

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**Guia para obtenção do perfil de degradação, e  
identificação e qualificação de produtos de  
degradação em medicamentos**

**VIGENTE A PARTIR DE 08/12/2015**

**Início do período de contribuições: 15/12/2015**

**Fim do período de contribuições: 12/06/2016**



## Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação. Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo. Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=23848](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=23848).

As contribuições\* recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão. Independente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

\*A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.



## SUMÁRIO

<b>1. ESCOPO .....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>3. BASE LEGAL .....</b>	<b>8</b>
<b>4. DEFINIÇÕES .....</b>	<b>8</b>
<b>5. OBJETIVOS DO ESTUDO DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>6. QUANDO REALIZAR O ESTUDO DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>7. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA PRÉVIA.....</b>	<b>11</b>
<b>8. PARTE EXPERIMENTAL DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>9. CONCLUSÕES DO ESTUDO DE PERFIL DE DEGRADAÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>10. DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA O ESTUDO DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>11. IDENTIFICAÇÃO DE UM PRODUTO DE DEGRADAÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>12. QUALIFICAÇÃO DE UM PRODUTO DE DEGRADAÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>13. CONCLUSÃO DO ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>14. GLOSSÁRIO.....</b>	<b>21</b>



## 1. ESCOPO

Este Guia tem o objetivo de expor a opinião da Agência e demonstrar o melhor entendimento para o cumprimento da Resolução-RDC nº 53, de 4, de dezembro de 2015, mais especificamente, na realização de estudos de degradação forçada e estudos de perfil de degradação, na identificação e qualificação de produtos de degradação (PD).

Este Guia abrange os temas:

1. Realização do estudo de degradação forçada;
2. Documentação a ser enviada para a ANVISA sobre perfil de degradação;
3. Procedimentos para identificação de produtos de degradação; e
4. Procedimentos para qualificação de produtos de degradação.

## 2. INTRODUÇÃO

O perfil de degradação é o conjunto de produtos de degradação observados no insumo farmacêutico ativo (IFA) ou no medicamento quando exposto a determinada condição. Por “condição”, entende-se um conjunto de parâmetros, por exemplo, temperatura, pH, tempo, umidade. O perfil de degradação de interesse sanitário é aquele gerado pela condição a qual o medicamento é exposto em sua vida útil, que é simulada no estudo de estabilidade em longa duração. Portanto, o perfil de degradação de interesse sanitário é aquele obtido após a exposição do medicamento ou IFA à temperatura e umidade da estabilidade de longa duração, pelo tempo equivalente à sua vida útil. Para efeito deste guia, este perfil de degradação, de interesse sanitário, será definido como perfil de degradação “real”. O estudo de estabilidade acelerado, apesar de ser primariamente preditivo, seu perfil de degradação pode ser relevante em



situações especiais, como nos casos de concessão de prazo de validade provisório.

Um método indicativo de estabilidade para produtos de degradação é aquele capaz de detectar e quantificar todos os PD relevantes do perfil de degradação “real”. Porém, não é possível desenvolver tal método utilizando-se apenas amostras do IFA ou medicamento no final do estudo de estabilidade de longa duração porque em geral a degradação é pequena, sendo possíveis dois tipos de problemas:

1. Caso seja observada uma ligeira redução no resultado de teor sem observação de produtos de degradação, não é possível saber se a ligeira redução é somente uma variação intrínseca da análise ou se houve, de fato, degradação e o PD não está sendo detectado.
2. Caso não seja observada variação de teor, não é possível saber se realmente não houve degradação ou se não há separação entre o pico do IFA e de seus PD.

Por estes motivos, é necessário causar deliberadamente a degradação em maior escala do IFA ou medicamento, expondo-os a condições mais extremas que aquela praticada no estudo de estabilidade de longa duração. Ou seja, é necessário realizar o estudo de degradação forçada, também chamado de estudo de estresse.

O estudo de degradação forçada é, portanto, a ferramenta utilizada para se obter um perfil de degradação para o desenvolvimento do método indicativo de estabilidade. No entanto, como o perfil de degradação depende das condições a que se expõe o produto, o perfil obtido na degradação forçada não será igual ao obtido no estudo de estabilidade. Daí a necessidade da realização de degradação forçada em diversas condições para gerar todos os PD que aparecerão nos estudos de estabilidade. Na prática, percebe-se que geralmente aparecem mais PD na degradação forçada do que no estudo de estabilidade; portanto, o perfil do estudo de degradação forçada é maior que o perfil de degradação “real”. Trata-se de um perfil de degradação “potencial”.



Cabe ressaltar que o perfil de degradação “potencial” pode ser diferente do “real” tanto qualitativamente (compostos diferentes) quanto quantitativamente (concentrações diferentes), mas do ponto de vista qualitativo, o perfil “real” está contido no perfil “potencial”. Os perfis de degradação obtidos no estudo de estabilidade acelerada e de longa duração também podem ser qualitativa e quantitativamente diferentes.

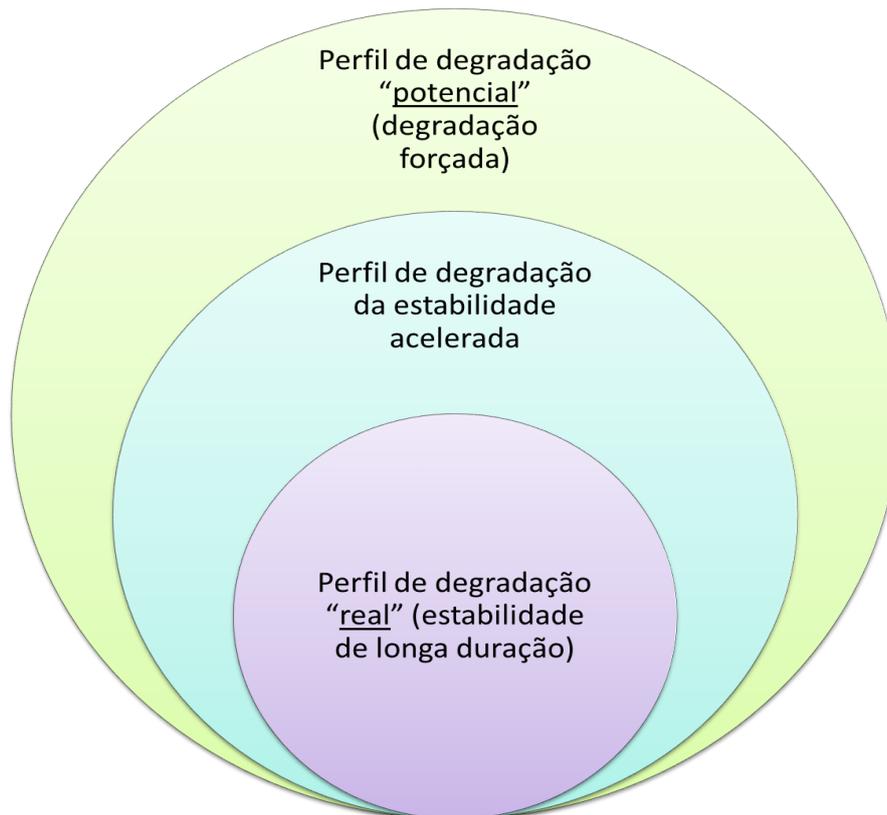


Figura 1 – Relação entre perfil de degradação "potencial", obtido no estudo de estresse, e o perfil de degradação "real", obtido no estudo de estabilidade de longa duração

Para atendimento da Resolução sobre produtos de degradação, é solicitado um estudo do perfil de degradação. Este estudo reúne considerações teóricas obtidas através de pesquisa com o conhecimento prático da empresa sobre o seu produto e o perfil de degradação “potencial” obtido através do estudo de degradação forçada. No estudo do perfil de degradação, a empresa avalia se todos os produtos de degradação relevantes foram detectados, premissa básica para concluir



que o método é indicativo de estabilidade para PD. Uma ilustração dos conceitos de estudo do perfil de degradação, estudo de degradação forçada e perfil de degradação é ilustrada na Figura 2.

## Estudo do Perfil de Degradação

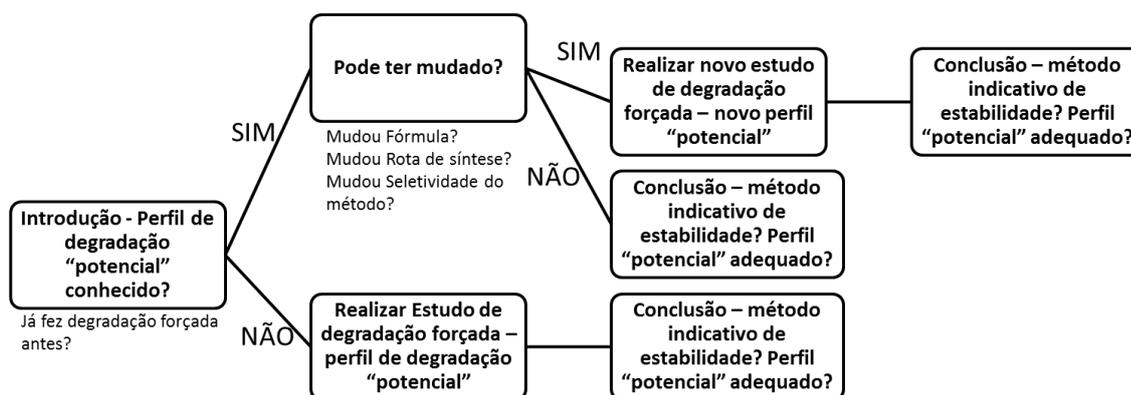


Figura 2 - Estudo do perfil de degradação.

Ainda não é claramente definido na literatura qual é a melhor forma de realizar o estudo de degradação forçada, e existe muita divergência entre as empresas farmacêuticas, particularmente com relação às concentrações de agentes degradantes a serem utilizadas e ao tempo de exposição.

Não se sabe ao certo o limite entre o que pode ser considerada uma degradação com a finalidade de prever transformações ao longo do período de vida útil do medicamento e o que seria uma condição fora da realidade. Sabe-se, porém, quais são os parâmetros importantes a serem avaliados em um estudo de degradação forçada, quais os requisitos para que um método seja considerado indicativo de estabilidade e a importância da qualificação de um produto de degradação.



A qualificação de um produto de degradação é uma ferramenta para estabelecer a segurança biológica e a avaliação de dados que atestam a segurança de uma impureza individual ou de um determinado perfil de impurezas especificado. Para realizar a qualificação de um produto de degradação é necessária a avaliação de dados da literatura científica e muitas vezes conduzir estudos de segurança e eficácia.

### 3. BASE LEGAL

Resolução- RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, republicada no DOU de 8 de dezembro de 2015.

### 4. DEFINIÇÕES

Para efeito deste guia, são adotadas as seguintes definições:

1. **Estudo do Perfil de Degradação:** estudo composto de parte crítica e, quando necessário, parte experimental, que tem a finalidade de avaliar o perfil de degradação de determinado IFA ou medicamento, para concluir se um método é indicativo de estabilidade.
2. **Impurezas:** qualquer componente presente no insumo farmacêutico ou no produto terminado que não seja o insumo farmacêutico ativo nem o(s) excipiente(s).
3. **Métodos indicativos de estabilidade:** Métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência. A classificação de um método como indicativo de estabilidade também depende da finalidade à qual ele é proposto. Um método pode ser indicativo de estabilidade somente para teor, sendo capaz de quantificar um IFA em meio aos seus produtos de degradação sem quantificar



todos os produtos de degradação relevantes; ou somente para produtos de degradação, sendo capaz de quantificar todos os produtos de degradação relevantes, mas não o IFA; ou ainda indicativo de estabilidade para ambos os aspectos, ou seja, para teor e para produtos de degradação.

4. **Perfil de Impurezas:** característica de um IFA ou medicamento que consiste na composição qualitativa e quantitativa de todas as impurezas presentes, orgânicas ou inorgânicas.
5. **Perfil de degradação:** relação de todos os produtos de degradação relevantes de um IFA ou medicamento quando exposto a uma determinada condição.
6. **Estudo de degradação forçada:** estudo que permite a geração de produtos de degradação através da exposição do IFA e medicamento a condições de estresse, como por exemplo, luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/básica e oxidação, entre outras. Este estudo permite o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade com especificidade e seletividade adequada, bem como fornecer informações acerca das possíveis rotas de degradação de um determinado produto;
7. **Balanço de massas:** processo de adição do teor e dos níveis de produtos de degradação encontrados para avaliar a proximidade da soma deles a 100% do valor inicial de teor, com a devida consideração da margem de precisão e exatidão analítica. Esse conceito é útil para a avaliação de dados, porém não é sempre factível na prática.
8. **Amostra de referência ou amostra de controle:** amostra utilizada no estudo de degradação forçada, do mesmo lote que as amostras utilizadas em cada condição de degradação, tratada exatamente nas mesmas condições, com exceção do agente degradante e do tempo de exposição.

## 5. OBJETIVOS DO ESTUDO DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO



O estudo do perfil de degradação é parte essencial do desenvolvimento de um medicamento, e sua realização tem como objetivos:

1. Obtenção do perfil de degradação “potencial” do IFA ou medicamento;
2. Fornecimento de evidência de que um método proposto é indicativo de estabilidade;
3. Detecção de condições às quais o IFA ou medicamento é particularmente sensível, a fim de alertar o Sistema de Garantia da Qualidade da empresa quanto a cuidados específicos que devem ser tomados no desenvolvimento, produção, manipulação, e conservação deste medicamento, como, por exemplo, não expor o produto à luz ou a uma temperatura elevada durante sua produção; e
4. Determinação de marcadores específicos para uma determinada rota de degradação (ou seja, de produtos que são típicos da degradação, por exemplo, por calor, luz ou oxidação), quando possível, para facilitar investigações de possíveis desvios da qualidade de produtos.

## **6. QUANDO REALIZAR O ESTUDO DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO**

O estudo do perfil de degradação deve ser realizado:

1. No registro do medicamento, para todas as concentrações e formas farmacêuticas;
2. Nas inclusões de novas concentrações e formas farmacêuticas; e
3. Nas alterações pós-registro.

O estudo do perfil de degradação é composto por duas partes: experimental (estudo de degradação forçada) e crítica (introdução e conclusão).



Conforme demonstrado na Figura 2, a realização ou não da etapa experimental do estudo do perfil de degradação, ou seja, do estudo de degradação forçada, depende de um perfil de degradação “potencial” adequado. Qualquer alteração que resulte em possibilidade de geração de produtos de degradação que não existiam antes tem possibilidade de alterar o perfil de degradação “potencial”, e este não pode mais ser considerado adequado.

Ressalta-se que se já existir um perfil de degradação “potencial” adequado, a empresa não precisa realizar novamente o estudo de degradação forçada, mas ainda deve apresentar a parte crítica do estudo perfil de degradação, inclusive os motivos pelos quais considera que o perfil de degradação “potencial” é adequado. Estes motivos devem ser baseados em critérios técnicos.

Fazem parte ainda da parte de análise crítica do estudo do perfil de degradação as considerações sobre os mecanismos de degradação, quando estes mecanismos forem utilizados como ferramenta auxiliar de identificação, conforme descrito mais adiante.

## **7. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA PRÉVIA**

No início do estudo do perfil de degradação é recomendada uma pesquisa bibliográfica detalhada sobre o(s) princípio(s) ativo(s) e excipientes utilizados.

São fontes bibliográficas desejáveis para a pesquisa anterior ao início do estudo:

- Arquivo Mestre do Fármaco (DMF), em especial as partes referentes ao perfil de impurezas e ao estudo de degradação forçada, realizado pelo fabricante do IFA;
- Literatura científica, em especial artigos que mencionem o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade para o(s)



princípio(s) ativo(s) envolvido(s), impurezas clinicamente relevantes e incompatibilidade com determinados excipientes;

- Compêndios oficiais.

A finalidade da pesquisa bibliográfica prévia é obter as seguintes informações:

- Grupos funcionais da molécula do(s) ativo(s) mais suscetíveis a degradação ou interação com excipientes, por exemplo, ésteres ou aminas;
- Excipientes que devem ser evitados por potencial interação química;
- Produtos de degradação teoricamente possíveis, considerando as reações mais comuns dos grupos funcionais do(s) IFA(s);
- Probabilidade de que o grupo cromóforo ou outro grupo funcional responsável pela detecção do IFA seja degradado, formando impurezas que possam não ser eficientemente detectadas pelo método proposto;
- Previsibilidade de produtos de degradação com alertas estruturais para toxicidade e/ou genotoxicidade; e
- Impurezas de síntese, que não precisam ser quantificadas no método, mas devem ser separadas de maneira eficiente de produtos de degradação.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO

Recomenda-se que o estudo seja realizado no placebo, no produto e no(s) IFA(s) isolado(s) nas mesmas condições, e no caso das associações em dose fixa, recomenda-se que sejam executados também associados e na formulação nas mesmas condições testando-se, quando aplicável e possível, cada uma das condições abaixo:

1. Ácida, utilizando-se uma solução tampão em pH abaixo de 7,0 ou um ácido mineral, como ácido clorídrico (HCl);



2. Alcalina, utilizando-se uma solução tampão em pH acima de 7,0 ou um hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sódio (NaOH);
3. Oxidante, usando-se peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ou outro agente oxidante;
4. Aquecimento (Térmica seca), devendo ser feito sem aumento de umidade no ambiente, sem dissolver o produto;
5. Umidade (Térmica úmida), devendo ser feita no produto sem dissolver, mas com umidade relativa controlada e acima da umidade ambiente. Esta condição não precisa ser realizada no caso de formas farmacêuticas líquidas e semissólidas de base aquosa;
6. Fotolítica, variando a quantidade de lux hora e/ou watt hora por metro quadrado; e
7. Sob influência de íons de metais de transição, geralmente soluções de Ferro III ou Cobre II.

Considera-se que não é “possível” aplicar uma condição quando esta causa na amostra uma alteração que resulta em total inviabilidade técnica de realização da análise que não pode ser contornada.

Considera-se que não é “aplicável” a realização de uma condição quando:

1. O produto exposto a esta condição gera um perfil de degradação que não tem possibilidade de fazer parte do perfil de degradação “real” ou não gera nenhuma informação relevante, porque a exposição à condição gera uma mudança de estado físico e altera completamente os mecanismos de reação da mistura. Essa opção de não aplicabilidade só pode ser usada para justificar a não realização de algumas condições no produto e no placebo.
2. No caso de já haver sido realizado estudo de degradação forçada e ser necessário realizar um novo estudo, conforme Figura 2, algumas condições podem não ser aplicáveis mediante



justificativa com o devido embasamento teórico de que não será gerado novo perfil de degradação.

As condições devem ser variadas para que se atinja uma redução na área do pico principal de pelo menos 10%, idealmente sem ocorrer geração de produtos de degradação secundários. Como justificativa para não atingir o mínimo de 10% de degradação em determinada condição, a empresa pode demonstrar que a condição utilizada é compatível com a máxima recomendada em literatura científica.

Os parâmetros do estudo devem ser variados para que a degradação aceitável seja atingida em cada condição ou até que se atinja o máximo recomendado em literatura científica. Os seguintes parâmetros podem ser variados, a critério da empresa e com base no racional por ela estabelecido:

1. Tempo de exposição;
2. Temperatura;
3. Concentração ou magnitude do agente degradante.

Devido à característica catalisadora ou promotora de reações dos íons metálicos, não se considera relevante a variação em sua concentração ou na temperatura da amostra. O teste deve ser feito apenas em um parâmetro padrão e, caso não haja degradação após 1 dia, o produto é considerado não-suscetível a esse tipo de degradação.

Recomenda-se, antes da utilização de solventes orgânicos, uma discussão sobre a possibilidade de determinado solvente reagir com o produto, gerando produtos não compatíveis com condições reais.

Com relação ao uso de solventes orgânicos após a exposição, na preparação da amostra para análise, recomenda-se verificar sua miscibilidade na solução resultante do processo de exposição/neutralização. Deve-se notar que alguns solventes miscíveis em água, como acetonitrila, podem não o ser em soluções alcalinas ou salinas concentradas.



O estudo de degradação do(s) IFA(s) isolado(s), realizado paralelamente, também é usado para verificar se ao final da preparação das amostras não há precipitação do IFA ou de algum produto de degradação. Caso o(s) IFA(s) resulte(m) em soluções límpidas em todas as condições de degradação, pode-se concluir que as condições de preparação da amostra estão adequadas;

A técnica de análise recomendada para desenvolvimento e métodos de produtos de degradação é Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detector de Arranjo de Fotodiodo (HPLC-DAD). Depois de desenvolvido e validado em DAD, o método pode ser aplicado em detector UV. Outros detectores (como MS, RID, ELSD e CLND) e técnicas (como termogravimetria e eletroforese capilar) podem desempenhar um papel auxiliar importante, particularmente na investigação de grandes diferenças no fator resposta.

Para avaliação da qualidade e eficiência da separação cromatográfica do método, recomendam-se os seguintes parâmetros:

1. Resolução;
2. Pureza do pico quando sua intensidade estiver abaixo do limite máximo de quantificação (sendo relevante somente para os picos dos IFAs);
3. Assimetria;
4. Eficiência da coluna (n° de pratos teóricos).

Devem ser avaliados juntamente os cromatogramas de cada condição de degradação do placebo, do(s) IFA(s) isolado(s) e do produto. No caso das associações em dose fixa, recomenda-se que sejam também avaliados o(s) IFA(s) associados e na formulação completa.

Os picos presentes no cromatograma do placebo podem ser desconsiderados no cromatograma do produto, desde que não apareçam picos no mesmo tempo de retenção no(s) cromatograma(s) do(s) IFA(s) e que não sejam mais que 20% maiores no cromatograma do produto. Para



descartar picos com variação maior que 20%, deve ser apresentada justificativa técnica.

Além dos picos presentes no placebo, a empresa pode desconsiderar picos que resultem em uma porcentagem do total de área que não seja relevante para o resultado. Recomenda-se que seja usado como limite de integração o limite de notificação, conforme definido na tabela da RDC de produtos de degradação. A empresa pode utilizar outro limite, desde que devidamente justificado.

Para a determinação da porcentagem de degradação do IFA, deve ser usada a amostra de referência.

Cada um dos picos não desconsiderados no cromatograma do produto deve ter sua área quantificada. Inicialmente, cada pico pode ser quantificado pela porcentagem que sua área representa em relação à soma de todas as áreas, ou por comparação da área deste pico com o de um padrão do IFA injetado em concentração menor que na amostra.

Caso seja necessário trabalhar com uma concentração acima do limite superior de quantificação de um IFA, pode-se, somente para avaliar a porcentagem de degradação, utilizar um volume de injeção menor ou diluir a amostra, porém a mesma amostra deve ser injetada nas condições do método para avaliar a porcentagem de impurezas. Outra opção para avaliar a porcentagem de degradação é realizar análise simultânea por método que seja comprovadamente indicativo de estabilidade para teor. Observe-se que o fato de um método estar descrito em monografia oficial, mesmo que em farmacopeia aceita pela ANVISA, não é comprovação suficiente de que ele é indicativo de estabilidade. O poder indicativo de estabilidade do método deve ser avaliado, mesmo que se trate de um método farmacopeico.

Devem ser tabelados os resultados de cada produto de degradação, o total de produtos de degradação e a porcentagem de degradação do(s) IFA(s). Um balanço de massa positivo ou negativo que se sobressaia à



variação do método é possível, mas recomenda-se que ele seja discutido levando em conta os seguintes itens:

1. Variação intrínseca do procedimento de análise (considerar os resultados da precisão, na validação do método);
2. Artefatos do método ou da degradação;
3. Possibilidade de perda de algum produto de degradação por evaporação;
4. Possibilidade de modificação do grupo cromóforo e consequente alteração drástica do fator resposta de determinada impureza. Nesse caso, recomenda-se comparar o espectro de UV de cada impureza com o do(s) IFA(s), verificando se houve alteração dos máximos de absorção UV e na relação entre esse máximo e algum outro comprimento de onda de baixa absorbância.
5. Possibilidade de destruição do grupo cromóforo e consequente não detecção de determinada impureza. Nesse caso, deve ser avaliada a possibilidade de análise em outro comprimento de onda.

## 9. CONCLUSÕES DO ESTUDO DE PERFIL DE DEGRADAÇÃO

Após a realização do estudo de perfil de degradação, a empresa deve discutir os seguintes pontos:

1. Se o método proposto é indicativo de estabilidade;
2. Se existem condições a que o produto é particularmente sensível considerando entre outros fatores o processo de fabricação proposto e a influência dos excipientes na rota de degradação;
3. Os principais PD a serem monitorados durante o estudo de estabilidade;

O aparecimento de determinado produto de degradação no estudo de degradação forçada, por si só, não enseja a necessidade de identificá-lo ou qualificá-lo. A empresa fica obrigada a fazê-lo dependendo dos resultados



dos estudos de estabilidade e de acordo com a tabela e os demais critérios apresentados na Resolução de produtos de degradação.

## **10. DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA O ESTUDO DO PERFIL DE DEGRADAÇÃO**

Com relação ao estudo do perfil de degradação, recomenda-se enviar os seguintes dados para a ANVISA:

1. Introdução, contendo:
  - a. Identificação dos grupos funcionais das moléculas que são mais suscetíveis a sofrer degradação;
  - b. Método de análise utilizado.
  
2. Parte experimental, o estudo de degradação forçada, contendo:
  - a. Parâmetros (agente degradante, concentração, temperatura e tempo) que resultaram em degradação satisfatória para cada condição ou parâmetros máximos utilizados quando não foi possível obter degradação significativa, juntamente com referência bibliográfica utilizada para determinação do parâmetro máximo;
  - b. Cromatogramas do(s) IFA(s) isolado(s), do placebo e do produto de cada uma das condições de degradação que resultaram em uma porcentagem adequada ou, se não foi possível obter degradação em alguma(s) condição(ões), da amostra que foi exposta aos parâmetros máximos utilizados. No caso das associações em dose fixa, deverão ser apresentados os cromatogramas também dos ativos associados e na formulação;
  - c. Recomenda-se enviar cada cromatograma em duas escalas. Uma que mostre completamente o pico principal (sugere-se uma escala fixada em 125% da altura do maior pico na amostra de referência) e outra que demonstre claramente os



picos menores (sugere-se uma escala fixada em 5% da altura da escala anterior);

- d. Recomenda-se que os cromatogramas contenham, pelo menos, os dados de tempo de retenção, área, resolução, eficiência da coluna (nº de pratos teóricos) e assimetria para cada pico, além dos dados de pureza de pico do(s) IFA(s);
- e. Dados de pureza e limite (*threshold*) para o(s) pico(s) relativo(s) ao(s) IFA(s) nos cromatogramas de todas as condições do produto;
- f. Tabela comparando a porcentagem de degradação do(s) IFA(s) com a porcentagem de aumento de impurezas;
- g. Discussão sobre o balanço de massas;
- h. Discussão dos resultados do estudo, com proposição de mecanismos de degradação, se for possível.

### 3. Conclusão, contendo:

- a. Perfil de degradação “potencial”;
- b. Discussão sobre o impacto das condições de produção no resultado do perfil de degradação;
- c. Discussão sobre os fatores de armazenamento que podem interferir na estabilidade do produto.

## 11. IDENTIFICAÇÃO DE UM PRODUTO DE DEGRADAÇÃO

A identificação dos produtos de degradação deve ser realizada nas situações previstas na Resolução de produtos de degradação.

São métodos considerados aceitáveis de identificação de um produto de degradação:

1. Injeção de um padrão caracterizado ou farmacopeico de uma substância que tenha o mesmo tempo de retenção e o mesmo espectro de UV no método indicativo de estabilidade;



2. Um mecanismo de degradação proposto que leve a uma estrutura confirmada com uma técnica espectroscópica de caracterização (espectros de massas, de RMN, infravermelho);
3. Caracterização conclusiva, realizada com pelo menos duas técnicas espectroscópicas diferentes (espectros de massas, de RMN, infravermelho).

## 12. QUALIFICAÇÃO DE UM PRODUTO DE DEGRADAÇÃO

A qualificação dos produtos de degradação deve ser realizada nas situações previstas na Resolução de produtos de degradação.

O procedimento para qualificação de produtos de degradação deve ser precedido pela classificação do PD de acordo com seu potencial de mutagenicidade e carcinogenicidade. Essa classificação pode ser baseada em guias internacionais.

Para a condução de ensaio de qualificação de uma impureza de degradação, recomenda-se que os estudos de segurança considerem a população de pacientes, a dose diária e a duração da administração do medicamento. Para a condução dos estudos, sugere-se:

1. A avaliação do potencial genotóxico do produto de degradação a fim de determinar mutações pontuais e aberrações cromossômicas.
2. Estudos de toxicidade geral. O estudo deverá ser realizado em espécies animais mais susceptíveis a detecção de potencial toxicidade do produto de degradação. Esses estudos devem contemplar duração mínima de 14 dias e máxima de 90 dias.

Recomenda-se a opção pelo(s) ensaio(s) que seja mais adequado a análise a ser realizada. Em geral, o *screening* do potencial genotóxico é considerado relevante para a avaliação. A verificação quantitativa das relações entre a estrutura química e a atividade biológica (QSAR) pode ser



utilizada como suporte a fim de complementar as avaliações realizadas. Esta avaliação deve ser realizada por modelos adequados de toxicologia computacional, seguindo guias globalmente aceitos.

Estes estudos podem ser conduzidos com o produto de degradação isolado ou com o IFA contaminado com o PD, com quantidade de PD coerente com a concentração encontrada no estudo de estabilidade.

### 13. CONCLUSÃO DO ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO

Após realizar a condução do estudo de segurança a empresa deverá discutir os seguintes pontos:

1. Se houve evidência de efeito adverso clinicamente relevante e a necessidade de reduzir as especificações para limites considerados seguros;
2. Se diante dos estudos conduzidos os limites adotados são considerados seguros.

### 14. GLOSSÁRIO

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BM – Balanço de Massas

CG – Cromatografia Gasosa

CNLD - *Chemiluminescent Nitrogen Detector* (Detector Quimioluminescente de Nitrogênio)

DAD – *Diode Array Detector* (detector de arranjo de diodos)

DMF- *Drug master file* (documentação mestre do insumo farmacêutico ativo)

EC – Eletroforese Capilar



ELSD - *Evaporave Light Scattering Detector* (Detector de dispersão evaporativa de luz)

HPLC – High Performance Liquid Chromatography (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

MS – *Mass Spectrometry* (espectrometria de massas)

PD- produtos de degradação

QSAR- *Quantitative structure–activity relationship* (verificação quantitativa das relações entre a estrutura química e a atividade biológica)

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

RID- *Refractive index detector* (detector por índice de refração)

TG – Termogravimetria

UV – Ultravioleta