

Proposta de Regulamento Nacional Para Realização de Estudos de Estabilidade de Produtos Biológicos

Rodrigo Martins Bretas¹, Bernardo Luiz Moraes Moreira², Brenda Gomes Valente³, Daniela Marreco Cerqueira⁴, Juliana Bertoli da Silva⁵, Marcelo Mario Matos Moreira⁶, Marcos Fernando Galves da Silva⁷, Maria Fernanda Reis e Silva Thees⁸, Neemias Silva de Andrade⁹, Raimundo Nonato Vieira Junior¹⁰, Silmara Cristiane da Silveira¹¹, Laura Gomes Castanheira¹²

Resumo

Os produtos biológicos são definidos como produtos medicinais de origem biológica e podem ser substâncias ou microorganismos que ocorrem naturalmente ou originados de um organismo geneticamente modificado. Uma vez que, no Brasil, a maior parte destes medicamentos é de origem estrangeira, observou-se que a legislação nacional sobre a realização dos estudos de estabilidade vigente não atendia às especificidades desta classe de medicamentos e nem aos critérios internacionais específicos para os mesmos. Diante deste panorama, verificou-se a necessidade de uma legislação nacional específica para este assunto e, com este objetivo, foi feita uma revisão bibliográfica a respeito das principais normas internacionais que tratam deste assunto, cujo resultado foi a proposição de uma norma.

Palavras-chave

Estudo de estabilidade, harmonização de bases legais, estabilidade de produtos biológicos.

¹ Especialista, ANVISA

² Doutor, ANVISA

³ Mestre, ANVISA

⁴ Doutora, ANVISA

⁵ Mestre, ANVISA

⁶ Especialista, ANVISA

⁷ Especialista, ANVISA

⁸ Especialista, ANVISA

⁹ Mestre, ANVISA

¹⁰ Farmaceutico, ANVISA

¹¹ Especialista, ANVISA

¹² Mestre, ANVISA

Introdução:

Os produtos biológicos são definidos como produtos medicinais de origem biológica e podem ser substâncias ou microorganismos que ocorrem naturalmente ou originados de um organismo geneticamente modificado. Possuem uma infinidade de usos terapêuticos, como o tratamento de diabéticos insulino-dependentes, reposição de hormônios sexuais e do crescimento, reposição enzimática, reposição de fatores da coagulação, tratamento de envenenamento por animais peçonhentos, prevenção de doenças pela vacinação, imunização passiva por meio de injeções parenterais de anticorpos entre outros^{1,2 e 3}.

Atualmente, a legislação em vigor no Brasil sobre estudos de estabilidade não contempla diretamente a área de produtos biológicos⁴, sendo mais específica para produtos sintéticos, por isso, a área de registro de produtos biológicos da Anvisa possui algumas restrições quanto à utilização dessa legislação para avaliar os dados de estabilidade enviados pelas empresas. Tais restrições devem-se ao fato dos produtos biológicos serem proteínas ou polipeptídeos, o que dificulta a manutenção da sua conformação, que influencia diretamente na atividade biológica da molécula. Estes produtos são muito sensíveis aos fatores ambientais como mudanças de temperatura, oxidação, luz, conteúdo iônico, entre outros; situação oposta à dos produtos sintéticos, que são extremamente estáveis às mudanças ambientais, em sua maioria⁵.

A norma em vigor no momento para alterações pós-registro de produtos biológicos, em seu item 2.10.5- Estudos de Estabilidade solicita:

“Descrição dos estudos de estabilidade do produto biológico terminado, compatíveis com o prazo de validade solicitado, realizados com no mínimo 3 (três) lotes do produto, na concentração, na forma farmacêutica, no acondicionamento primário e nas condições ambientais em que foram realizados tais estudos. Os dados dos estudos de estabilidade devem ser apresentados sob a forma de tabelas a fim de facilitar sua análise. Deverão constar dos estudos de estabilidade, as análises referentes às características físico-químicas, biológicas e microbiológicas, bem como a data de fabricação e o código de identificação dos lotes

do produto, conforme os critérios descritos na legislação vigente sobre o assunto.”⁶.

Porém, no mesmo item, a RDC 315/05 completa estabelece que:

“Também serão aceitos os testes realizados segundo os critérios internacionalmente estabelecidos pelo MERCOSUL e pela OMS. Como referências complementares, serão considerados subsidiariamente os critérios estabelecidos pelo EMEA, ICH e FDA.”

Apesar de EMEA, ICH e FDA serem as principais referências mundiais a respeito de estudo de estabilidade, as recomendações desses órgãos são consideradas apenas como suporte para a elaboração do dossiê de estudo de estabilidade. O fato de algumas empresas utilizarem a RE nº1/05 para a elaboração de seus dossiês de estudo de estabilidade e a área de registro de produtos biológicos da ANVISA subsidiar suas ações nos padrões estabelecidos pelo EMEA, ICH e FDA, por considerar que assim diminui o risco sanitário dos medicamentos, leva a situações conflitantes.

Portanto, detectou-se a necessidade de elaborar uma legislação a respeito dos requisitos para os estudos de estabilidade específica para produtos biológicos, agregando a seu conteúdo os padrões estabelecidos pelo ICH e Cuba, pois assim englobar-se-ia a legislação dos principais fabricantes de produtos biológicos no mundo (Europa, Estados Unidos, Japão e Cuba).

Metodologia:

Este trabalho foi feito por meio de revisão bibliográfica das principais legislações mundiais sobre o tema, com base naquelas sob as quais são produzidos os medicamentos com maior índice de exportação para o Brasil, a saber as do *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH)*^{7, 8, 9, 10, 11 e 12} e da Autoridade Regulatória de Cuba (*Control Estatal de La Calidad de los Medicamentos – CECMED*)^{13, 14 e 15}.

As normas do ICH consultadas foram [Q5C- Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products](#), [Q1F- Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV](#), [Q1E- Evaluation for Stability Data](#), [Q1D-](#)

[Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1C- Stability Testing for New Dosage Forms, Q1B- Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A\(R2\): Revision of the Stability Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products.](#) Já as normas cubanas foram *Regulación n° 23-2000- Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos e Conocidos, Regulación 24-2000- Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos e a Regulación n°25-2000- Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos e Biotecnológicos.*

Foram consultados também guias da OMS¹⁶, OPS¹⁷. Além disso, verificou-se a existência de alguma legislação sobre estudos de estabilidade no âmbito do MERCOSUL. Encontrou-se uma legislação harmonizada¹⁸, sendo que esta norma foi incorporada no Brasil primeiramente com a criação da RE n°560 de 2 de abril de 2002 e, posteriormente, pela RE n° 398 de 12 de novembro de 2004, atualmente revogada pela RE n°1/05.

Resultados:

Após avaliação da RE n° 01/2005, foram detectadas as principais falhas de sua utilização para a análise dos estudos de estabilidade de produtos biológicos. No seu item 2.1, a resolução permite que o solicitante tenha um prazo de validade provisório de 24 meses caso o relatório do estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses seja aprovado ou relatório de estudo de estabilidade acelerado realizado por 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração. Nas recomendações internacionais sugere-se que o solicitante protocole o estudo de estabilidade acelerado completo, juntamente com 6 meses dos resultados dos estudos de estabilidade de longa duração, acompanhado de uma declaração da empresa comprometendo-se a protocolar o resultado final do estudo de longa duração, assim que o finalizar.

A RE n° 01/2005 não contempla estudos de estabilidade dos princípios ativos e dos produtos intermediários. Estas duas etapas da

fabricação do produto acabado podem ter grande impacto na qualidade e segurança do mesmo, especialmente nos casos em que o princípio ativo e o produto intermediário passam por etapas críticas de produção e/ou obtenção, são pouco estáveis na sua forma inacabada ou permanecem armazenados por longos períodos de tempo. Sendo assim, são estipulados testes de estabilidade para os princípios ativos e recomendados em alguns casos do produto intermediário.

A legislação atual de estabilidade também não prevê a determinação e quantificação dos produtos de degradação. O conhecimento desses produtos é de grande importância para a manutenção da segurança e eficácia dos produtos biológicos.

Outro fator importante relacionado aos produtos biológicos, que atualmente não é contemplado na legislação de estabilidade, é a avaliação das características do produto nas condições de estresse. O principal exemplo desta situação é a avaliação do impacto das excursões de temperatura que podem ocorrer durante o transporte do produto biológico.

Foi observado pelos especialistas da Coordenação de Produtos Biológicos (CPBIH) que a legislação atual não dispõe sobre as diferentes alterações pós-registro que podem afetar o perfil de estabilidade dos produtos.

Foi evidenciado também na RE n° 01/2005 a não obrigatoriedade da apresentação de estudos de estabilidade realizados com o diluente que acompanha alguns produtos.

Discussão:

O estudo de estabilidade dos produtos biológicos é um vasto campo teórico, algumas vezes divergente e que ainda não alcançou o seu patamar de desenvolvimento. Ainda há muito que se descobrir, adaptar e avaliar em relação a esses produtos, características intrínsecas a qualquer substância ou organismo de origem biológica, com níveis diferentes de complexidade. Apesar das inúmeras dúvidas ainda relacionadas à estabilidade destes produtos, o mundo globalizado exige a padronização dos procedimentos em diversos setores, tentando estabelecer, desta forma, padrões de qualidade universais.

Neste ponto, cabe às Autoridades Regulatórias de cada país estarem preparadas

para avaliar os riscos inerentes à padronização, julgar se metodologias mundialmente estabelecidas atendem à realidade do seu território, incorporá-las à sua realidade, de forma a garantir a segurança, qualidade e eficácia dos produtos que estão sujeitos à sua aprovação.

As propostas mais relevantes para a adaptação da RE nº1/05 às necessidades da área de registro de produtos biológicos foram baseadas no que foi estabelecido para produtos instáveis na resolução Mercosul/GMC/RES nº 53/96- Estabilidade de Produtos Farmacêuticos. Esta resolução estabelece que “o período de vida útil proposto não deve exceder 2 vezes o período coberto pelo estudo de longa duração”. Desta forma, há uma maior segurança em conceder um prazo de validade mais prolongado, sem que extrapole o que pode ser tecnicamente justificado pela área de registro de produtos biológicos.

O item que determina o aceite apenas de estudos de estabilidade acelerado completo será alterado e não será possível registrar um produto biológico sem que o estudo acelerado esteja completo, bem como uma parte do estudo de longa duração. Este item é extremamente importante para a área de registro de produtos biológicos, pois fornece embasamento legal para solicitar a documentação adequada sobre o produto e assegurar que o mesmo é seguro, eficaz e mantém a qualidade até o final do seu prazo de validade.

Estabelece-se a realização de estudos de estabilidade acelerado e de longa duração do princípio ativo e produto intermediário, caso os mesmos sejam mantidos em estoque antes da formulação, sendo possível determinar o período máximo pelo qual o produto mantém suas características químicas, físicas e biológicas.

Foram incluídas também na proposta da nova norma de estabilidade a determinação e quantificação dos produtos de degradação relacionados ao produto, a avaliação da estabilidade em condições de estresse, para que possíveis quebras na cadeia de frio sejam suportadas, e estão contemplados os requisitos para avaliar o impacto na estabilidade do produto, decorrente das diferentes alterações pós-registro inerentes aos produtos biológicos.

Por fim, estipula-se a realização de testes de estabilidade do produto acabado, utilizando-se princípios ativos e produtos intermediários com diferentes tempos de

estocagem, para averiguar a estabilidade cumulativa do produto acabado. Este item é importante para averiguar qual o período máximo em que o princípio ativo e o produto intermediário podem permanecer estocados antes da formulação do produto acabado, sem que haja comprometimento do produto.

A elaboração de uma legislação para guiar o setor regulado em relação à realização dos estudos de estabilidade de produtos biológicos é necessária, para que os especialistas da ANVISA estejam aptos a exigir documentos que se façam necessários para comprovar segurança, qualidade e eficácia dos produtos em avaliação.

Agradecimentos:

Agradecemos a todos os especialistas em regulação e vigilância sanitária da Coordenação de Biológicos (CPBIH) pelo excelente trabalho desempenhado no registro de produtos biológicos, visando sempre cumprir a missão institucional da Anvisa, mesmo com todas as dificuldades enfrentadas. Agradecemos especialmente ao Coordenador da CPBIH, o servidor Marcelo Mário Matos Moreira e à gerente da Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia, a servidora Laura Gomes Castanheira, pelo suporte dado ao nosso trabalho.

Referências:

1. BROWN, Stephen. Achieving compliance for biologics. Trends in Biotechnology, v.19, n. 8, p.281-282, ago. 2001.
2. NOGUSHI, P. Keynote Address. Karger Basel, Bethesda, v. 116, p. 21-25, 2004.
3. BREN, Linda. The road to the biotech revolution: Highlights of 100 years of biologics regulation. FDA Consumer articles, v. 40, n. 1, p. 50-57, 2006.
4. Brasil. Resolução nº 1, de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.
5. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. Guia [Q5C](#), de 30 de novembro de 1995. Disponível em < <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA427.pdf>>. Acesso em 2 abr. 2007.

6. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada n° 315, de 26 de outubro de 2005. Dispõe sobre o regulamento técnico de registro, alterações pós-registro e revalidação de registro de produtos biológicos terminados.

7. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. [Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV](#). Guia Q1F, de 6 de fevereiro de 2003. Disponível em <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA416.pdf>>. Acesso em 2 abr. 2007.

8. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. [Evaluation for Stability Data](#). Guia Q1E, de 6 de fevereiro de 2003. Disponível em <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA415.pdf>>. Acesso em 2 abr. 2007.

9. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. [Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products](#). Guia Q1D, de 7 de fevereiro de 2002. Disponível em <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA414.pdf>>. Acesso em 2 abr. 2007.

10. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. [Stability Testing for New Dosage Forms](#). Guia Q1C, de 6 de novembro de 1996. Disponível em <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA413.pdf>>. Acesso em 2 abr. 2007.

11. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. [Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products](#). Guia Q1B, de 6 de novembro de 1996. Disponível em <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA412.pdf>>. Acesso em 2 abr. 2007.

12. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. [Revision of the Stability Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products](#). Guia Q1A(R2), de 6 de fevereiro de 2003. Disponível em

<<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA419.pdf>>. Acesso em 2 abr. 2007.

13. CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS. Regulación n.º 23, de 28 de setembro de 2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos e conocidos. Disponível online em: <http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/Reg_23-00.pdf>. Acesso em 7 maio 2007.

14. CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS. Regulación n.º 24, de 28 de setembro de 2000. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos. Disponível online em: http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/Reg_24-00.pdf>. Acesso em 7 maio 2007.

15. CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS. Regulación n.º 25, de 28 de setembro de 2000. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos e Biotecnológicos.

16. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty fourth report**. Geneva, 1996. Disponível em <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_863_\(p1-p98\).pdf#page=%2071](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_863_(p1-p98).pdf#page=%2071)>. Acesso em 4 abr. 2007.

17. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE SAÚDE. Armonización de la Reglamentación Farmacéutica em las Américas. In: Consejo Directivo, 42., 2000, Washington D.C., 15p. Disponível em <http://www.paho.org/Spanish/GOV/CD/cd42_13-s.pdf>. Acesso em 8 fev. 2007.

18. Argentina, MERCOSUR/GMC/RES n° 53/96 de 21/04/1996- Reglamento Técnico Mercosur Estabilidad de Productos Farmacéuticos