

Impurezas e Degradação Forçada

Aspectos
regulatórios no Brasil

Introdução

Aspectos legais

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976:

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

(...)

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

Definição de pureza:

XVII - Pureza: grau em que uma droga determinada contém outros **materiais estranhos**.

Introdução

Impurezas e Registro do medicamento

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



Introdução

Impurezas – o que são?

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Materiais estranhos / indesejáveis

Do princípio ativo

Do
Processo

Dos
excipientes

Relacionadas

Não relacionadas

**Controle no medicamento
(técnicas específicas) /
BPF**

**Controle nos excipientes /
experiência de uso**

Síntese

Degradação

Processo de síntese (ex. catalisadores, solventes)

Deg. Secundária, terciária...

**Controle no IFA
(cromatografia)**

**Controle no IFA
e no medicamento
(cromatografia)**

**Controle no IFA
(técnicas específicas)**

Geralmente desnecessário controlar

Introdução

Impurezas, compostos relacionados e produtos de degradação

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

IMPUREZAS

COMPOSTOS
RELACIONADOS

PRODUTOS DE
DEGRADAÇÃO

RDC 17/2010

Art. 283, § 3º As exigências básicas para o **controle de qualidade** são as seguintes:

V - os produtos terminados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa de acordo com o descrito no registro; **os componentes devem ter a pureza exigida**, devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;

Impurezas e Controle de Qualidade

Testes

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Metais pesados

Impurezas Relacionadas

Pureza quiral

Solventes residuais

2.9. Todo relatório de estudo de estabilidade, independente da forma farmacêutica, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

(...)

- Quantificação de **produtos de degradação** e método analítico correspondente

4.1. Estudo acelerado: **0, 3 e 6** meses para doseamento, quantificação de **produtos de degradação**, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas apresentar estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero.

4.2. Estudo de longa duração: **0, 3, 6, 9, 12, 18, 24** meses para doseamento, **quantificação de produtos de degradação**, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas, apresentar estudo no prazo de validade requerido comparativo ao momento zero.

Análise de Tendência!

Impureza – especificação < 5,0%

Inicial – 0,01

12m – 2,25%

Inicial – 0,01

12m – 2,38%

Inicial – 0,01

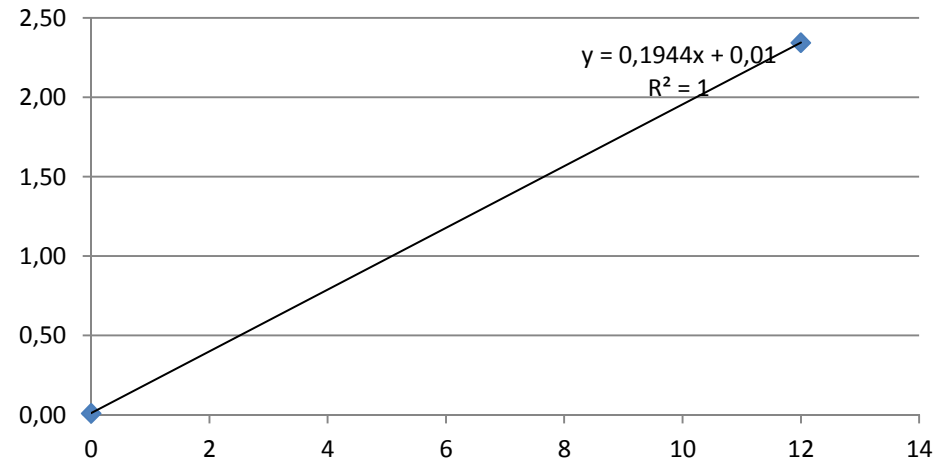
12m – 2,4%

Avaliação dos estudos de estabilidade

Análise de tendência, previsibilidade e cinética

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Formação de PD



- Tendência????
- Resultado previsto em 24 meses: 4,67%
- Prazo de validade???

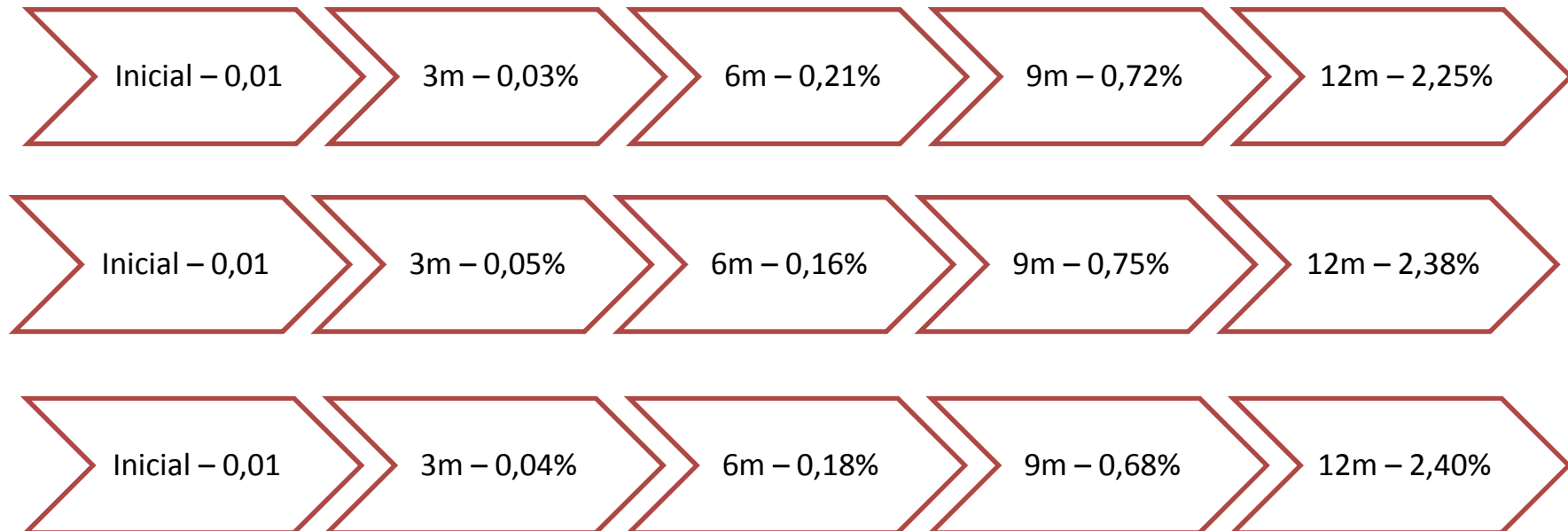
Impurezas e Estabilidade

Por que devem ser quantificados produtos de degradação em todos os tempos?

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Análise de Tendência!

Impureza – especificação < 5,0%

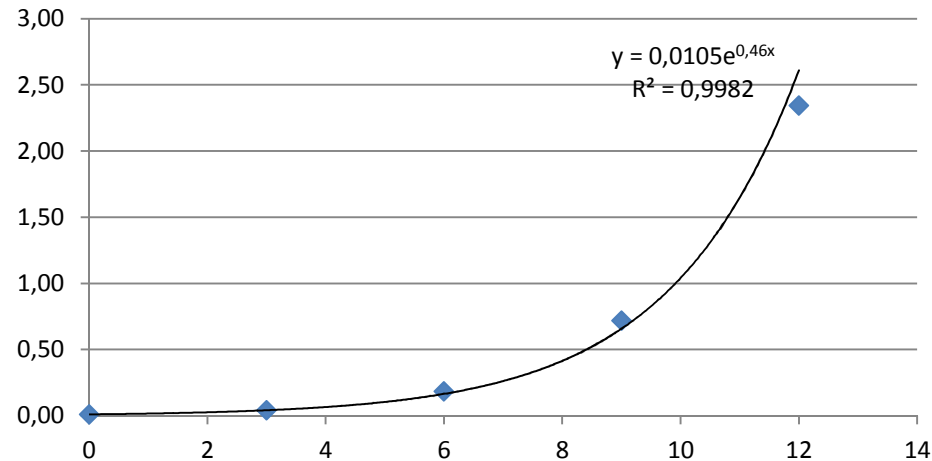


Impurezas e Estudos de Estabilidade

Análise de tendência, previsibilidade e cinética

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Formação de PD



- Tendência exponencial – **interação? Impureza catalisa formação de impureza?**
- Resultado previsto em 18 meses: **41%**
- **Prazo de validade???**
- **Fórmula confiável??**

Impurezas e Validação

RE 899/2003

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Categoria	Finalidade do teste
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas
II	<u>Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas</u>
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo)
IV	Testes de identificação

- Teste quantitativo: é possível quantificar (**resultado numérico**)
- Ensaio limite: não é possível quantificar (**resultado passa/não passa**)

Impurezas e Validação

RE 899/2003

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

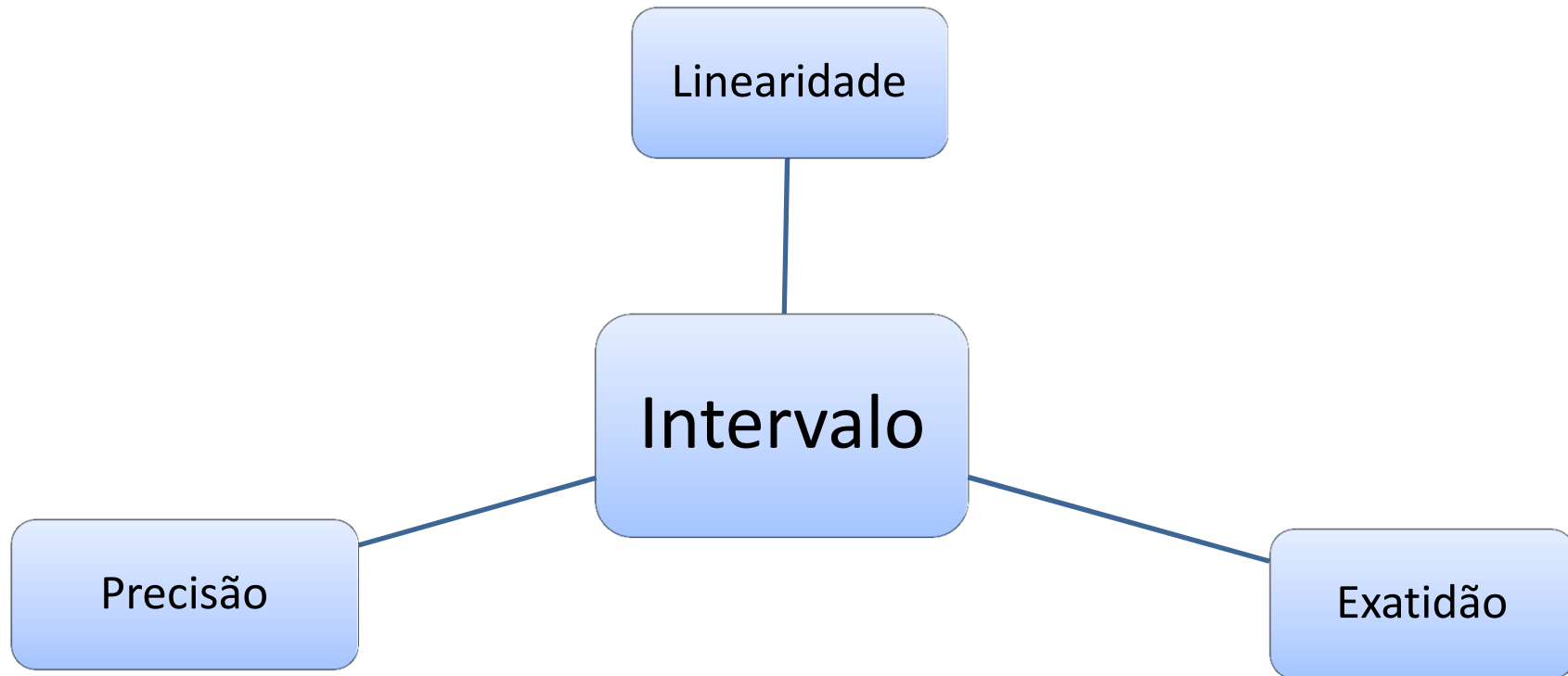
Parâmetro	Quantitativo	Ensaio Limite
Especificidade	S	S
Linearidade	S	N
Intervalo	S	*
Precisão	S	N
LD	**	S
LQ	S	N
Exatidão	S	*
Robustez	S	S

- A maioria dos testes de impureza é classificado como quantitativo
- Em geral, métodos cromatográficos são quantitativos(área x concentração)
- Para cumprimento da RDC 58, métodos de produtos de degradação precisam ser quantitativos
- Exemplo de ensaio limite: metais pesados USP <231> (atualmente em revisão) “the color of the solution from the *Test preparation* is not darker than that of the solution from the *Standard preparation*...”

Impurezas e Validação

Intervalo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



Do nível de impureza esperado até 120% do limite máximo especificado. Quando apresentarem importância toxicológica ou efeitos farmacológicos inesperados, os limites de quantificação e detecção devem ser adequados às quantidades de impurezas a serem controladas

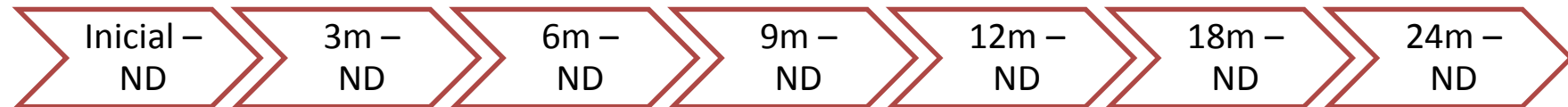
Qual é o “nível esperado”?

- Por serem “indesejáveis”, a concentração “esperada” de impurezas seria zero.
- Impossível fazer intervalo desde o zero.
- Fazer o intervalo desde o LQ.

Impurezas e Validação

Sensibilidade

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



$$\text{LOD} = 0,5\%$$

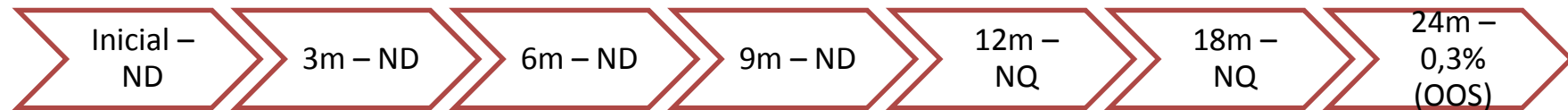
Especificação de impureza $< 0,2\%$

**Sensibilidade incoerente com especificação –
método inadequado**

Impurezas e Validação

Sensibilidade

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



$$\text{LOQ} = 0,2\%$$

Especificação de impureza $< 0,2\%$

Está tudo bem, e de repente...

O produto falha terrivelmente

Análise de tendência? Margem de segurança?

Impurezas e Validação

Seletividade/especificidade

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Para análise quantitativa (teor) e análise de impurezas, a especificidade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras (fármaco ou medicamento) **contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas ou excipientes** e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais. **Quando a impureza ou o padrão do produto de degradação não estiverem disponíveis**, pode-se comparar os resultados do teste das amostras contendo impurezas ou produtos de degradação com os resultados de um segundo procedimento bem caracterizado (por exemplo metodologia farmacopéica ou outro procedimento validado). **Estas comparações devem incluir amostras armazenadas sob condições de estresse** (por ex. luz, calor umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação)

É sempre necessário fazer estudo de estresse?

- Formalmente, o estudo só precisa ser realizado se os padrões de impurezas/produtos de degradação não estiverem disponíveis.
- Não é possível, na prática, assegurar que estão disponíveis os padrões de TODOS os produtos de degradação possíveis
- **Por isso, como regra geral, solicita-se degradação forçada para métodos de teor e de produtos de degradação**

Produtos de Degradação
RDC 58/2013

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

RDC 58/2013

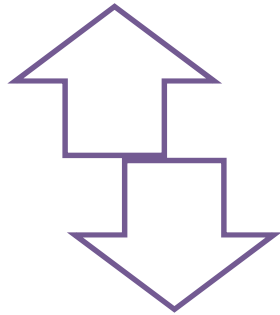
Estudos de
Estresse /
Perfil de
degradação

Limites de
Notificação,
Identificação
e Qualificação

P: Como demonstrar que o método é indicativo de estabilidade?

R: demonstrando que ele reprova um produto degradado.

No entanto:



Se eu não tenho um produto sabidamente reprovado, eu não posso desafiar meu método...

Se eu não desafio meu método, eu não sei se ele reprovaria um produto...

É necessário degradar o produto (deliberadamente) e analisá-lo (**degradação forçada**)

Um método de teor pode não dar resultado de teor do ativo...

Separação cromatográfica ineficiente

Falta de uniformidade

Problemas de extração

Um método de produtos de degradação pode não dar resultado de produtos de degradação...

**Separação cromatográfica ineficiente
(de outros PDs, do placebo, do ativo)**

Composto não eluído

Composto não interage com coluna

Composto volátil

Método não é suficientemente sensível

Somente pureza de pico é prova suficiente de que o método separa ativo das impurezas?

Considerar que:

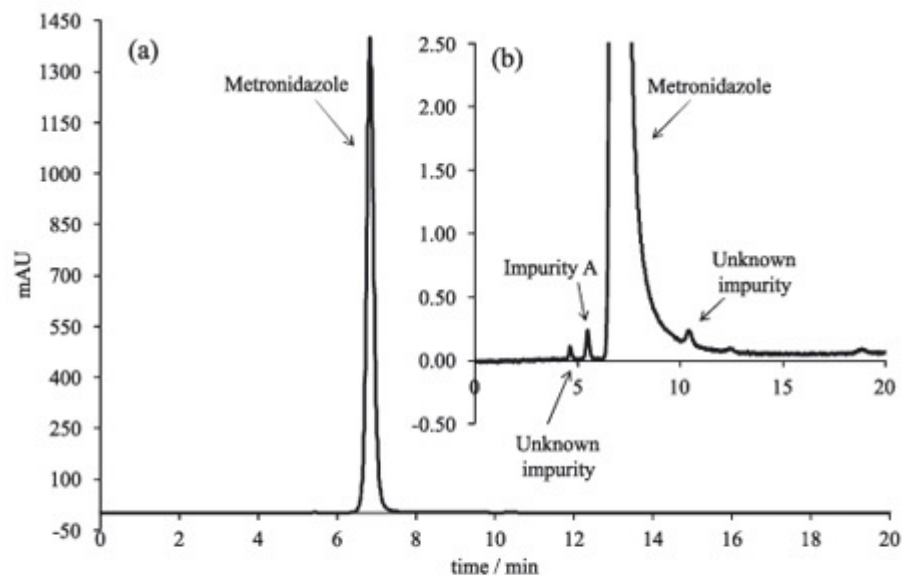
- Pureza de pico é cálculo de similaridade de espectros em diferentes pontos do pico
- Compostos relacionados tendem a ter espectro muito parecido
- Concentração da impureza geralmente muito abaixo do ativo

Produtos de Degradação

Estudo de estresse

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Sem estresse



Com estresse

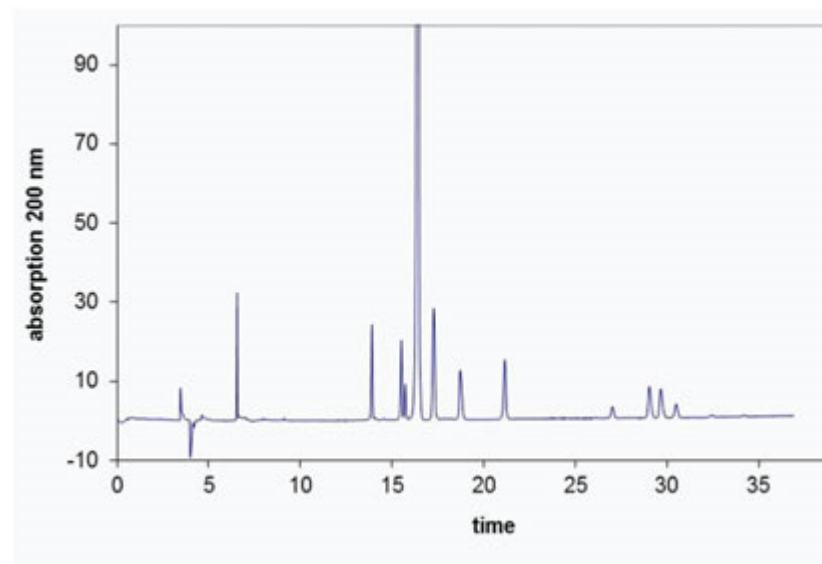
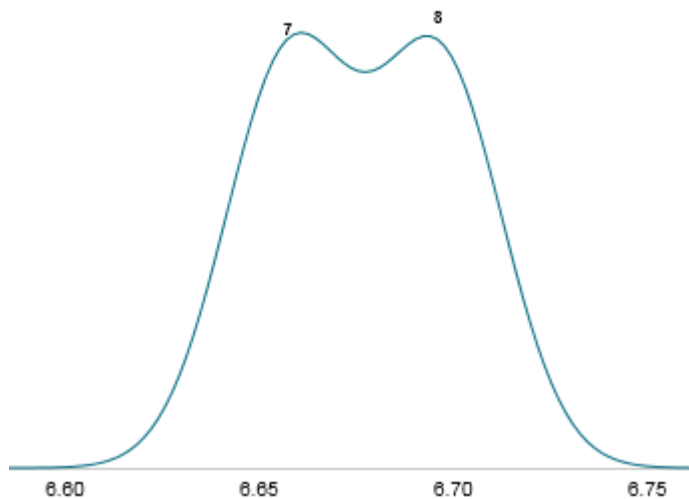


Figure 4. HPLC-DAD chromatogram for the related substances test of the metronidazole USP reference standard ($500 \mu\text{g g}^{-1}$) (a) and enlargement (b), showing the peaks of metronidazole ($t_R = 6.8$ min), metronidazole impurity A ($t_R = 5.4$ min) and unknown impurities ($t_R = 4.6$ min and 10.2 min). Experimental conditions: same as in [Figure 3](#).

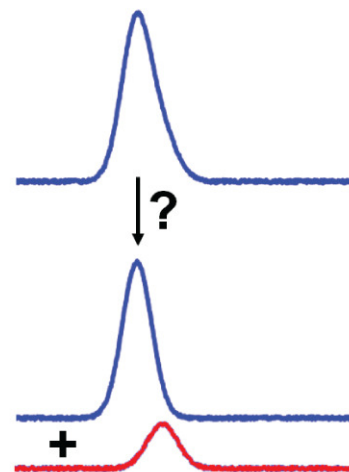
Produtos de Degradação

Estudo de estresse

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



Evidente



Muito menos
evidente

Objetivos do estudo de estresse/degradação forçada:

- Perfil de degradação “potencial” (*design space*)
- **Método indicativo de estabilidade**
- Condições de sensibilidade do produto
- Marcadores de degradação

Produtos de Degradação
Estudo de estresse

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Ácida

Alcalina

Oxidante

Térmica
seca

Térmica
úmida

Fotolítica

Metais

Notificação

- Reportar resultado
- Parâmetro para LQ

Identificação

- Conhecer estrutura
- Verificar alertas estruturais

Qualificação

- Comprovar segurança (toxicidade)

Agradecimentos

Raphael Sanches Pereira

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200
CEP: 71205-050
Brasília - DF
Telefone: 61 3462 6000

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



Ministério da
Saúde

