade apresentada deve ser a validade fornecida pelo fabricante do produto? Ou contempla-se neste item um estudo de estabilidade completo conforme RDC nº 45/2012?**

A validade é determinada pelo fabricante do produto, de acordo com os estudos de estabilidade realizados. O usuário deve se atentar para a faixa de especificação para uma substância química de referência.

**3.3.11. Quanto tempo a empresa deverá permanecer com a retenção do SQC? O lote deverá permanecer armazenado, mesmo que vencido? A quantidade do SQC a ser retido deve corresponder a apenas uma análise de caracterização ou ao dobro da quantidade necessária para a caracterização?**

As amostras de SQC devem ser mantidas até o prazo de validade. Após vencido há a possibilidade de descarte com a devida rastreabilidade. Deve ser suficiente para duas caracterizações.

**3.3.12. Referente à determinação do teor de produtos para os quais a empresa não possui o padrão farmacopeico para a validação: segundo o posicionamento da Anvisa não seria aceito o teor por porcentagem área, e a empresa deveria ter o método validado (entende-se que com padrão farmacopeico) para determinar o teor e assim excluir ainda água, solventes e outras impurezas. Uma vez que a empresa fizer as análises de água, solventes, sais e outras impurezas, não poderia ainda assim ser aceito o teor somente por porcentagem área? Pois em casos sem padrão farmacopeico no mercado, não há como fazer as quantificações ou caracterização.**

A quantificação do ativo por exclusão (isto é, a inferência do teor pela subtração de todas as impurezas possíveis) requer a caracterização e avaliação de todas as substâncias químicas que possam estar presentes no composto, isto é: impurezas relacionadas (de síntese e degradação) e não relacionadas (inorgânicas, orgânicas não voláteis e orgânicas). A quantificação somente por porcentagem área é suficiente porque ela não considera outras impurezas não detectadas pelo método (ex. impurezas que coeluem, que não são detectadas ou que não são eluídas pelo método cromatográfico utilizado). Assim, caso a empresa opte por apresentar um resultado de teor baseado em técnica que não compara a quantidade de analito por comparação com padrão de concentração conhecida, a caracterização a ser feita envolve avaliação de todas as impurezas possíveis (avaliação teórica seguida de procedimento experimental) para concluir sem dúvida pela potência e pureza da substância química a ser utilizada como SQR.

**3.3.13. Referente ao art. 15, item XI. Cuidados de manipulação e conservação: devem ser mantidas as informações enviadas pelo fabricante? São necessários estudos de toxicidade específicos?**

É atribuição do usuário definir estes cuidados de manipulação e conservação, com base, por exemplo, em um MSDS (*material safety data sheet*) do fabricante. Se o usuário julgar necessário, poderão ser conduzidos estudos de toxicidade específicos.

**3.3.14. Referente às técnicas apresentadas no art. 15 (substância de referência) todas devem obrigatoriamente ser realizadas para todos os compostos?**

É atribuição do usuário definir quais técnicas devem ser adotadas com a finalidade de demonstrar, de forma inequívoca, a identidade e pureza da substância química. As técnicas descritas no art. 15 são somente exemplos, e não configuram uma lista exaustiva.

**3.3.15. Uma vez que nem todas as técnicas são aplicáveis a todos os compostos, será aceito apenas o uso de algumas técnicas, ou demais técnicas necessárias, de tal maneira que ainda garantam a identidade inequívoca do composto? Como por exemplo: se for realizado DSC não há a necessidade de ponto de fusão? Ou se forem realizadas as técnicas de**



### **espectrometria de massas e RMN de próton e carbono, ainda será necessária a técnica de análise elementar?**

Espera-se que a empresa tenha um racional considerando a molécula, método, etc., pois cada técnica adotada deverá adicionar significado à análise. Reconhece-se que nem todas as técnicas listadas serão aplicáveis ou necessárias em todos os casos. Conforme descrito anteriormente, trata-se de uma lista exemplificativa e não exaustiva.

### **3.3.16. Considerando que se trata de um centro analítico, deve-se exigir toda a documentação referente à caracterização de uma substância antes de iniciar uma validação (em uma equivalência, por exemplo), ou pode-se trabalhar com as informações mínimas necessárias (identificação, teor, validade, etc.) ficando sob responsabilidade do patrocinador o envio de toda documentação no momento de submissão do estudo à Anvisa?**

Entende-se que os dados relacionados à caracterização das substâncias química de referência façam parte do estudo de equivalência farmacêutica bem como de qualquer outro estudo conduzido pelo centro analítico. Dessa maneira, tais informações são passíveis de avaliação e aceitação pelo centro analítico antes do início da validação analítica / desenvolvimento das análises. Sendo assim, é fundamental que tal documentação seja disponibilizada ao centro analítico antes do início das análises.

### **3.3.17. Os métodos analíticos utilizados na determinação do teor devem ser validados ou uma adequação já é suficiente?**

É atribuição do usuário definir a necessidade da validação ou da adequação do método utilizado na caracterização, e apresentar justificativa para a sua decisão, a qual será avaliada apenas no momento da análise da petição.

### **3.3.18. Considerando que a substância química a ser caracterizada trata-se de um solvente residual, como o etanol, a empresa entende que as análises pertinentes à sua caracterização são: ressonância magnética nuclear de hidrogênio, ressonância magnética nuclear de carbono, cromatografia gasosa com detector de espectrometria de massas, infravermelho e pureza cromatográfica, por cromatografia gasosa com detector por ionização de chama. Pelas técnicas mencionadas, elucidada a estrutura química, a empresa entende que é seguro adotar o teor da substância informado no certificado de análises (CoA) do reagente fabricante. A empresa gostaria de saber se o entendimento de que essas análises são suficientes para comprovar a caracterização dessa classe de substâncias (solventes), bem como a adoção como valor verdadeiro do teor informado pelo fabricante no CoA está correta.**

As provas necessárias para a caracterização de cada analito dependem da sua natureza e da sua aplicação na validação. A suficiência e adequabilidade dos testes, bem como das suas especificações, será avaliada no momento da análise da petição.

### **3.3.19. Referente ao art. 14, § 1º: de acordo com a interpretação/entendimento da empresa, para fins de validação analítica, a empresa deve**

**necessariamente utilizar substâncias químicas de referência farmacopeicas (SQF), preferencialmente oficializadas pela Farmacopeia Brasileira ou por outros compêndios oficialmente reconhecidos pela Anvisa OU também pode utilizar substâncias químicas de referência caracterizadas (SQC) submetendo junto à documentação de validação o relatório de caracterização da substância mesmo quando estas estão disponíveis nos compêndios oficiais. O entendimento apresentado pela empresa está correto?**

O entendimento da empresa está correto. De acordo com a RDC nº 166/2017, art. 14, a empresa poderá utilizar substância química farmacopeica (SQF) ou substância química caracterizada (SQC) para a validação, e, para produtos biológicos de acordo com o art. 17, um material/padrão de referência em substituição ao termo substância química nas definições de SQR, SQF e SQC. Será aceito o uso de SQC mesmo no caso de existir SQF disponível no mercado. Nos termos da RDC nº 166/2017, desde que a caracterização atenda o disposto no capítulo III, a SQC poderá ser utilizada para qualquer validação analítica requerida pela Anvisa. A empresa deverá seguir o disposto na RDC nº 166/2017 para a caracterização da substância a ser empregada.

Para produtos biológicos, deverá ser utilizado Material/Padrão de Referência Farmacopeico oficializado pela Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou por outros compêndios oficialmente reconhecidos pela Anvisa. No caso da utilização de um material ou padrão de referência caracterizado, mesmo quando da existência de um Material/Padrão de Referência Farmacopeico, a empresa deverá embasar e justificar tal escolha. Nestes casos, além de toda a caracterização extensiva, realizada por métodos estabelecidos e do estado da arte apropriados, o material/padrão de referência caracterizado deverá ser calibrado e rastreável ao padrão farmacopeico / oficial. A escolha da abordagem e dos ensaios utilizados para a caracterização de um material/padrão de referência caracterizado deverá ser justificada.

### **3.3.20. Considerando que o texto não fornece maiores informações sobre o tema, o usuário solicita esclarecimento em que circunstâncias será admitido o uso da SQC.**

De acordo com o art. 14 e seus parágrafos, para a validação de métodos analíticos nos termos da RDC nº 166/2017, deverá preferencialmente ser utilizada substância química de referência farmacopeica (SQF) e também, será admitido o uso de substância química de referência caracterizada (SQC), mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes.

### **3.3.21. Padrões de impurezas: para impurezas como metais, solventes orgânicos e íons, será necessário padrão caracterizado? Não será aceito SQT?**

**Metais (As, Cd, Pb, Hg, etc)**

**Solventes orgânicos (acetona, etanol, isopropanol, etc)**

**Íons (SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>, PO<sub>4</sub><sup>-3</sup>, Cl<sup>-</sup>, etc)**

A RDC nº 166/2017 prevê a utilização de SQF ou SQC acompanhada do relatório de caracterização. Para fins de validação do método analítico, não é admitida a utilização de SQT (art. 18 da RDC nº 166/2017).

### **3.3.22. Na caracterização de padrões, para os quais não há disponível padrão farmacopeico, serão aceitos padrões ISO 17034 ou outros? Se sim, a empresa pode utilizar a pureza estabelecida pelo fabricante e complementar as etapas de identificação inequívoca?**

A norma ABNT NBR ISO 17034 trata dos requisitos gerais para competência de produtores de materiais de referência. No caso da ausência do padrão farmacopeico, e adoção de abordagem alternativa, esta será avaliada no momento da análise da petição. Considerando a definição da RDC nº 166/2017, *III – caracterização de substância química: é o conjunto de ensaios que garante inequivocamente a autenticidade e qualidade da substância, no que se refere a sua identidade, pureza, teor e potência, (...)*. Portanto, o estabelecimento da pureza é parte da caracterização química da substância.

### **3.3.23. Será aceito o dado de porcentagem área complementado com a investigação de solventes, compostos inorgânicos e água?**

Não, uma vez que os compostos orgânicos que não são o ativo nem impurezas relacionadas devem ser contemplados. Para caracterização do padrão, é necessária uma investigação de todas as impurezas possíveis. Métodos cromatográficos para avaliação por normalização de área são capazes de detectar apenas impurezas relacionadas (isto é, impurezas cuja estrutura química seja semelhante à do analito). Outras impurezas orgânicas não voláteis e não relacionadas podem estar presentes e a caracterização envolve a investigação deste tipo de impurezas também. Esta investigação é conforme o caso, já que as impurezas presentes dependem do composto e da sua forma de obtenção – citam-se, como exemplos deste tipo de impurezas: histamina em gentamicina e outros aminoglicosídeos, dimetilamina em amoxicilina, etc. Portanto, de maneira geral a caracterização envolverá mais testes que aqueles realizados no controle de qualidade, como teor, impurezas relacionadas, solventes residuais e água.

Acrescenta-se também que a caracterização envolve um conjunto de testes para identificação estrutural do composto (por exemplo, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear, etc.), e não somente testes para determinação de seu teor.

## **3.4. CAPÍTULO IV – DOS PARÂMETROS DA VALIDAÇÃO ANALÍTICA**

### **3.4.1. SELETIVIDADE**

#### **3.4.1.1. No art. 19, § 4º, diz-se que pode ser necessária a combinação de dois ou mais métodos analíticos de identificação. Em quais situações este parágrafo se aplicaria? Quais exemplos e métodos analíticos poderiam ser aplicados?**

A utilização de métodos ortogonais complementares para fins de identificação será necessária quando não for possível demonstrar um nível de seletividade satisfatório para o método originalmente proposto, quando utilizado isoladamente. Assim, por exemplo, se um método de identificação por CCD aplicado ao controle da qualidade de

um insumo vegetal não se mostrar discriminativo em relação a materiais de natureza distinta da amostra de interesse (por exemplo, provenientes de outras espécies), deve-se incluir, nas análises de controle da qualidade desse material, outros testes de identificação, como, por exemplo, os testes de identificação botânica. Quando utilizados em conjunto, esses testes devem ser capazes de assegurar o nível adequado de discriminação.

**3.4.1.2. A empresa gostaria de um esclarecimento em relação à necessidade de aplicação de substâncias estruturalmente semelhantes na validação do teste de identificação. Pode considerar que quando a validação for realizada por HPLC, por exemplo, a degradação que pode produzir esses compostos seria suficiente? Caso não seja, isso geraria muita morosidade na rotina de validação, além dos altos custos, visto que, na maioria das vezes seria preciso adquirir essas substâncias no mercado (pois nem sempre estarão presentes no portfólio da empresa). Entende-se que para substâncias que podem converter-se uma na outra é necessário ter uma atenção especial, mas normalmente essas substâncias já possuem testes específicos para tal confirmação. Além disso, a empresa gostaria de esclarecer que os testes de identificação nem sempre são seletivos individualmente, por isso, para cada IFA são requeridos vários testes complementares, para que se chegue à conclusão final da estrutura da molécula. Exemplo: teste de cloreto: todas as moléculas que contenham cloreto apresentarão resultado positivo (sendo elas moléculas semelhantes ou não). Entende-se também que esses testes múltiplos devem ser aplicados às matérias primas, uma vez que confirmado a identidade da mesma, apenas o teste de degradação seria suficiente para confirmação da matéria prima em questão no produto final.**

O entendimento da empresa está correto e alinhado com o §3º, art. 21 da RDC nº 166/2017. Os testes de identificação devem ser seletivos frente às impurezas possivelmente presentes no analito (de síntese e degradação). Também é necessário que o teste ou conjunto de testes seja seletivo frente a outros compostos que podem ser usados para adulteração do analito.

**3.4.1.3. Há necessidade de realizar o teste de degradação forçada para métodos de dissolução?**

De acordo com o art. 21, § 2º, inciso II da RDC nº 166/2017, os métodos de desempenho ficam isentos de demonstrar a ausência de interferência de produtos de degradação.

**3.4.1.4. Considera-se que, a partir da validação/verificação de um método analítico cromatográfico, cujo parâmetro seletividade seja avaliado em conformidade com a legislação específica vigente, se o método for seletivo, conseqüentemente o pico do insumo farmacêutico ativo apresentará pureza cromatográfica e pureza de pico sempre que for realizada uma análise na rotina do laboratório, seguindo exatamente os parâmetros validados. Dessa forma, entende-se que, uma vez comprovada a pureza do pico do ativo na validação/verificação do método analítico proposto ou em um estudo de degradação forçada realizado conforme a RDC nº 53/2015 e após verificar que os resultados são satisfatórios, o método passe a ser comprovadamente seletivo, garantindo resultados confiáveis e verdadeiros para as análises de controle de qualidade e estudos de**

**estabilidade e fotoestabilidade que não necessitem realizar avaliações rotineiras de pureza cromatográfica e pureza de pico. A empresa está correta em seu entendimento?**

Como regra, não há necessidade de se avaliar rotineiramente a pureza dos picos, se esta avaliação foi devidamente realizada na validação do método em questão. Portanto, o entendimento da empresa está correto: se o método teve sua seletividade (incluindo pureza cromatográfica) devidamente comprovada frente a todas as impurezas, componentes da matriz e produtos de degradação, então a princípio a verificação de pureza cromatográfica não precisa ser novamente realizada durante a rotina de utilização deste mesmo método.

**3.4.1.5. A empresa solicita um esclarecimento sobre a necessidade de realização de estudo de degradação forçada para atender o parâmetro de seletividade em validações parciais de metodologias farmacopeicas de acordo com a RDC nº 166/2017. Existe necessidade de degradação forçada para métodos compendiais?**

De acordo com os arts. 7º e 8º da RDC nº 166/2017, o parâmetro seletividade é um dos parâmetros previstos para validação parcial para métodos compendiais. Ainda, de acordo com o art. 21, §1º da RDC nº 166/2017, para demonstrar seletividade frente aos produtos de degradação, é necessário expor a amostra às condições de degradação. Portanto, como regra é necessário verificar a seletividade (inclusive com exposição às condições de degradação) para métodos compendiais, especialmente, por não necessariamente serem indicativos de estabilidade e das peculiaridades da rota de síntese e da formulação do produto.

**3.4.1.6. Existe necessidade de degradação forçada para métodos de patrocinadores?**

Se por “métodos de patrocinadores”, o usuário se referir a métodos de desenvolvimento interno, aplica-se o mesmo racional da resposta anterior, com base no art. 21, §1º.

**3.4.1.7. Caso o patrocinador apresente estudo de degradação em sua validação total, o Centro fica isento da sua realização?**

Assim como disposto na resposta à pergunta 4.2.21 do documento Perguntas e Respostas referente à RDC nº 53/2015, e na pergunta 3.2.7 deste documento, não há impedimento legal para terceirização do estudo, assim como para qualquer etapa de desenvolvimento.

Lembra-se, que, além do estudo de degradação e a validação conduzida pelo patrocinador, deverá ser demonstrada a correta transferência da metodologia analítica.

**3.4.1.8. A empresa possui uma análise conduzida por titulação manual, com uso de indicador, para obter o conteúdo de bicarbonato de sódio nas amostras de cefalotina sódica tamponada estéril matéria-prima e cefalotina sódica tamponada estéril pó injetável produto acabado. A matéria-prima e produto acabado são compostos por cefalotina sódica e bicarbonato de sódio (agente tamponante). Com relação à validação de método, de acordo com a RDC nº 166/2017, parâmetro de seletividade, é necessário conduzir o estressamento das amostras visto que a técnica não é conduzida por método cromatográfico?**



Ainda em relação ao parâmetro de seletividade, mesmo método e teste, de acordo com a RDC nº 166/2017, a empresa deve garantir que o método seja capaz de medir exatamente o composto, que nesse caso é o bicarbonato de sódio, na presença dos componentes da matriz, que é a cefalotina sódica. Pergunta-se: para conduzir as análises da validação de método poderia utilizar uma amostra do fabricante de cefalotina sódica, sem o agente tamponante, para reproduzir o componente da matriz? Ressalta-se que para o bicarbonato de sódio não resta dúvida sobre a necessidade de uso de um padrão de referência ou substância caracterizada.

Em relação ao primeiro questionamento, de acordo com o art. 21 da RDC nº 166/2017, *Para métodos quantitativos e ensaios limites, a seletividade deve ser demonstrada por meio da comprovação de que a resposta analítica se deve exclusivamente ao analito, sem interferência do diluente, da matriz, de impurezas ou de produtos de degradação.*

(...)

§2º - *Ficam isentos da demonstração descrita no §1º os seguintes casos:*

(...)

III – *métodos não cromatográficos*

Cabe ao usuário definir a estratégia a ser adotada para demonstrar a especificidade do método.

Em relação ao segundo questionamento, cabe ao usuário estabelecer e comprovar que a matriz que está sendo utilizada na validação se aplica ao método que está sendo validado.

#### **3.4.1.9. Seletividade para cromatografia de troca iônica: a cromatografia de troca iônica pode ser considerada como isenta para demonstração de interferência de produtos de degradação?**

**Justificativa - Esta técnica faz a troca de íons em solução com o polímero da coluna cromatográfica, e não identifica a molécula e seus subprodutos de degradação e sim os íons da reação, que mesmo na presença de subprodutos, podem ser os mesmos.**

A técnica de cromatografia de troca iônica, por si só, não garante que não haverá interferência de possíveis produtos de degradação (se existirem substâncias ou íons com cargas líquidas semelhantes, estas poderão coeluir), e a seletividade do método dependerá, também, do detector utilizado. Assim, permanece a necessidade de demonstração da seletividade, nos termos da RDC nº 166/2017.

**3.4.1.10. A RDC nº 166/2017 estabelece no seu art. 21: *Para métodos quantitativos e ensaios limite, a seletividade deve ser demonstrada por meio da comprovação de que a resposta analítica se deve exclusivamente ao analito, sem interferência do diluente, da matriz, de impurezas ou de produtos de degradação. §1º Para demonstrar ausência de interferência de produtos de degradação, é necessário expor a amostra a condições de degradação em ampla faixa de pH, de oxidação, de calor e de luz. §2º Ficam isentos da demonstração descrita no §1º os seguintes casos: [I] produtos para os quais já foi demonstrada adequação à resolução que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos, [II] métodos de desempenho e [III] métodos não cromatográficos. Diante do cenário supracitado pergunta-se: qual é a***

### **legislação que regulamenta a execução do teste de degradação do ativo para que este seja realizado de acordo com as diretrizes da Anvisa?**

Informa-se que cabe à empresa definir as condições específicas para degradação de forma a assegurar a seletividade do método, nos termos da RDC nº 166/2017.

Informa-se ainda que a Resolução a que se refere o inciso I do trecho citado pela empresa se refere à Resolução RDC nº 53/2015.

#### **3.4.1.11. O que são considerados métodos de desempenho?**

Métodos de desempenho são aqueles destinados, como o próprio nome sugere, à avaliação do desempenho de uma formulação, como por exemplo, dissolução e permeação *in vitro*. O termo se remete aos *performance tests/methods*, descritos nos capítulos gerais da Farmacopeia Americana (USP) e da Europeia (EP), bem como no guia Q2 do ICH.

#### **3.4.2. LINEARIDADE**

##### **3.4.2.1. A linearidade deve ser realizada com soluções de SQR e em triplicata, mas seriam triplicata das soluções, ou triplicata das injeções de cada solução?**

De acordo com o art. 25, parágrafo único, da RDC nº 166/2017, *as soluções utilizadas para avaliação da linearidade devem ser preparadas de maneira independente, podendo ser utilizadas soluções diluídas de uma mesma solução mãe da SQR*. Dessa forma, três injeções do mesmo frasco não são consideradas medidas independentes. Para consultar o entendimento da Anvisa sobre o preparo das soluções para a avaliação da linearidade, recomenda-se a leitura do Guia nº 10/2017, disponível no link: <http://portal.Anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/%281%29Guia+10+v1+Tratamento+estatístico+validação+analítica.pdf/85b0e965-d72f-4b7c-bd2e-17de13af1976>.

##### **3.4.2.2. Quais justificativas serão aceitas para o preparo de soluções diluídas separadamente a partir de uma mesma solução estoque? Segue algumas justificativas: 1) Preço/ Disponibilidade do SQR? 2) Disponibilidade do SQR (como restrição no controle, restrição no fornecimento, problemas de importação)? 3) Níveis de concentrações que não torna possível a pesagem? Neste caso, é possível mesclar este preparo, sendo alguns pontos da curva diluído e outros pesados?**

Não foi compreendido o que seria “mesclar este preparo”. De acordo com o parágrafo único da RDC nº 166/2017, deve-se preparar 3 soluções estoque (SEA, SEB, SEC), e destas preparar três soluções de trabalho (STA, STB, STC), e, a partir de cada solução de trabalho, preparar as diluições. Ex. 80% STA, 80%STB, 80%STC; 90% STA, 90% STB, 90% STC; 100% STA, 100% STB, 100% STC; 110% STA, 110% STB, 110% STC; 120% STA, 120% STB, 120%STC; outra abordagem seria o preparo de uma única solução estoque e desta preparar três soluções de trabalho. Fica a critério da empresa definir o número de injeções para cada uma destas soluções. Sobre a justificativa, a depender do caso e desde que haja evidência/comprovação de tal indisponibilidade, as justificativas apresentadas poderão ser aceitas.

##### **3.4.2.3. O que é compulsório constar no relatório de validação e dados brutos de uma metodologia?**

Recomenda-se consulta prévia ao Guia nº 10, versão 1, de 30 de agosto de 2017, intitulado Guia para tratamento estatístico da validação analítica, e disponível por meio do [link: http://portal.Anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/%281%29Guia+10+v1+Tratamento+estatistico+validacao+analitica.pdf/85b0e965-d72f-4b7c-bd2e-17de13af1976](http://portal.Anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/%281%29Guia+10+v1+Tratamento+estatistico+validacao+analitica.pdf/85b0e965-d72f-4b7c-bd2e-17de13af1976), especialmente a seção F, disponível na página 13.

#### **3.4.2.4. Para a avaliação da linearidade, a empresa entende que deve preparar 5 concentrações, e cada uma delas em triplicata, porém quanto a injeção das amostras, pode realizar uma única vez no HPLC?**

O número de injeções fica a critério da empresa. Para verificar sobre o preparo de “no mínimo 5 (cinco) concentrações diferentes da SQR para as soluções preparadas em, no mínimo, triplicata.”, sugere-se a leitura do Guia nº 10/2017, disponível no link: [link: http://portal.Anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/%281%29Guia+10+v1+Tratamento+estatistico+validacao+analitica.pdf/85b0e965-d72f-4b7c-bd2e-17de13af1976](http://portal.Anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/%281%29Guia+10+v1+Tratamento+estatistico+validacao+analitica.pdf/85b0e965-d72f-4b7c-bd2e-17de13af1976).

#### **3.4.2.5. Situação: o usuário preparou a linearidade a partir de três soluções mãe de SQR (3 pesagens). Cada solução mãe gerou uma série de diluições. Dentro da mesma série de diluições, algumas soluções foram originadas de soluções mais concentradas da série e não da solução mãe que originou a série (ex. solução 50% originada da diluição da solução 100%). Pergunta: A execução da linearidade conforme a situação descrita acima atende as diretrizes da Anvisa ou todas as diluições da mesma série devem ser originadas diretamente da solução mãe correspondente?**

A situação descrita atende à RDC nº 166/2017, uma vez que a independência do ponto é obtida na pesagem da solução-mãe.

### **3.4.3. EFEITO MATRIZ**

#### **3.4.3.1. Em relação à construção da curva analítica, no art. 29 fica claro que se deve preparar a curva de calibração com a amostra fortificada com SQR do analito. Neste parágrafo, entende-se que esta curva ficará com um nível de concentração maior que a curva da linearidade, pois será contaminada com SQR e amostra. Porém, no parágrafo único informa que a curva deve ser construída da mesma forma que na linearidade para os mesmos níveis de concentração. A curva do efeito matriz será com exatamente os mesmos níveis de concentração ou níveis maiores (fortificada)? Se o entendimento é o que está descrito no art. 29, o usuário sugere que o parágrafo único seja revogado ou mais bem descrito para que não haja dupla interpretação.**

As concentrações das soluções preparadas para construção da curva de calibração a partir da amostra fortificada não necessariamente são maiores do que as concentrações das soluções correspondentes preparadas com o padrão do analito em solvente, pois é possível ajustar as quantidades de padrão adicionadas, mantendo-se uma quantidade fixa da amostra, para que a concentração final teórica corresponda àquela da solução de padrão em solvente. Por exemplo, no caso de impurezas, a fortificação dependerá da quantidade de tal impureza já presente na amostra. Além disso, o parágrafo único do art. 29 orienta, apenas, que as abordagens utilizadas na construção das duas curvas sejam equivalentes, envolvendo os mesmos níveis de concentração e o mesmo número de pontos. Porém, não há obrigatoriedade de que o preparo dessas soluções seja feito com as mesmas quantidades do padrão. Por fim, cabe ressaltar que, se necessário,



abordagens distintas daquelas previstas em norma poderão ser utilizadas, desde que justificadas. Recomenda-se ainda a leitura do Guia nº 10/2017 para tratamento estatístico de validação analítica, disponível no portal da Anvisa, para maiores orientações.

**3.4.3.2. Referente ao capítulo IV, seção III: do efeito matriz. Conforme Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de medicamentos, 1ª Edição/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011, forma farmacêutica é definida como: *Forma farmacêutica: estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.* Visto que a empresa é responsável pela fabricação e comercialização de produtos com composição conhecida e forma farmacêutica definida, é considerado não aplicável a realização do teste de efeito matriz para esse caso uma vez que a RDC nº 166/2017, define claramente o efeito matriz (capítulo IV na seção III). Desta forma, considerando o acima exposto, a empresa solicita confirmação da não aplicabilidade do teste de efeito matriz.**

A avaliação do efeito matriz é aplicável a todos os insumos e produtos acabados que contenham matrizes complexas, a exemplo das drogas vegetais e seus derivados e dos fitoterápicos. Estes últimos contém um número indefinido de substâncias não monitoradas provenientes do IFAV, sendo inviável a obtenção de sua matriz sem a presença do analito apenas, sendo, portanto, abrangidos pelo conceito de matriz complexa presente na RDC nº 166/2017. Portanto, é clara a necessidade de avaliação do efeito matriz para esses produtos, assim como para quaisquer outros que se enquadrem no conceito supracitado.

**3.4.3.3. A RDC nº 166/2017 possibilita que seja feito o estudo do efeito matriz baseado na comparação entre os coeficientes angulares das curvas da linearidade com a presença da matriz e sem a presença da matriz. Este estudo tem como objetivo provar o paralelismo entre as curvas (estatisticamente), ou seja, que ambas funcionam da mesma forma (são iguais), em comportamento linear. Isso leva a entender que quando duas curvas são paralelas, não existe efeito químico da matriz com o analito de interesse que possa interferir na resposta analítica do mesmo de forma a suprimi-la ou aumenta-la. A resposta do analito sempre vai ser a mesma com ou sem a matriz. Habitualmente, em uma validação na qual existe o efeito matriz, utiliza-se o método por adição de padrão. Logo no parâmetro da precisão, avalia-se: a amostra (solução teste), o ponto mais baixo da curva (matrizado), o ponto central da curva (matrizado) e o ponto mais alto da curva (matrizado). Todos esses pontos são quantificados frente a uma solução padrão no nível da especificação do analito também matrizada, o teor experimental então seria utilizado para provar a precisão e exatidão (recuperação) nesses pontos. Por outro lado, em uma validação na qual não exista o efeito matriz, utiliza-se o método sem adição de padrão à matriz, neste caso, considera-se o analito de interesse somente em solvente. Dessa forma, nos parâmetros precisão e exatidão, avaliam-se: a**

amostra (solução teste), o ponto mais baixo da curva sem a presença da matriz, o ponto central da curva sem a presença da matriz e o ponto mais alto da curva também sem a presença da matriz. Todos esses pontos são quantificados frente a uma solução padrão (não matrizada) no nível da especificação do analito, o teor experimental então seria utilizado para provar a precisão e exatidão (recuperação) nesses pontos. Ambos os modos de avaliar os parâmetros, mimetizam uma liberação, seja esta considerando o efeito matriz ou não.

No art. 37, § 1º, tem-se que *no caso de impurezas conhecidas ausentes ou presentes em concentração menor que o limite da especificação na amostra, esta deve ser fortificada com concentrações conhecidas do padrão de impurezas*. Esta passagem leva a entender que mesmo não existindo o efeito matriz é necessário fortificar a amostra com o padrão. Contudo, se provado estatisticamente que não existe efeito matriz, o método estaria isento de trabalhar com fortificação de matriz, podendo apenas trabalhar com o padrão em solvente pois estaria provado que tanto a curva matrizada quanto a não matrizada são equivalentes.

Esse racional se aplica para a quantificação de solventes residuais em matéria-prima ou formação de impurezas voláteis durante a síntese do IFA. Contudo, pela definição da RDC nº 166/2017, o efeito matriz seria aplicável para matrizes complexas, as quais não se conhece totalmente os constituintes da matriz, que se aplicaria principalmente para produtos naturais e fluidos biológicos. Isso leva a entender que existe exclusão da interação intermolecular entre analito (solvente residual, impurezas de síntese) e a matriz quando esta não é complexa, o que não se trata da realidade, pois esta interação pode existir sendo complexa ou não. A partir do exposto, a empresa gostaria de saber se mesmo provando que o efeito matriz é ausente, existiria necessidade de se trabalhar com fortificação de matriz nos parâmetros da precisão e exatidão (recuperação) durante estas validações.

A avaliação do efeito matriz é obrigatória nos casos de matriz complexa. Para a avaliação da precisão e da exatidão, art. 37 e art. 45, respectivamente, as abordagens listadas para a avaliação destes parâmetros visa a abranger todas as possibilidades para as suas análises, devendo o usuário definir a abordagem mais adequada para cada caso específico.

Em geral, não é necessário realizar a avaliação do efeito matriz para amostras não complexas, quando se pode obter os demais componentes sem a presença do analito, pois, nesse caso, quaisquer eventuais interferências podem ser detectadas comparando as respostas obtidas para a amostra sem analito com aquelas obtidas para a amostra + analito, durante a avaliação da seletividade.

Quanto à avaliação da precisão, como a norma prevê a avaliação desse parâmetro a partir de soluções da amostra, e não dos padrões, seria necessária a adição do padrão de impureza à amostra, conforme descrito, apenas para se alcançar as concentrações desejadas do analito, e não necessariamente para avaliação do efeito da matriz. Esclarece-se que essa é a abordagem prevista, mas outras abordagens podem ser justificadas, conforme parágrafo único do art. 1º da norma.

**3.4.3.4. Conforme o art. 28 da Seção III, o item de Efeito Matriz se aplica a matrizes complexas. Para quais classes deve-se classificar como matriz complexa?**

A RDC nº 166/2017 define matriz complexa como *aquela que contém um número indefinido de substâncias não monitoradas, que não podem ser obtidas sem a presença do analito*. Estão abrangidos nesse conceito, por exemplo, os IFAV e quaisquer medicamentos que os contenham, ainda que em associação com substâncias isoladas.

**3.4.3.5. Considerando os arts. 31 e 38, A determinação da repetibilidade deve obedecer aos seguintes critérios, como deve ser conduzido o teste de precisão em casos de dissolução? A empresa entende que em casos de perfil de dissolução, a curva de calibração deve ser mais abrangente e define o ponto mais baixo da curva como LQ (podendo ter um sinal ruído bem maior que 10). Nos casos que contemplam LQ, sugere-se a realização da análise de precisão com nove determinações (baixa, média e alta). Neste caso, estes pontos são LQ (baixo), Q + 5% (médio), e Q + 5% + 15% (alto). Entende-se que a precisão deve ser realizada com a amostra na sua forma íntegra (comprimido, cápsula, etc), no caso de dissolução não temos esta possibilidade de realizar a análise na concentração baixa e alta como a amostra na sua forma íntegra. Há as seguintes possibilidades:**

**1) Realizar esta análise nestes pontos com a diluição do ponto médio para o LQ e para o ponto alto, a dopagem da diluição até este ponto. 2) Utilizando o placebo dopado com ativo para os 3 níveis, neste caso, elimina-se o fator de abertura do comprimido. 3) A RDC indica a alternativa da realização da precisão em 6 níveis de concentração no ponto médio. Qual seria a alternativa para a precisão e precisão intermediária no caso de dissolução, que contemplam LQ na linearidade?**

Para o perfil de dissolução, os pontos são LQ (baixo), Q + 5% (médio), e Q + 5% + 20% (alto), sendo aceitas as duas opções, conforme descrito na norma (6 vezes em 100% ou 3 vezes baixo, médio e alto).

No caso da dissolução, para a repetibilidade, deverão ser avaliadas 6 réplicas a 100% (cem por cento) da concentração do teste individualmente preparadas (opção 3). Ainda, a empresa poderá adotar o critério de precisão na condição baixa média e alta desde que utilize uma amostra simulada.

#### **3.4.4. FAIXA DE TRABALHO**

**3.4.4.1. Segundo a Farmacopeia Americana (USP), o teste de dissolução para comprimidos de liberação retardada de diclofenaco de sódio possui como especificação os limites de até 10% para etapa ácida e no mínimo 75% para etapa básica. Conforme a RDC nº 166/2017, o intervalo deve contemplar de -20% da menor concentração esperada a +20% da maior concentração esperada para o perfil de dissolução. Desta forma, é correto afirmar que o limite de -20% será aplicado na etapa básica (mínimo 75%) e +20% ao valor da etapa ácida (máximo 10% de liberação do fármaco)? E qual seria o limite máximo para a etapa básica?**

Caso as condições analíticas sejam iguais entre as condições ácida e alcalina (inclusive a concentração de trabalho e o diluente no momento da injeção/leitura da amostra), o limite de -20% deve ser aplicado para a menor concentração do perfil de dissolução na condição ácida e o limite de +20% deve ser aplicado para a maior concentração do perfil de dissolução na condição alcalina. Já se as condições analíticas forem diferentes, os limites de -20% e +20% devem ser aplicados para cada condição analítica. Quando o limite de -20% da menor concentração resultar em valor de dissolução menor ou igual

a zero, recomenda-se que a linearidade seja demonstrada a partir do limite (inferior) de quantificação do método, que deve ser menor que o limite de liberação no meio ácido.

**3.4.4.2. Para o teste de dissolução, art. 32, III, da RDC n° 166/2017, o limite inferior refere-se a 20% como valor absoluto, ou seja, menor concentração esperada menos 20% (por exemplo, caso a menor concentração encontrada no perfil de dissolução seja 25%, a faixa de trabalho seria 25% - 20% = 5% como limite inferior) ou seria 20% do valor referente a menor concentração esperada (por exemplo, se a menor concentração encontrada for 25%, a faixa de trabalho seria 25% menos 20% de 25% = 25% - (20% x 25%) = 25% - 5% = 20%)? Caso a resposta seja a primeira opção, como proceder nos casos em que a menor concentração esperada (encontrada no perfil de dissolução) for 20% ou menos, resultado possível quando se trata de perfil de dissolução?**

Neste caso, para o exemplo apresentado, o intervalo seria de 10% a 120%, e caso o limite inferior não seja possível de ser testado, seria a partir do limite de quantificação. Como regra geral, para o perfil de dissolução, todos os pontos do perfil devem estar dentro do intervalo validado.

### **3.4.5. PRECISÃO**

**3.4.5.1. O art. 37 preconiza a fortificação da matriz com substância de referência. Além disso, no seu §2º o texto refere-se ao termo “amostra” por ativo acrescido à matriz. Porém, no §1º deste mesmo artigo, o texto refere-se à fortificação da amostra, que inclui em sua definição o termo “insumo farmacêutico”. Portanto, a utilização de matriz fortificada com concentrações conhecidas do SQR de impurezas, para o caso descrito no §1º, está em conformidade com o entendimento da Anvisa?**

Sim.

**3.4.5.2. No teste de precisão para substâncias relacionadas, é necessário contaminar as amostras com as impurezas a 100% da especificação? Ou é possível avaliar a precisão (DPR) das impurezas já existentes na amostra, caso as mesmas estejam presentes em concentrações abaixo de 100%, mas dentro da amplitude de linearidade e exatidão do método? Se for necessário contaminar as amostras mesmo estas já contendo uma certa quantidade de impurezas, é necessário contaminá-las com uma concentração que somada à já existente totalize 100% da especificação? Ou basta apenas adicionar as impurezas na concentração de 100% da especificação, desde que a concentração final não saia da amplitude de linearidade e exatidão?**

De acordo com o art. 37, §1º, para impurezas conhecidas ausentes ou presentes em concentração menor do que o limite de especificação na amostra, esta deve ser fortificada com concentrações conhecidas do padrão de impurezas.

Assim, as amostras deverão ser contaminadas de forma que se totalize 100% da especificação.

### 3.4.6. EXATIDÃO

#### 3.4.6.1. Em relação às situações abaixo:

- 1) O preparo das amostras de exatidão será realizado partindo de três soluções mães correspondentes as concentrações de baixa, média e alta e retirando-se alíquotas para o preparo em triplicata de cada nível.
- 2) O preparo das amostras de exatidão será realizado partindo de uma única solução mãe e retirando-se alíquotas correspondente as concentrações de baixa, média e alta para o preparo em triplicata de cada nível.
- 3) O preparo das amostras de exatidão será realizado pesando-se massa de ativo em triplicata correspondente as concentrações de baixa, média e alta em triplicata de cada nível.

Qual seria a forma correta para o preparo da exatidão?

A forma correta é a apresentada na opção 3.

**3.4.6.2. De acordo com o art. 45, para a determinação da exatidão, deve ser utilizada a abordagem mais adequada, de acordo com o método analítico em estudo. No inciso I referente à abordagem do teste para IFA, de acordo com a norma deve-se: a) aplicar o método proposto utilizando substância de pureza conhecida (SQR); b) comparar os resultados obtidos com aqueles resultantes de um segundo método validado, cuja exatidão tenha sido estabelecida; ou c) no caso de matriz complexa, realizar análise pelo método de adição de SQR no qual quantidades conhecidas de SQR são acrescentadas à amostra. A empresa gostaria de um esclarecimento referente à alínea b, no que diz respeito aos novos produtos para os quais os métodos estão sendo desenvolvidos pela primeira vez e não possuem um comparador anteriormente utilizado/aprovado e conseqüentemente não foram realizadas exatidões.**

No art. 45 são apresentadas opções que o usuário poderá utilizar para determinar a exatidão do método. A empresa deve avaliar e escolher a opção mais adequada, conforme o caso, se a, b ou c para determinar a exatidão do método. Dessa forma, no caso citado, as opções são apenas as alíneas a ou c.

**3.4.6.6. Se a empresa possui comprovação experimental que durante a execução da seletividade com degradação forçada, não se observa aumento ou diminuição do elemento em análise, é cabível justificativa não utilizar a matriz na seção VI “Exatidão”, art. 45, II (produto terminado), a) para produto terminado? Pois conforme art. 1º, parágrafo único. O não atendimento a qualquer critério disposto nesta resolução deve ser tecnicamente justificado e será objeto de análise pela Anvisa.**

A avaliação da exatidão (art. 42. A exatidão de um método analítico deve ser obtida por meio do grau de concordância entre os resultados individuais do método em estudo em relação a um valor aceito como verdadeiro) visa verificar a recuperação, por isso, faz-se necessário a matriz. Para os medicamentos, nos quais existe uma matriz na qual se localiza o analito (“placebo”), a realização de exatidão sem o placebo contaminado a princípio não é aceita devido à possibilidade de interferência desta matriz no resultado, seja de forma direta (coeluição, por exemplo) ou indireta (dificultar a dissolução do composto, por exemplo). Por isso, embora esteja prevista a possibilidade de justificativa,



neste caso somente os resultados de seletividade não seria justificativa suficiente para isentar a realização da exatidão conforme descrito na norma.

**3.4.6.3. Referente ao art. 45, inciso II: A empresa gostaria de solicitar esclarecimento sobre esse item, pois entende que deve preparar uma matriz com todos os componentes da formulação e adicionar a quantidade de SQR na matriz, seguindo as concentrações baixa, média e alta. Este entendimento está correto?**

O entendimento está correto.

**3.4.6.4. Referente ao art. 45, III, a, para impurezas ou produtos de degradação conhecidos: ao invés da amostra tal qual, a amostra pode ser preparada com a adição de padrão à matriz, uma vez que a definição de amostra inclui o termo “insumo farmacêutico”?**

Sim.

**3.4.6.5. Referente ao art. 45, III, c, para impurezas desconhecidas: é aceita a abordagem, semelhante à precisão, na qual utiliza-se a resposta do ativo acrescido à matriz?**

Sim.

**3.4.6.6. Referente ao art. 45, incisos I, II e III, alínea b: Significa que um segundo método, já validado, deva ter seus resultados de exatidão comparados com os resultados de exatidão do método em validação? Se sim, como dois métodos diferentes podem ter seus resultados comparados sendo que seus propósitos são diferentes? Ou significa que a exatidão, por exemplo, de uma impureza A tem que ser verificada por dois métodos diferentes (implicando que ambos os métodos são capazes de identifica-la)?**

A comparação dos resultados não seria possível caso os métodos tenham propósitos diferentes. A exatidão não tem, necessariamente, que ser verificada por dois métodos diferentes, já que esta é uma das abordagens previstas para exatidão. Poderia ser usado, por exemplo, um método já validado (cuja exatidão já é conhecida) para impureza A com resultados comparados com um método em validação (cuja exatidão está sendo testada) para esta mesma impureza.

**3.4.6.7. A empresa entende que pode calcular a recuperação da exatidão utilizando um padrão e o cálculo do método, uma vez que a linearidade já tenha sido avaliada e aprovada. Como avaliação do parâmetro, pode-se apresentar apenas o desvio padrão e recuperação da amostra?**

Não, pois, para a avaliação da recuperação, é necessário utilizar matriz e uma SQR. As repostas esperadas são as determinações individuais, o DPR e a recuperação da amostra.

### **3.4.7. LIMITE DE DETECÇÃO**

Não foram recebidos questionamentos sobre este tópico da RDC nº 166/2017.

### 3.4.8. LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

**3.4.8.1. A empresa entende que para métodos de impureza e teor de produto acabado o limite de quantificação pode ser realizado com base no limite de notificação, conforme a dose máxima diária do produto (0,05% ou 0,1%). O entendimento da empresa está correto?**

Quando requerida a determinação do limite de quantificação (LQ) de acordo com o Quadro 1 do Anexo I da RDC nº 166/2017, a empresa deverá apresentar a precisão e exatidão para o LQ, o qual (art. 56) *deve ser coerente com o limite de especificação da impureza*. E de acordo com o parágrafo único desse artigo, *o limite de quantificação deve ser menor ou igual ao limite de notificação*.

**3.4.8.2. Para métodos de dissolução, segundo o capítulo 1092 da Farmacopeia Americana (USP), a interferência máxima permitida é de 2,0%. O limite de quantificação para esses casos, como critério da empresa, seria baseado na quantificação da razão sinal/ruído de uma concentração de 1,0%, o que corresponderia a 50% do valor de interferência permitido. Conforme o art. 60 da mesma norma, deverão ser testadas precisão e exatidão nas concentrações correspondentes ao limite de quantificação, ficando para métodos de impurezas e teor, 0,05% ou 0,1% conforme dose máxima diária, e para métodos de dissolução 1,0%. O entendimento da empresa está correto?**

Primeiramente, cabe à empresa determinar qual a concentração que melhor satisfaça a faixa de análise do método, ou seja, o limite de quantificação deve ser estabelecido pelo sinal/ruído e ser menor do que o ponto inicial de um perfil de dissolução. A questão quanto ao limite de notificação não é aplicável para métodos de desempenho.

**3.4.8.3. Desde a publicação da RDC nº 166/2017, a empresa está adaptando seus métodos e planilhas de ensaio para atender as novas exigências no que tange a validação de métodos analíticos. Contudo, em relação ao art. 60 que diz *Devem ser testadas precisão e exatidão nas concentrações correspondentes ao limite de quantificação*, não fica claro se devem ser testados os parâmetros apenas de repetibilidade ou se deve ser realizado juntamente o estudo de precisão intermediária.**

A avaliação do parâmetro precisão engloba a avaliação da repetibilidade e da precisão intermediária, portanto, ambos devem ser testados para o nível do LQ.

**3.4.8.4. O teste de precisão neste caso (3.4.8.3) poderá ser realizado com placebo contaminado?**

Conforme o art. 33 da RDC nº 166/2017, a precisão deve ser avaliada com amostra.

### 3.4.9. ROBUSTEZ

**3.4.9.1. Foi observado que no anexo I (*Quadro 1. Parâmetros a serem considerados na validação analítica*) o parâmetro robustez não é listado como parâmetro avaliado, porém no anexo III (*Tabela 1. Condições para a avaliação da robustez do método*) lista todas as condições para a avaliação do mesmo. O parâmetro de robustez foi realmente excluído do quadro 1?**

De acordo com a RDC nº 166/2017, a robustez é um parâmetro tipicamente realizado no desenvolvimento do método analítico (...) (art. 61) e a avaliação dos parâmetros descritos na Tabela 1 do anexo III deve ser contemplada no relatório de validação (art. 65). Portanto, enquanto no anexo I são listados os parâmetros que podem ou não ter sua avaliação necessária de acordo com a finalidade do método, a avaliação do parâmetro robustez é necessária para todas as validações e, portanto, deve ser parte integrante do relatório a ser apresentado nas petições.

**3.4.9.2. O termo os mesmos critérios utilizados para a exatidão (art. 62) refere-se apenas aos critérios de recuperação utilizados para exatidão ou inclui a avaliação do desvio padrão relativo (DPR)? Pois, assim, seria necessária a preparação de, no mínimo, 3 amostras em cada condição testada (o que demandaria alto tempo e custo). Ao mencionar o termo o impacto das variações propostas nos resultados obtidos deverá ser avaliado com os mesmos critérios utilizados para a exatidão entende-se que a recuperação das variações propostas deve estar dentro da faixa de recuperação determinada para a exatidão. Dessa forma, entende-se que os resultados obtidos sob condições de variação devem apresentar frente a condição original do método recuperação da seguinte forma:**

$$\text{Recuperação \%} = \frac{\text{Resultado condição sob variação}}{\text{Resultado na condição original}} \times 100$$

Considerando-se esta forma de avaliação, questiona-se: a avaliação precisa, necessariamente, ser realizada com a matriz contaminada com padrão ou a abordagem do preparo com a própria amostra (insumo farmacêutico, produto terminado ou produto intermediário) é aceita?

Caso seja autorizada a utilização da própria amostra no ensaio de robustez e esta presente, na condição original, resultado fora da faixa de critério de aceitação para recuperação na exatidão, o ensaio seria reprovado? Ou seria avaliada a recuperação percentual da relação entre o resultado da condição alterada e o resultado da condição normal?

Este termo se refere a todos os critérios, recuperação e DPR, quando possível de ser medido. A avaliação poderá ser realizada com amostra; no entanto, o teor do analito na amostra (não padronizado) poderá levar à conclusão pela não robustez do método. A princípio, deve ser avaliada a recuperação entre a condição alterada e a normal. Porém, caso seja detectado que o resultado da recuperação na condição original esteja fora da especificação, será necessário investigar a exatidão do método, podendo resultar em sua reprovação.

### **3.5. CAPÍTULO V – DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS**

**3.5.1. É possível fazer os estudos de perfil de dissolução (PD), equivalência farmacêutica (EF), validação parcial e desenvolvimento/validação analítica, com base na RE nº 899/2003 até 25/01/2019? Neste caso, é de responsabilidade do cliente protocolar antes da data 25/01/2019, com registro de acordo na proposta?**

Todas as validações iniciadas/ finalizadas após a vigência da norma (21/01/2018) devem ser realizadas conforme a RDC nº 166/2017, tendo em vista que o art. 71 prevê o início da vigência em 180 dias corridos a partir de 25/07/2017 (data de sua publicação).



Desde que sejam observadas as condições descritas nos parágrafos 1º, 2º e 3º do art. 66 (Cap. V), a empresa deve protocolar as petições nesta Anvisa até dia 25/07/2019, tendo em vista que o art. 71 prevê a contagem de 550 dias corridos a partir de 21/01/2018 (data da vigência da norma).

### **3.5.2. É possível fazer os estudos de PD e EF sem realizar validação parcial de método compendial, sendo de responsabilidade do cliente protocolar antes da data 25/07/2019, com registro de acordo na proposta?**

Embora a RE nº 899/2003 não traga a obrigação da validação do método farmacopeico, é de responsabilidade do usuário demonstrar que o método utilizado é adequado ao produto, nas condições do laboratório. A realização da validação parcial pelo centro, nos moldes da RDC nº 166/2017, é obrigatória para todas as validações iniciadas/finalizadas após a vigência da norma (21/01/2018) e as petições protocoladas a partir de 25/07/2019, tendo em vista que o art. 66 prevê a contagem de 550 dias corridos a partir de 21/01/2018 (data da vigência da norma).

### **3.5.3. O usuário entende que a partir de 21/01/2018, qualquer nova validação (seja em consequência de um novo registro ou pós registro) deve ser conduzida conforme RDC nº 166/2017 e, que se não houver motivação para uma nova validação, pode-se permanecer com a validação que atenda à RE nº 899/2003. Ou seja, não há prazo para adequação. Ou a empresa precisa adequar a validação usada internamente de acordo com os requisitos da norma RDC nº 166/2017? Em caso afirmativo, ou seja, caso a empresa tenha que adequar as validações atuais conforme os requisitos da RDC nº 166/2017, esta adequação seria por peticionamento de pós registro?**

As validações finalizadas antes da vigência da RDC (21/01/2018) não precisam ser realizadas novamente apenas para adequação à RDC nº 166/2017, porém qualquer validação que suporte petição de registro ou pós-registro protocolada a partir de 25/07/2019 deve estar de acordo com esta RDC (prazos do art. 66). Ressalta-se que, em petições pós-registro, como não é necessário reenviar validações já enviadas anteriormente, não seria o caso de se realizar nova validação se esta já foi realizada e apresentada à Anvisa na vigência da RE nº 899/2003.

Ademais, não há necessidade de peticionamento pós-registro exclusivo para adequação a esta norma, pois a mudança em protocolo de validação não gera mudança pós-registro, somente a mudança de método analítico, e a princípio não há motivo para mudança de método analítico para adequação à RDC nº 166/2017.

## **3.6. CAPÍTULO VI – DAS DISPOSIÇÕES FINAIS**

### **3.6.1. Conforme art. 71 a RDC estará vigente em 180 dias. O usuário pode utilizá-la antes da vigência? Os estudos serão aceitos?**

Esta resolução entrou em vigor 180 (cento e oitenta) dias corridos contados a partir da data de sua publicação (25/07/2017). Portanto, a partir desta informação, a RDC nº 166/2017 está vigente desde o dia 21 de janeiro de 2018, data a partir da qual se aplicarão as disposições transitórias.

## **3.7. ANEXO I**

### **3.7.1. Os parâmetros listados no Quadro I do Anexo I são obrigatórios?**

De acordo com o art. 6º da RDC nº 166/2017, os *parâmetros típicos a serem considerados para a validação dependem do ensaio a ser realizado e estão dispostos no Quadro I do anexo I*. Dessa forma, espera-se que tais parâmetros sejam avaliados. Porém, de acordo com a RDC nº 166/2017, art. 1º, parágrafo único, *O não atendimento a qualquer critério disposto nesta Resolução deve ser tecnicamente justificado e será objeto de análise pela Anvisa*. Tal justificativa será avaliada pela Anvisa no momento da análise da petição, podendo ser aceita ou não.

### **3.7.2. Os demais parâmetros descritos na RDC nº 166/2017 são obrigatórios? A Anvisa aceita justificativas quando não apresentados?**

Caso os demais parâmetros sejam os outros que não a robustez, de acordo com o art. 61, *a robustez é um parâmetro tipicamente realizado no desenvolvimento do método analítico que indica a sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações das condições analíticas, e a avaliação dos parâmetros descritos na Tabela 1 do anexo III deve ser contemplada no relatório de validação* (art. 65). Portanto, enquanto no anexo I são listados os parâmetros que podem ou não ter sua avaliação necessária de acordo com a finalidade do método, a avaliação do parâmetro robustez é necessária para todas as validações. De acordo com a RDC nº 166/2017, art. 1º, parágrafo único, *O não atendimento a qualquer critério disposto nesta Resolução deve ser tecnicamente justificado e será objeto de análise pela Anvisa*. Tal justificativa será avaliada pela Anvisa no momento da análise da petição, podendo ser aceita ou não.

### **3.7.3. No caso de um método semi-quantitativo quais são os parâmetros da validação que devem ser feitos?**

Orienta-se a consulta ao quadro 1 do Anexo I da RDC nº 166/2017, primeira e quarta colunas.

## **3.8. ANEXO II**

### **3.8.1. Foi verificado que no Anexo II está faltando a descrição do título da "Fórmula 2". O usuário solicita avaliação e se possível, retificação.**

As duas primeiras opções de fórmula descritas no Anexo II da RDC nº 166/2017 se aplicam quando a determinação da exatidão (art. 46): 1) é realizada aplicando o método proposto utilizando substância de pureza conhecida (SQR) ou a partir de um método anteriormente validado (1ª opção de fórmula) ou 2) é realizada pelo método de adição de quantidades conhecidas de SQR à amostra (2ª opção de fórmula). De fato, conforme observado pelo usuário, está faltando a descrição da fórmula 2 (limite de detecção, art. 53), devido a perda da formatação deste anexo no momento da publicação da norma em DOU, que implicou na exclusão do título "fórmula 2". Informa-se que o Anexo II foi republicado em DOU nº 156, de 15/08/2017, página 44 da Seção 1, por ter saído no DOU nº 141, de 25/07/2017, seção 1, página 87, com incorreção no original.

## **3.9. ANEXO III**

Não foram recebidos questionamentos sobre este tópico da RDC nº 166/2017.

## **3.10. GUIA Nº 10/2017**

### **3.10.1. Conforme Guia para tratamento estatístico da validação analítica, nº 10, versão 1, item IV. Avaliação estatística da linearidade, condições**

*iniciais: ... existe a necessidade de que as amostras sejam preparadas de maneira independente, isto é, a partir de diferentes pesagens da SQR. No contexto da linearidade, quando não for viável o preparo de amostras independentes desde o início do procedimento (isto é, desde a pesagem), poderá ser aceito o preparo de soluções diluídas separadamente a partir de uma solução estoque...*

O preparo da linearidade deve ser realizado partindo de uma única solução mãe e retirando-se alíquotas correspondentes a cada nível de concentração em triplicata do preparo ou o preparo da linearidade deve ser realizado pesando-se massa de ativo correspondente a cada nível de concentração, conforme preconiza no guia de tratamento estatístico da validação analítica, Guia nº 10/2017 – versão 1?

O usuário gostaria de um melhor esclarecimento quanto a preparo da linearidade visto a divergência de entendimento entre o parágrafo único da RDC nº 166/2017 e o guia de tratamento estatístico.

Não há divergência. De acordo com o parágrafo único da RDC nº 166/2017, deve-se preparar 3 soluções estoque (SEA, SEB, SEC), e destas preparar três soluções de trabalho (STA, STB, STC), e, a partir de cada solução de trabalho, preparar as diluições. Ex. 80% STA, 80%STB, 80%STC; 90% STA, 90% STB, 90% STC; 100% STA, 100% STB, 100% STC; 110% STA, 110% STB, 110% STC; 120% STA, 120% STB, 120% STC. Fica a critério da empresa definir o número de injeções para cada uma destas soluções.

Conforme descrito no Guia nº 10/2017, quando não for viável o preparo de amostras independentes desde o início do procedimento (isto é, desde a pesagem), poderá ser aceito o preparo de soluções diluídas separadamente a partir de uma mesma solução estoque, sendo esta preparada a partir da pesagem da SQR.

O Guia nº 10/2017 também alerta que a injeção ou análise repetida da mesma solução não é adequada para aplicação dos modelos estatísticos.

**3.10.2. No Guia nº 10/2017 para tratamento estatístico da validação analítica, é citado que para avaliar se os dados da linearidade são homocedásticos ou não, é recomendado aplicar o teste de Cochran. Como o guia é uma recomendação, pode-se utilizar para essa avaliação o Teste F – duas amostras para variâncias?**

O entendimento está correto.

### **3.11. OUTRAS DÚVIDAS**

**3.11.1. Gostaria de saber se há plano para realizar tradução para inglês da RDC nº 166/2017 de validação de métodos analíticos.**

No momento, não há intenção em disponibilizar versão da norma RDC nº 166/2017 em inglês.

## **4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS**

[Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017.](#) Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

[Guia nº 10, de 30 de agosto de 2017.](#) Guia para tratamento estatístico da validação analítica.

[Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010.](#) Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.

[Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010.](#) Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

[Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 27, de 17 de maio de 2012.](#) Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.

[Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 45, de 09 de agosto de 2012.](#) Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.

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

[Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 73, de 07 de abril de 2016.](#) Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

[Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 37, de 06 de julho de 2009.](#) Atualiza a Resolução RDC nº 79, de 11 de abril de 2003, que dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros.

[Farmacopeia Brasileira 5ª edição.](#) 2010. Volume 1 e suplementos.

[ICH Harmonised Tripartite Guideline – Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 \(R1\).](#) The tripartite harmonised ICH Guideline on Text (previously coded Q2A) was finalised under Step 4 in October 1994. This identifies the validation parameters needed for a variety of analytical methods. It also discusses the characteristics that must be considered during the validation of the analytical procedures which are included as part of registration applications.

## 5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	29/03/2018	Emissão inicial