

A RDC 53 marcou a Era de Equipamentos; a nova RDC 964/2025 consolida a Era do Conhecimento

CARLOS E. MATOS DOS SANTOS; DENIS PADEIRO;

Após ter promovido mudanças profundas no dia-a-dia e realidade do setor farmacêutico na última década com a RDC53, saiba o porquê da nova diretriz ser considerada “divisora de águas” no quesito do Conhecimento Prévio e Justificativas Técnicas, e, como sua empresa pode evitar testes desnecessários.

INTRODUÇÃO - UMA NOVA ERA PÓS-RDC 53

Desde a publicação da RDC53/2015, após a emblemática RDC58/2013 que levou a uma histórica mobilização e discussão no setor farmacêutico na época, havia dúvidas sobre o trajeto e a capacidade da indústria local em se adaptar ao novo paradigma do contexto das impurezas farmacêuticas. Assistimos uma sequência relevante de mudanças em várias indústrias. Quem viveu aquele momento, acompanhou a chegada de novas bancadas ou mesmo de prédios inteiros com novos equipamentos analíticos, construção de times de desenvolvimento analítico, e estruturação de diferentes plataformas de trabalho para atender ao novo paradigma no desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade.



Indo além da viabilidade técnica e econômica, havia muitas incertezas sobre as exigências em temas que passaram a ter mais atenção: qualificação de impurezas, toxicologia, avaliações teóricas de degradação, incompatibilidades IFA-excipientes, balanço de massas, identificação de produtos de degradação desconhecidos e outros; e é um fato que muitos pontos foram aprendidos não apenas pela indústria, mas pelo órgão regulador. Aliás vale ressaltar o papel fundamental da Anvisa com a RDC 53/2015, que estabeleceu uma nova forma para o setor regulado

avaliar o universo das impurezas, inclusive com grande destaque no cenário global devido as exportações para o mercado Brasileiro. Entre guias e P&Rs posteriores amarrando eventuais “pontas soltas”, havia sinais de que mesmo um arcabouço científico razoavelmente definido, poderia não ser suficiente para abarcar não apenas situações raras e específicas, mas especificidades frequentes. É neste momento que o leitor deve estar se perguntando, o que seria uma *especificidade frequente*? seria o que para nós é a raiz do arcabouço



da RDC 964/2025.

Um ponto central nos Estudos de Degradação Forçada (EDF) é que para uma mesma condição, o fármaco pode degradar de diferentes formas a depender de suas características intrínsecas e de variáveis de cada formulação, e portanto, o MIE (método indicativo de estabilidade) deve ser desenvolvido com base no perfil de degradação de cada produto, e para conhecer este perfil é necessário delinear o estudo conhecendo mais a teoria e provendo uma análise crítica dos resultados.

Neste caso, não é à toa que o termo “justificativa” aparece uma dezena de vezes na nova diretriz, sendo possível evitar custos exagerados com testes em diversas concentrações, certas condições, parâmetros e/ou outros que sejam considerados desnecessários, já que não há uma receita única e ideal de estudo para todos os produtos. Portanto, dadas as *especificidades frequentes*, há alternativas, possibilidades de delineamento justificáveis de acordo com cada molécula e produto.

Da era de novos equipamentos para uma era do conhecimento

A RDC53/2015, e mais precisamente, o Guia 04/2015 e o P&R Perguntas e Respostas - RDC 53/2015 - Edição 2.1 - Outubro/2017, já traziam um arcabouço que demandava uma avaliação teórica (pesquisa bibliográfica prévia e análise crítica) que de certa forma constituiriam a base para a parte prática do EDF, com identificação de grupamentos susceptíveis a degradação;

de excipientes potencialmente incompatíveis; produtos de degradação teoricamente possíveis; e outros. Essa base é reconhecidamente importante, objeto de muitas exigências e está claramente descrita no artigo 6º da nova resolução quando diz: *“Antes de iniciar os estudos de degradação forçada experimentais, informações prévias devem ser levantadas, com a finalidade de adequar o delineamento de estudo de degradação forçada que será utilizado”*.

Eram frequentes casos de exigência em que de fato o estudo prático não parecia ter considerado ou ter sido embasado no que era esperado de acordo com a teoria (vias de degradação e reações possíveis, incompatibilidades ou reações com excipientes, produtos de degradação teoricamente possíveis etc.).

Todavia, em muitos casos, apesar da avaliação teórica, havia com alguma frequência testes que pareciam redundantes e desnecessários com diferentes concentrações ou formulações estreitamente similares devido ao risco de exigências; problemas relacionados à falta de detalhes sobre quando poderiam ser feitos ajustes que pareciam necessários para certos fármacos (inerentes à sua estrutura química) ou para formas farmacêuticas de acordo com o levantamento prévio (e com novas evidências científicas que vieram sendo produzidas); falta de clareza quanto à flexibilidade na definição da extensão de degradação que tornasse o estudo de degradação de fato útil para o desenvolvimento de métodos adequados para investigação do perfil de degradação real nos estudos de estabilidade.

Para várias destas especificidades frequentes, a nova RDC 964/2025, além da novidade de alguns endpoints, parece ter estabelecido um arcabouço mais aberto a mudanças e adaptações embasadas em justificativas técnicas, que podem evitar testes redundantes e desnecessários. Se para adequação à RDC53/2015 vivemos uma era de novas bancadas de equipamentos, o novo paradigma parece estabelecer uma era baseada em conhecimento, em que a tônica não é testar mais, mas testar melhor com condições adequadas às especificidades mais frequentes considerando aquele fármaco naquela formulação específica de acordo com a teoria e base científica:

✦ Precisa testar todas as concentrações ou formulações com diferenças qualitativas? Nem sempre! Uma boa justificativa baseada em teoria ou delineamento mais abrangente e/ou crítico pode otimizar os ensaios;

✦ Todas as condições de degradação são necessárias? Se um teste não for relevante embasando com teoria, há espaço para dispensá-lo ou ajustar os parâmetros;

✦ Novos estudos para cada fabricante de IFA? Nem sempre, se forem rotas sintéticas semelhantes, se não houver mudança no perfil de degradação / impurezas, comprovada em uma análise de risco.

✦ Balanço de massas devem ser exatos? Nem sempre, justificativas técnicas mostrando a capacidade e variabilidade intrínseca do método e ausência de impacto são aceitáveis;

✦ Se a teoria suportar que não ocorrem interações ou reações IFA-IFA, é necessário teste com associações de dose fixa? Nem sempre, justificativas técnicas podem embasar uma dispensação do teste.

✦ É necessário adotar uma extensão fixa de degradação ou parâmetros similares de degradação para determinada condição para todos os produtos? Não, este delineamento depende da estabilidade intrínseca à molécula e deve haver uma base científica que demonstre a adequabilidade e suficiência para o objetivo final (degradação realística e preditiva para fins de desenvolvimento de MIE).

Para delinear experimentos adequadamente e estabelecer uma extensão adequada de degradação, evitando falhas como "*over-stressing*" ou inclusão de componentes desnecessários/parâmetros sem base científica, é essencial estabelecer as informações prévias de acordo com o artigo 6º da RDC964/2025. Nesse contexto, a combinação de dados da literatura com modelos *in silico* representa o estado da arte.

Se antigamente, um analista ou especialista em química orgânica demoraria um dia ou alguns dias para fazer um levantamento de literatura sobre degradação (quando disponíveis), com os adventos das tecnologias e modelos *in silico*, aliados com seus conhecimentos e visão crítica, eles podem em poucos minutos construir uma base teórica completa e robusta sobre o potencial de degradação, mesmo se não houver artigos publicados sobre aquele fármaco específico.



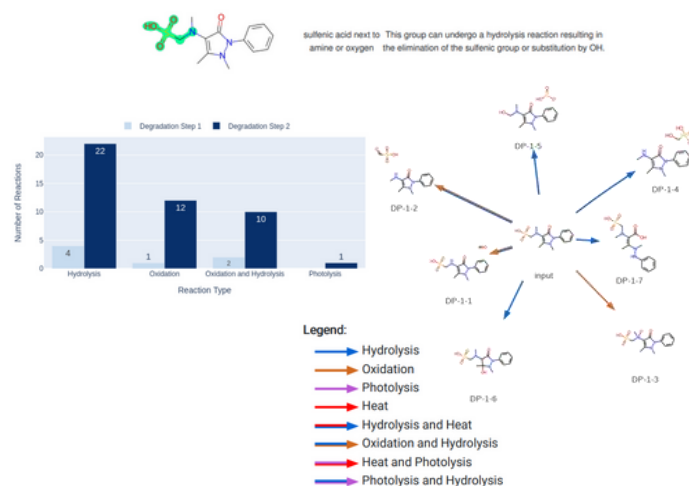
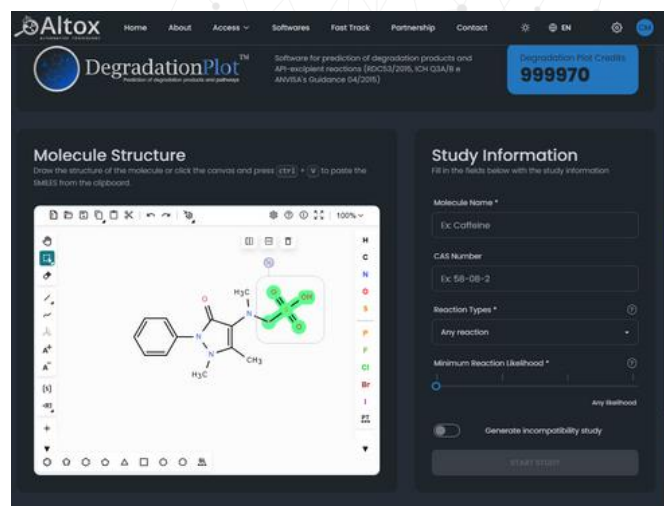
O software DegradationPlot, fruto de uma parceria entre a Eurofarma e Alttox, é uma ferramenta *in silico* desenvolvida especificamente para obtenção destas respostas, sendo possível:

- Apontamento de vias conhecidas ou teoricamente possíveis de degradação;
- Identificação de grupos suscetíveis à degradação;
- Previsão das condições para as quais o IFA é mais ou menos susceptível a degradação;
- Previsões de incompatibilidades e reações entre IFA- excipientes e expert review para reações IFA-IFA;
- Previsão de estruturas de PDs que podem ser esperados nas diferentes condições;
- Previsão de tempo de retenção para analitos de escolha

A ferramenta está sendo disponibilizada gratuitamente em pacotes definidos de créditos para clientes ativos / usuários clientes com pelo menos 3 estudos de consultoria contratados em 2025.



Saiba mais ou solicite uma apresentação:
<https://hub.alttox.com.br/software/>



Economia de tempo e aumento da agilidade: Respostas rápidas e precisas reduzem o tempo necessário para conhecer o perfil de degradação teórico para poucos minutos

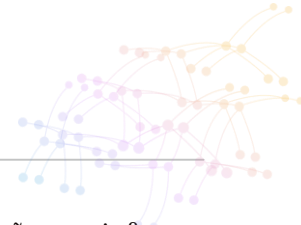
Redução de erros e conformidade: A automatização de predições minimiza falhas humanas

Maior eficiência e produtividade: Automatiza tarefas, permitindo que a equipe se concentre em atividades mais estratégicas, com dados teóricos que podem evitar testes e custos desnecessários

Agilidade na resposta a exigências: Respostas técnicas rápidas e de qualidade para autoridades regulatórias.

Capacitação contínua: Treinamentos práticos com foco no dia-a-dia e contexto regulatório

Conformidade facilitada: Identificação rápida de eventuais produtos de degradação reportados em bases de dados mundiais



Conclusão

A transição para a RDC 53/2015 certamente foi um desafio que envolveu uma revolução em infraestrutura e recursos humanos, enquanto que a RDC964/2025 - salvo com algumas novas condições e alguns novos endpoints, conceitos e práticas - tem eixo regulatório mais voltado para boas práticas baseadas em conhecimento prévio, realidade de cada produto e justificativas bem embasadas.

A grande diferença no timing, qualidade final e no custo dos estudos estará justamente na capacidade de delinear os estudos adequadamente, explorar teoria e dados prévios, evitar os testes ou componentes desnecessários dos delineamentos com Justificativas Técnicas bem embasadas com uso de conhecimento, tecnologia e análise crítica, evitando exigências.

Neste novo arbabouço, somente com o conhecimento de como o medicamento pode degradar, grupos susceptíveis a degradação, vias conhecidas ou teoricamente possíveis de degradação, riscos de incompatibilidade IFA-excipientes, e reações IFA-IFA, é possível delinear experimentos, evitando falhas como “over-stressing” ou componentes desnecessários nos estudos, e neste ponto, o uso de literatura combinado com modelos *in silico* é o estado-da-arte. Muitos de nossos clientes apontam mudanças positivas na norma, e de certa forma, já exploravam as oportunidades dos modelos *in silico* e conhecimento teórico caso-a-caso, o que agora passa a ser modelo de fato preconizado pela RDC 964/2025.

Certamente é uma diretriz que deixa este aspecto-chave nas entrelinhas, e as empresas com mais acesso a tecnologia e conhecimento especializado, certamente terão maior capacidade competitiva e sucesso regulatório, o que de certa forma responde à pergunta principal do título deste ensaio.

SOBRE OS AUTORES



Carlos E. Matos dos Santos

Farmacêutico, Mestre em Saúde Pública (FSP/USP) e Doutor em Toxicologia pela FCFRP/USP). Ex-professor de Toxicologia do curso de pós-graduação em Ciências Toxicológicas da Faculdade Oswaldo Cruz. Pesquisador responsável pelo projeto PIPE FAPESP iS-Tox (2016-2017), com relevantes premiações, publicações, indicações e láureas. Experiência regulatória de mais de 13 anos, transitando entre as áreas de avaliação de risco, modelos *in silico*/IA e toxicologia regulatória, suas contribuições na Toxicologia resultaram em publicações de livros, capítulos, monografias, artigos científicos, reports, pareceres técnicos, ferramentas/software *in silico*, premiações de pesquisa e outros. Pioneiro na temática dos modelos *in silico* com fins regulatórios no Brasil. Nomeado pela Farmacopeia Brasileira / ANVISA para o Comitê de revisão de capítulo de Solventes Residuais (2024-2025). Diretor e fundador da Altox.



Denis Padeiro

Experiência de mais de 30 anos na área farmacêutica e afins, atuando em diversas empresas nacionais e multinacionais, como Bayer, Schering Plough, Sanofi, Sandoz, Eurofarma, US Pharmacopeia e Brainfarma (Hypera), em setores como Pesquisa e Desenvolvimento, Controle de Qualidade, Garantia da Qualidade, Validação e Relacionamento com Clientes. Profundo conhecimento em processos de submissão via CADIFA e acompanhamento de inspeções para emissão de CBPF – Anvisa, incluindo respostas a exigências e elaboração de CAPA. Expertise em submissões de processos de medicamentos na Anvisa e Europa. Habilidade no relacionamento e negociações com a indústria, órgãos do governo, universidades e organizações. Conhecimento aprofundado de prospecção e seleção de fornecedores, com foco em qualidade e custo compatível. Professor e Palestrante Nacional e Internacional.

New EMA Draft on Non-Mutagenic Impurities Qualification: Are you ready?

Accelerate Compliance and Minimize Testing with ToxLens®

Trial for free:
Complete In Silico Framework for Qualification of NMIs fully aligned with EMA's recommendations



01

Metabolite screening

Our software determines if the impurity is a known human or animal metabolite through advanced similarity analysis against a curated database (>220,000 metabolites). Supports qualification when sufficient exposure is demonstrated.



02

API-Like Classification

Our models assess structural, physicochemical, and pharmacokinetic similarity between the impurity and the API. They predict ADME properties and, when applicable, classify impurities as API-like, streamlining qualification based on existing API safety data.



03

Toxicophore & Structural Alert Profiling

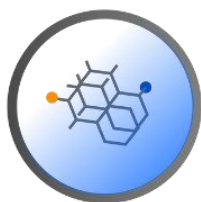
The tool performs automated toxicophore screening and structural alert identification using SAR-based and Machine Learning models. Potential toxicological concerns are identified early in the assessment by API-Impurity Comparisons for 6 toxicological endpoints.



04

Level of Concern — Regulatory-Oriented Decision

Integrates exposure, dose, administration route, and treatment duration to contextualize impurity risks and classify them according to EMA guidelines.



ToxLens
Next-Generation ADMETox Engine

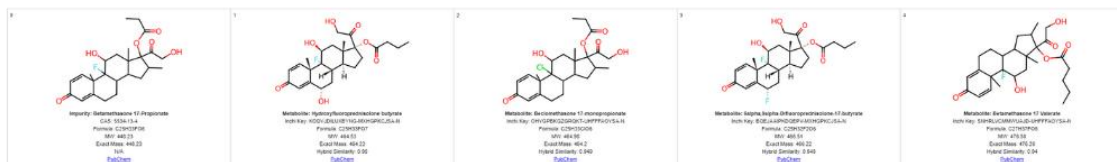
- ✓ High-quality and OECD-validated models
- ✓ Graphical reports & similarity maps
- ✓ Reduced need for additional toxicological studies
- ✓ Ready for EMA's upcoming guidelines

Request your FREE trial now and get ahead of regulatory expectations!

✉ support@alttox.com.br

🌐 <https://hub.alttox.com.br/software/>

ToxLens® — Your All-in-One **In Silico** Solution



Identifies if the impurity is a known human or animal metabolite (220,000+ curated database)

1 MetaboPrint Module

Metabolite screening

2 APITrack Module

PC, PK and Similarity Analysis

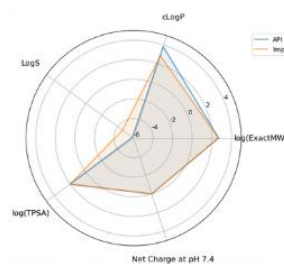
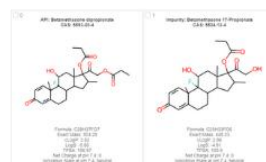
3 ToxScreen Module

Toxicophores screening

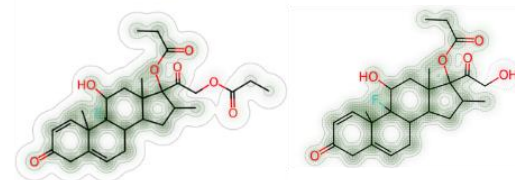
4 Level of Concern Considerations

Final risk-based report

ToxLens
Next-Generation ADMETox Engine



Prediction of PC (polarity, solubility, lipophilicity, ionizability, and molecular weight) and PK (absorption /bioavailability /permeability metrics, distribution, metabolism, and excretion) properties



FP Similarity MACCS Tanimoto: 0.96

Alerts (API) = Not found

Alerts (impurity) = Not found

ToxScreen) systematically evaluates similarity and presence of known toxicophores (structural alerts) for general toxicity (i. liver, ii. kidney, iii. cardiovascular system (CVS), iv. gastrointestinal tract (GIT), v. central nervous system (CNS), and vi. respiratory system (RS) for both API and impurity. Additional validated (Q)SAR, Machine Learning and Read-across models are provided

Provides EMA-compliant risk contextualization based on exposure, route, dose and others

Streamlining Impurity Qualification, Scientifically
ToxLens® — Predict, Qualify, Comply.



support@alttox.com.br



<https://hub.alttox.com.br/software/>

ToxLens® Report — Your Regulatory-Ready Document

Automatically Generated | High-Quality | EMA-Aligned

The ToxLens Report is more than a simple output — it is a complete, standardized, and regulatory-aligned toxicological assessment designed to directly support impurity qualification under the EMA's new draft for Non-Mutagenic Impurities (NMIs).

Fully EMA Draft-Compliant

Organized according to the principles and criteria outlined in the 2025 EMA draft for non-mutagenic impurity qualification, integrating exposure considerations, API-likeness, metabolite identification, and toxicophore evaluation.

OECD-Validated Models

All QSAR and ADME models comply with OECD (Q)SAR principles and assessment framework (2007 + 2023), reinforcing reliability and regulatory acceptance.

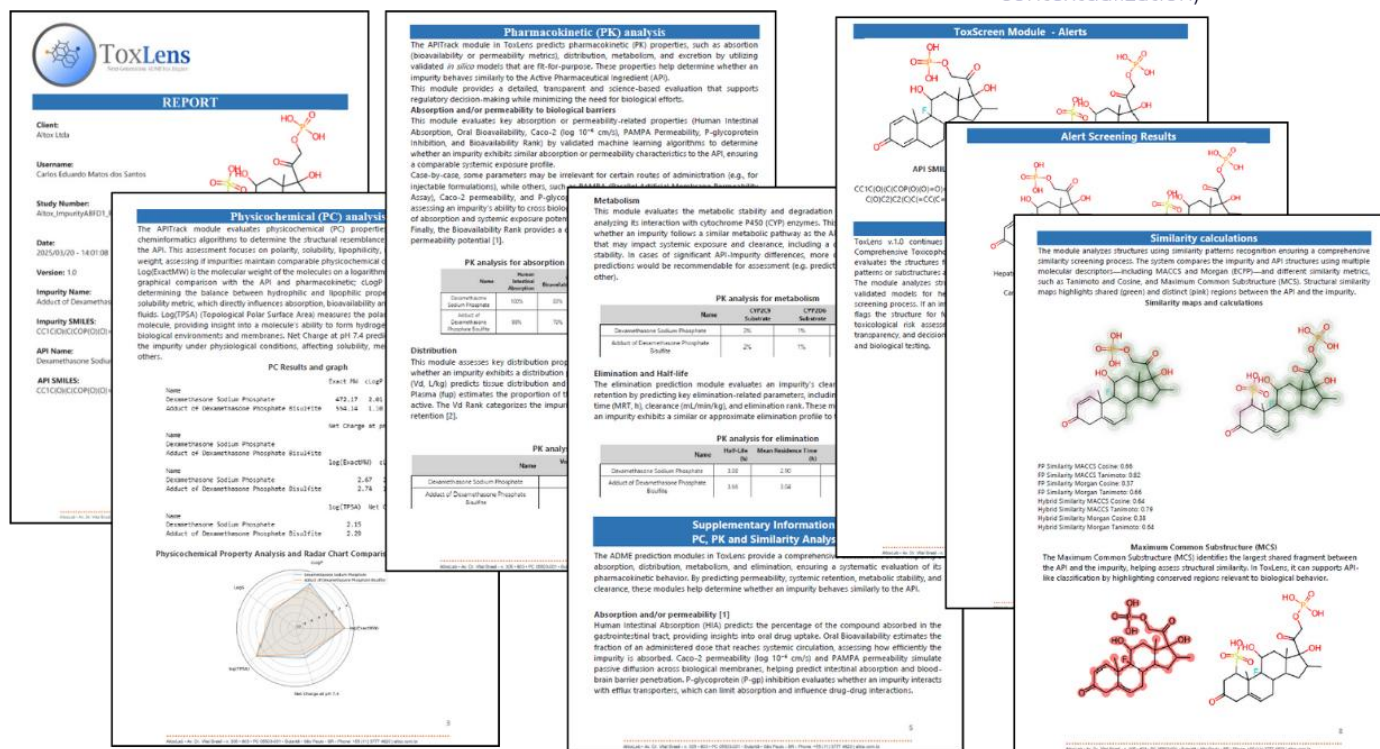
Graphical & Intuitive

Visuals, similarity maps, exposure risk charts, and structural overlays facilitate understanding and directly support regulatory decision-making.

Stepwise Regulatory Documentation

Each assessment is reported in dedicated sections:

- MetaboPrint (Metabolite search)
- APITrack (Structural, Physicochemical, and PK similarity)
- ToxScreen (Toxicophore screening)
- Level of Concern (EMA-aligned risk contextualization)



Streamlining Impurity Qualification,
Scientifically
ToxLens® — Predict, Qualify, Comply.

Request your **FREE** trial now and get
ahead of regulatory expectations!

✉ support@alttox.com.br

🌐 <https://hub.alttox.com.br/software/>

Brief history of the Institution and Experience



History

Alttox Ltda was founded in 2012 and is considered a reference in the toxicological assessment of impurities, degradation products, and others, in compliance with local and international guidelines, including methodologies for data collection, processing, data integration, and information generation, as well as artificial intelligence based on chemical/structural, toxicological, environmental, and regulatory data. It has a technical core with expertise spanning Toxicology, Regulatory Affairs, Chemoinformatics, Data Science/AI, Chemical/Environmental Safety, and Information Technology.

A pioneering company in the field of In Silico Toxicology in Brazil, with nearly a decade of history and a track record of success;

- Recognized as a national reference in toxicological assessments, training, toxicology software, technical consulting, and regulatory meetings with ANVISA;
- Promoted knowledge on QSAR methods and validation among regulatory agencies, successfully establishing this approach as a regulatory reality for some of the country's leading pharmaceutical industries;
- With innovation at its core, it launched the first in silico modeling platform for regulatory purposes in Brazil and Latin America, in a project funded by FAPESP.

Our successful systems

- iS-Tox – The first platform in Latin America for in silico/QSAR assessment and real-time prioritization of chemical substances (<https://is-tox.com/>). It includes 12 toxicological and environmental softwares for chemical safety and ecotoxicological evaluation (based on REACH/TSCA/DSL and other regulatory frameworks). It contains high-quality curated data for over 250,000 chemical compounds. Funded by FAPESP (~R\$1.2mi).
- Pharma-Hub – A platform focused on QSAR/in silico analysis with 6 softwares containing AI models for pharmaceutical products and ICH regulatory guidelines (<https://hub.alttox.com.br/software/>). Developed in collaboration with the pharmaceutical sector with ~R\$4,1mi invested over four years.

13+

Years of operations

200+

Projects

80+

Satisfied clients

12+

New R&D softwares over last years

Some clients over 13 years



Awards

- FIESP Artificial Intelligence Award (2024)
- João Floretino Innovation Award (Brazilian Academy of Pharmaceutical Sciences) (2019)
- International Lush Prize Nomination (2020)
- Scientific awards and invitations at various conferences and regulatory organizations



A pioneering company in the field of Chemical Databases and Computational Toxicology in Brazil, with over a decade of regulatory experience, having launched proprietary systems considered pioneers in Brazil and Latin America, with global recognition in international challenges.

Publications

- 3 books, 6 book chapters, 14 scientific articles
- Over 80 clients served with technical reports, monographs, expert opinions, and safety documents

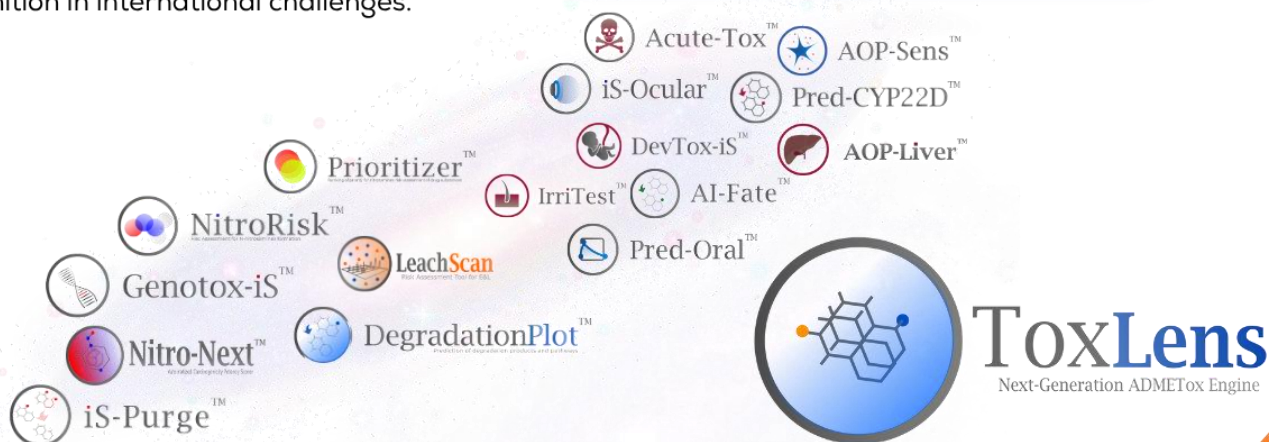
<https://scholar.google.com.br/citations?user=Fd50DZMAAAAJ&hl=pt-BR>

<https://alttox.com.br/publicacoes/>

Press mentions

- Forbes: <https://forbes.com.br/negocios/2019/09/start-up-brasileira-de-ia-preve-expansao-de-25-ate-final-do-ano/>
- FAPESP Innovation: <https://pesquisaparainovacao.fapesp.br/inteligencia-artificial-racionaliza-testes-com-moleculas-e-reduz-o-uso-de-animais/1089>
- Globo: <https://revistapegn.globo.com/Tecnologia/noticia/2019/07/inteligencia-artificial-ajuda-reduzir-o-uso-de-animais-em-testes-de-laboratorios.html>

Tools



Ready for the EMA's New Standards?

With ToxLens®, you are fully equipped to qualify non-mutagenic impurities efficiently, transparently, and scientifically — minimizing unnecessary studies and meeting regulatory expectations with confidence.

Request your FREE trial now and get ahead of regulatory expectations!

✉ support@alttox.com.br

🌐 <https://hub.alttox.com.br/software/>