

Fluxo para Avaliação de Impurezas Elementares em Medicamentos

32

Jair Calixto



SINDUSFARMA



Fluxo para Avaliação de Impurezas Elementares em Medicamentos

Volume 32

Jair Calixto

Outubro/2019

Mensagem da Diretoria

A Diretoria do Sindusfarma tem o prazer de levar aos profissionais das empresas associadas e a todos os interessados no setor farmacêutico o guia "Fluxo para Avaliação de Impurezas Elementares em Medicamentos".

A presente publicação foi elaborada com o propósito de orientar as indústrias farmacêuticas e do complexo produtivo da saúde sobre o controle das impurezas metálicas, em sintonia com as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e do Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos em Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH, na sigla em inglês).

Assim, o Sindusfarma se associa à Anvisa e ao ICH no propósito de disseminar, elevar e igualar os padrões técnicos e regulatórios da produção de medicamentos no mundo, garantindo o desenvolvimento e o registro de produtos seguros, eficazes e de alta qualidade.

Nelson A. Mussolini

Presidente Executivo

Apresentação

A incorporação dos Guias do ICH por parte da Anvisa dá novas abordagens para o controle de qualidade na indústria farmacêutica instalada no Brasil.

O processo de avaliar e controlar as impurezas elementares requer a padronização em toda a cadeia, necessária para a execução das análises de rotina e a tomada de decisões.

Em linha com os novos requerimentos e com o objetivo de tornar mais eficientes essas decisões em todos os elos e etapas, este guia apresenta as possíveis abordagens para avaliar as impurezas elementares do produto final e avaliar as impurezas dos componentes de formulação, processos e embalagens.

Jair Calixto

Diretor de Assuntos Técnicos e Inovação

Colaboradores

Adrielle Alves de Rezende
Alex Sandro Cosme Stobodzian de Araújo
Amanda Cunha
Ana Conçani
Ana Paula Felix de Lima Mattos
Andrea Regina Biagioni Lopes
Andreza Mendes
Bruno Lopes
Carlos Rezende
Catia Bettini
Charles M. Santos
Cristiane Lorianio
Daiane Varnier
Daniel Oliveira Martins
Danielly Freire
Diego Zulkiewicz Gomes
Eder Lorenzato
Edilene de Sousa Santos Lira
Elcio Ferreira Soares
Fernando Marques
Flávio Renato da Silva
Jessé Lagos
Jonatas Policcici de Faria
Jorge Rodrigo da Silva
Júlia Cândida dos Santos Cordeiro
Karine Vicente
Katherine Chacon Madrid
Kátia Alves Costa
Marcela Zaim
Marcos José Freitas Júnior
Maurício Arruda
Meire Baglioni
Michelle Sumiyoshi
Natália Salomão
Paloma Garcia
Paulo Eliandro da Silva Junior
Pedro Fiorante
Priscila Silva Moreira
Rafael Wihby Leite
Renan Chillelli
Ricardo Rodrigues
Roberta Nobre
Ruth Rangel Caetano

Coordenação

Jair Calixto

Sumário

1. Introdução/objetivos	9
2. Escopo	9
3. Etapas das atividades	10
3.1 Mapeamento do processo	10
3.2 Insumos farmacêuticos ativos	12
3.3 Excipientes	13
3.4 Processos de fabricação	14
3.5 Água	15
3.6 Embalagens primárias	15
3.7 Outros	17
3.8. Potenciais impurezas elementares	18
4. Consolidação da análise de risco	18
4.1 IFA e excipiente	18
4.2 Produto acabado (PA) medicamento	19
5. Resultados da análise de risco e estratégia de controle	21
5.1 Estratégia usando análise de risco cujos limites são conhecidos e que estejam abaixo dos 30% de impurezas	21
5.2 Estratégia usando análise de risco com posterior método analítico cujos limites estejam abaixo dos 30% de impurezas	23
5.3 Estratégia de controle (medidas de mitigação)	24
6. Considerações especiais para produtos de origem biotecnológica	26
7. Avaliação de impurezas elementares e seus impactos em alterações pós-registro	27
8. Conclusões	27
9. Documentos, planilhas, tabelas e formulários utilizados	28
10. Referências	29

1. Introdução/objetivos

Processo para avaliar e controlar as impurezas elementares (IE) no produto – insumo farmacêutico ativo (IFA) e/ou medicamento –, usando os princípios de gerenciamento de risco, conforme descrito no ICH Q9. Esse processo fornece uma plataforma para o desenvolvimento de uma estratégia de controle baseada em risco para identificar as impurezas elementares no medicamento.

O objetivo deste guia é sugerir uma padronização para a cadeia de tomada de decisão e nortear sobre a necessidade de avaliação de risco ou execução de análise de rotina de impurezas elementares das matérias-primas e dos medicamentos desenvolvidos e fabricados pela empresa farmacêutica, tomando como base os documentos comprobatórios provenientes dos fabricantes de IFA, excipientes, materiais de embalagem e do processo produtivo.

Os casos em que o guia não se aplica deverão ser discutidos e conduzidos de maneira particular.

Possíveis abordagens

1. Avaliar o perfil de IE do produto final (incluindo potenciais contribuições do sistema de embalagem quando apropriado); ou
2. Avaliar o perfil de IE dos componentes da formulação, do processo e das embalagens, considerando o produto final.

Além do exposto acima, cumprir com os requerimentos das legislações, visando à conformidade na garantia de que potenciais e diversas fontes de contaminação inorgânicas sejam mantidas sob controle, por meio de um processo robusto e bem estabelecido de fabricação, que mantenha a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos.

2. Escopo

As IE em medicamentos surgem de várias fontes; elas podem ser resíduos de catalisadores que foram adicionados intencionalmente na síntese ou estar presentes como impurezas (por exemplo, por meio de interações com equipamentos de processo ou sistemas de acondicionamento ou por estarem presentes em componentes do medicamento).

Essa diretriz apresenta um racional para avaliar, controlar e limitar as impurezas elementares nos produtos, usando os princípios de gerenciamento de risco, conforme descrito no Guia ICH Q9.

3. Etapas das atividades

Uma análise crítica dos fluxogramas de fabricação dos medicamentos da empresa deve ser realizada com base nas diretrizes do Guia ICH Q3D² em consonância com o capítulo <232> da U.S. Pharmacopeia (USP) "Elemental impurities – limits"³. Considerando que impurezas elementares podem advir de diversas fontes, que vão desde a adição intencional de catalisadores metálicos durante o processo produtivo até a possível lixiviação devido às interações com o material de embalagem ou mesmo com os equipamentos envolvidos no processo, é possível estabelecer uma avaliação de risco embasada em potenciais fontes de inclusão de impurezas elementares, seguindo as premissas de controle recomendadas no guia.

O Diagrama de Ishikawa (figura 1), também chamado de Diagrama de Causa e Efeito, sumariza as principais fontes de contribuição de impurezas inorgânicas incorporadas durante o processo de fabricação de um medicamento.

3.1 Mapeamento do processo

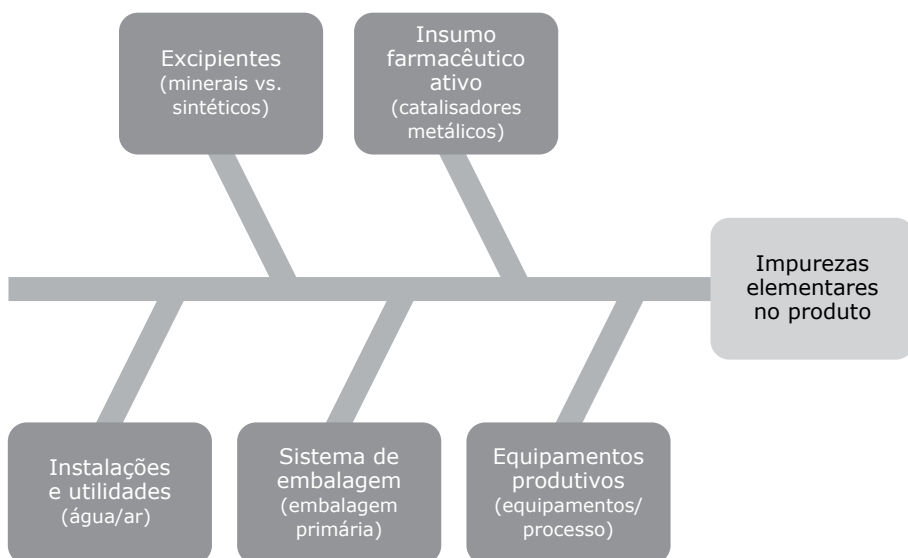


Figura 1 – Diagrama de Causa e Efeito para as fontes de entrada de IE.

Primeiramente, é necessário identificar as possíveis impurezas metálicas presentes no medicamento (desde as já conhecidas e elucidadas durante o processo até aquelas com maior potencial de estarem presentes em níveis não permissíveis por sua toxicidade.

A depender da rota de administração, alguns elementos se tornam mais críticos do que outros, conforme apresentado na tabela 5.1 do Guia ICH Q3D (R1). Caso um dos elementos citados na tabela seja adicionado intencionalmente aos componentes ou ao produto, este deverá ser avaliado independentemente da rota de administração.

Em um exemplo hipotético, considerando-se que os medicamentos em avaliação são produtos destinados à via de administração oral, com dose máxima de ingestão diária de determinada concentração do ativo farmacêutico e determinada concentração do produto (p. ex.: um ativo mais os excipientes), sem que nenhum dos elementos citados na tabela 5.1 tenha sido adicionado na síntese ou produção dos insumos e/ou do produto, serão considerados os elementos das classes 1 e 2A na análise de risco. A tabela a seguir apresenta os limites estabelecidos no capítulo 232 da U.S. Pharmacopeia – USP³, que trata dos limites de exposição diária e dos elementos que devem ser considerados na análise de risco.

Dose máxima diária (µg/dia) (PDE)		
Elemento	Classe	Oral
Cd	1	5
Pb	1	5
As	1	15
Hg	1	30
Co	2A	50
V	2A	100
Ni	2A	200

Tabela 1 – Impurezas elementares mais críticas dos grupos 1 e 2A.

3.2 Insumos farmacêuticos ativos

A primeira etapa é verificar no certificado de análise emitido pelo fabricante do IFA quais impurezas metálicas são controladas de forma específica. Uma avaliação sobre o processo de fabricação do IFA, descrita no DMF, deve ser realizada de modo a verificar se as impurezas metálicas participantes de todas as etapas de fabricação são monitoradas de forma apropriada. Por exemplo, caso, em uma etapa de síntese, determinado catalisador seja utilizado, verificar se os metais presentes em sua composição estão descritos no certificado de análise. Se existir alguma impureza metálica envolvida no processo que não é monitorada de forma específica, o fabricante deverá apresentar justificativa para tal isenção de monitoramento dessa determinada impureza, por meio de estudo de *carryover* ou via *skip test*. Essa justificativa deve contemplar, no mínimo, pureza de todos os materiais utilizados na síntese, equipamentos adotados no processo produtivo e material de embalagem.

A segunda e última etapa é a avaliação da especificação a ser utilizada para cada impureza metálica, ou seja, verificar se os limites adotados estão de acordo com o ICH Q3D. Além disso, a metodologia seguida para a identificação e quantificação da impureza metálica em questão deve ser validada. Os critérios de validação podem ser os estabelecidos pelos limites impostos no ICH Q2 (R1) ou regulamentos instituídos pela ANVISA. O fabricante do IFA não deve se isentar de controlar a impureza metálica tendo como justificativa a forma farmacêutica final do produto. Essa avaliação cabe ao fabricante do medicamento.

Possíveis fontes de coleta de dados das impurezas de um IFA:

- i. identificação de impurezas via testes executados pelo fornecedor;
- ii. informações sobre ausência de impurezas conforme carta do fornecedor;
- iii. identificação de impurezas via literatura internacional: farmacopeias, guias, handbooks, artigos científicos, quando possível e se disponível;
- iv. identificação de impurezas via informações internas das empresas.

O primeiro passo para a avaliação da necessidade ou dispensa da realização do teste de (IE) é avaliar qual é a via de administração do produto acabado em estudo e quais insumos estão envolvidos no processo (IFA, excipiente, embalagem).

Deverá ser considerada a classificação dos limites tabelados pelo Guia ICH Q3D para cada uma das impurezas elementares a serem avaliadas.

Passos recomendados para determinação dos limites de IE

1. Avaliação da documentação do fabricante (DMF/CoA) para a identificação de IE (adicionadas intencionalmente ou não) a serem controladas.
2. Avaliação da forma de controle/testes executados pelo fabricante da matéria-prima (MP).
3. Confirmação dos limites/especificação de IE esperados de acordo com a via de administração para a qual a MP se destina.
4. Solicitação da Análise de Risco do Fabricante, com os resultados de três lotes.
5. Após avaliação da Análise de Risco do Fabricante, realizar a Análise de Risco Interna, de modo a aferir se é justificável a não realização de análise quantitativa de IE na rotina de liberação da MP, tendo em conta o *Threshold Concern* de 30% sobre a exposição diária permitida (PDE) da(s) IE no produto. De acordo 1 e 2A do ICH Q3D.

Nos casos em que não for justificável a dispensa da realização dos testes pela empresa fabricante do medicamento, recomenda-se que seja desenvolvido e validado um método analítico de IE, internamente ou via terceirização, utilizando técnica analítica adequada (p. ex.: ICP-OES ou ICP-MS, entre outras aplicáveis).

Recomenda-se descrever os insumos em uma tabela, com as respectivas dosagens de cada um deles por dose terapêutica ou mg/g de produto final, inserindo, por exemplo, os campos componentes da formulação, nome do fabricante e dosagem, conforme tabela exemplo A.4.8 do Guia ICH Q3D (R1)².

3.3 Excipientes

Possíveis fontes de coleta de informações sobre impurezas elementares de excipientes:

- I. identificação de impurezas em excipientes via testes executados pelo fabricante;
- II. informações sobre ausência de impurezas conforme carta do fabricante;
- III. identificação de impurezas via literatura internacional: farmacopeias, guias, handbooks, artigos científicos, quando possível e se disponível;
- IV. identificação de impurezas via informações internas das empresas.

Passos recomendados para determinação dos limites de IE

1. Avaliação da documentação do fabricante (TDP/CoA) para a identificação de IE (adicionadas intencionalmente ou não) a serem controladas.
2. Avaliação da forma de controle/testes executados pelo fabricante da matéria-prima (MP).

3. Confirmação dos limites/especificação de IE esperados de acordo com a via de administração para a qual a MP se destina.
4. Solicitação da Análise de Risco do Fabricante, com os resultados de três lotes.
5. Após avaliação da Análise de Risco do Fabricante, realizar a Análise de Risco Interna, de modo a aferir se é justificável a não realização de análise quantitativa de IE na rotina de liberação da MP, tendo em conta o *Threshold Concern* de 30% sobre a PDE da(s) IE no produto.

Nos casos em que não for justificável a dispensa da realização dos testes pela empresa fabricante do medicamento, deverá ser desenvolvido e validado um método analítico de IE, internamente ou via terceirização, utilizando técnica analítica adequada (p. ex.: ICP-OES ou ICP-MS, entre outras aplicáveis).

Caso seja necessária a avaliação de IE por método analítico, protocolar inclusão de especificação e método para controle das impurezas.

3.4 Processos de fabricação

Composição do material do equipamento que possa causar interferência

Os equipamentos utilizados no processo produtivo devem estar devidamente qualificados e apresentar relatórios de qualificação vigentes. Além disso, o potencial de carreamento de impurezas elementares para o produto acabado é substancialmente inferior quando comparado ao processo de obtenção do fármaco e de outros insumos (excipientes), uma vez que sua rota de síntese é consideravelmente mais agressiva. O conhecimento do processo de obtenção do medicamento em estudo também deve ser levado em consideração, visto que podem ser empregadas etapas de processo com maior consumo energético, tais como aquelas que demandam temperaturas elevadas ou reagentes que atuam termodinamicamente no processo. Sendo assim, o risco de os equipamentos de fabricação contribuírem para a contaminação do produto acabado, por impurezas elementares, pode ser considerado baixo de acordo com o ICH Q3D.

O uso de uma tabela pode ser útil, listando os equipamentos e respectivas tags envolvidos no processo de fabricação do medicamento em estudo. Equipamentos contendo aço inoxidável 316 ou 316 L podem lixiviar, entre outros elementos, como cromo, molibdênio e níquel para o produto.

O cromo é altamente resistente à oxidação, podendo oxidar a Cr⁶⁺ somente na presença de ácido perclórico e persulfato de amônio. Pode precipitar somente

se forem empregadas altas temperaturas (acima de 1.500 °C). Uma vez que dificilmente tais condições são alcançadas durante o processo produtivo de medicamentos em geral, o crômio é altamente improvável de lixiviar para o medicamento.

Tal como o crômio, o molibdênio possui alta resistência às altas temperaturas, além de baixa expansão térmica. Diante de um processo produtivo mais brando, é improvável a sua lixiviação, e, portanto, esse metal, provavelmente, não seria contemplado na análise de risco de um medicamento.

O níquel deve ser contemplado na análise de risco, sendo ele intencionalmente adicionado ou não ao processo, conforme apresentado na tabela 5.1 do Guia ICH Q3D (R1)². Porém, como discutido anteriormente, o risco de os equipamentos contribuírem para a contaminação do produto acabado por níquel é baixo.

3.5 Água

O risco de inclusão de alguma impureza elementar na água utilizada no processo de fabricação é reduzido, uma vez que é empregada água purificada com requerimentos de qualidade compendiais, segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Uma vez que o sistema da qualidade garante que a água (PW e/ou WFI) utilizada no processo de fabricação atende os requerimentos compendiais. Por exemplo, FB 5, USP, EP, JP. Embora não haja testes específicos para metais pesados em água purificada nos requerimentos da Farmacopeia Brasileira, a presença ou ausência de metais pode ser demonstrada por meio do ensaio de condutividade, uma vez que metais pesados em soluções aquosas existem no estado iônico. Com isso, baseado no ICH Q3D, considera-se que o risco da adição de impurezas elementares, através da água purificada ao medicamento, durante o processo produtivo é baixo, visto que a água utilizada é analisada conforme a Farmacopeia Brasileira. É seguro afirmar que o controle é adequado, e a incorporação de metais pela água purificada é pouco relevante.

3.6 Embalagens primárias

A probabilidade de interação da embalagem primária utilizada no acondicionamento do medicamento em estudo, juntamente com a forma farmacêutica associada à sua via de administração, é determinada conforme tabela 1 do capítulo <1664> da USP³ "Assessment of drug product leachables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems".

De fato, já é de amplo conhecimento que a probabilidade de lixiviar impure-

zas metálicas para sólidos administrados por via oral é mínima. Adicionalmente, o fornecedor de embalagem pode disponibilizar estudos de lixiviação de impurezas elementares, que auxiliam a avaliação pela empresa. Dados qualitativos e quantitativos dos extraíveis e lixiviáveis, composição e especificações dos materiais de embalagem podem ser obtidos por meio de farmacopeias.

Nas formas farmacêuticas líquidas ou semissólidas, a interação com a embalagem, normalmente, tende a ser maior do que nas formas farmacêuticas sólidas. Nesse sentido, características dos líquidos, como pH e tipos de solventes, possuem maior influência na taxa de lixiviação.

Passos recomendados para determinação dos limites de IE

1. Confirmação dos limites/especificação de IE esperados de acordo com a via de administração à qual o produto acabado (PA) se destina.
2. Avaliação do tipo de material (composição) da embalagem primária (EP), forma farmacêutica e identificação das IE adicionadas intencionalmente ou não intencionalmente.
3. Nos casos em que a EP apresentar alguma IE, esta deverá ser contemplada no total previsto de limite aceitável para o medicamento.
4. Um racional para identificar o grau de interação entre as formas farmacêuticas e as embalagens e sistemas de fechamento é demonstrado nas tabelas 4 e 5 abaixo:

Material de embalagem – potencial interações

Grau de risco associado com a rota de administração	Probabilidade de interação de material da embalagem e forma farmacêutica		
	Alta	Média	Baixa
Altíssimo	Aerossóis e soluções inalatórias; injetáveis e suspensões injetáveis	Pós estéreis e pós para injetáveis; pós inalatórios	
Alto	Soluções e suspensões oftálmicas; pomadas transdérmicas e emplastos; aerossóis nasais e sprays		
Baixo	Soluções e suspensões tópicas; aerossóis tópicos e linguais; soluções e suspensões orais	Pós tópicos; pós orais	Comprimidos e cápsulas (duras e moles) de uso oral

Adaptado de: *US FDA Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (1999)*

Tabela 2 – Grau de interação entre embalagens primárias e formas farmacêuticas.

Risco potencial de inclusão de impurezas elementares, provenientes do sistema de embalagem no produto	Classes específicas de produto	Exemplo Considerações/ potenciais compostos de interesse Embalagem
Alto	Injeções e suspensões injetáveis;	Embalagem de vidro – lixiviamento potencial de As
	aerossóis e soluções inalatórias;	
	soluções parenterais	
Moderado	Soluções e suspensões oftálmicas;	Embalagem de vidro – lixiviamento potencial de As
	emplastro transdérmico;	Embalagem metálica – lixiviamento potencial de impurezas elementares a depender do sistema de embalagem e composição/ pH da formulação
	cremes e pomadas;	
	aerossóis nasais e sprays	
Insignificante	Sólidos orais;	Interações sólido-sólido produzem pouca ou nenhuma oportunidade para transferência de impurezas metálicas do sistema de embalagem para o produto
	cápsulas orais (duras ou moles);	
	pós orais;	
	pós estéreis;	
	pós inalatórios;	
	pós para injeção;	
	pós tópicos	

Tabela 3 – Risco potencial de inclusão de IE devido à embalagem x forma farmacêutica.

3.7 Outros

Outros elementos, possíveis doadores de impurezas elementares aos produtos, além daqueles citados anteriormente, podem ser identificados, a depender do caso específico.

Isso é possível por meio da avaliação da ordem de produção e do processo de fabricação do medicamento e identificação das IE adicionadas intencionalmente ou não adicionadas intencionalmente, verificando a composição do material dos equipamentos, lubrificantes, entre outros, utilizados na manipulação/manufatura do produto acabado.

3.8. Potenciais impurezas elementares

Os elementos das classes 1 e 2A devem ser contemplados na análise de risco, mesmo que não sejam adicionados intencionalmente ao processo, conforme tabela 5.1 do Guia ICH Q3D², para todos os medicamentos.

Selecionar a abordagem para conversão entre as PDEs de cada metal e as concentrações limites de acordo com as opções 1, 2 ou 3, conforme indicado no Guia ICH Q3D. Os resultados obtidos da análise de uma unidade de dosagem típica são escalonados para uma dose diária máxima e comparados à PDE.

4. Consolidação da análise de risco

Elaborar uma avaliação de risco com todos os requisitos abaixo:

4.1 IFA e excipiente

4.1.1 Identificação de potenciais impurezas elementares: identificar as fontes e informar se são intencionalmente adicionadas.

4.1.2 Avaliação: com base na análise de risco, a triagem de impurezas elementares é principalmente focada em impurezas elementares classe 1 e classe 2A para sólidos orais, além das impurezas declaradas pelo fabricante. Para inalatórios e parenterais, verificar a tabela do ICH Q3D (tabela 5.1)².

4.1.3

Elemento	Classe	Concentração (µg/g) Produtos de uso oral
Cd	1	0,5
Pb	1	0,5
As	1	1,5
Hg	1	3
Co	2A	5
V	2A	10
Ni	2A	20

Tabela 4 – Concentração dos metais das classes 1 e 2A.

4.1.4 Relatar os resultados dos lotes pilotos ou escala industrial para as impurezas elementares mencionadas, consideradas críticas para a via de administração, caso elas **NÃO** tenham sido intencionalmente adicionadas.

4.1.5 Se houver algum outro metal intencionalmente adicionado, ele deve ser considerado na avaliação de risco e os resultados devem ser relatados.

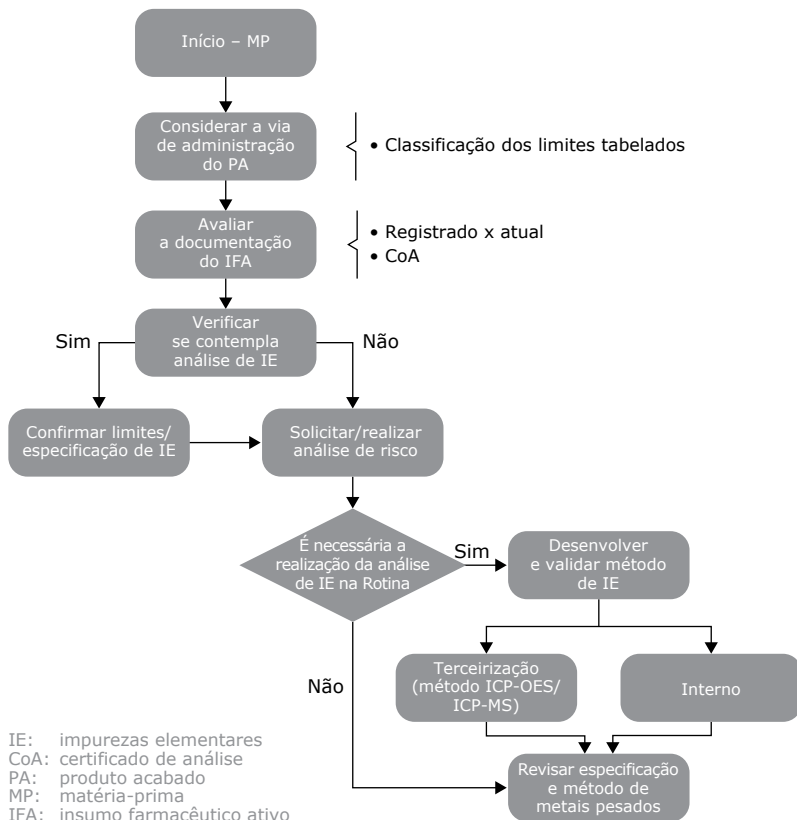


Figura 2 – Fluxograma para identificar IE em IFAs e excipientes.

4.2 Produto acabado (PA) / medicamento

4.2.1 Elaborar uma avaliação de risco conforme as instruções descritas nos itens a/b “IFA e Excipiente”, considerando o limite de controle para o produto acabado.

4.2.2 Se qualquer resultado observado na avaliação de risco estiver acima do limite de controle, ou seja, acima de 30% do limite de concentração permitido no ICH, o controle de rotina deve ser conduzido e os resultados, relatados no Certificado de Análise.

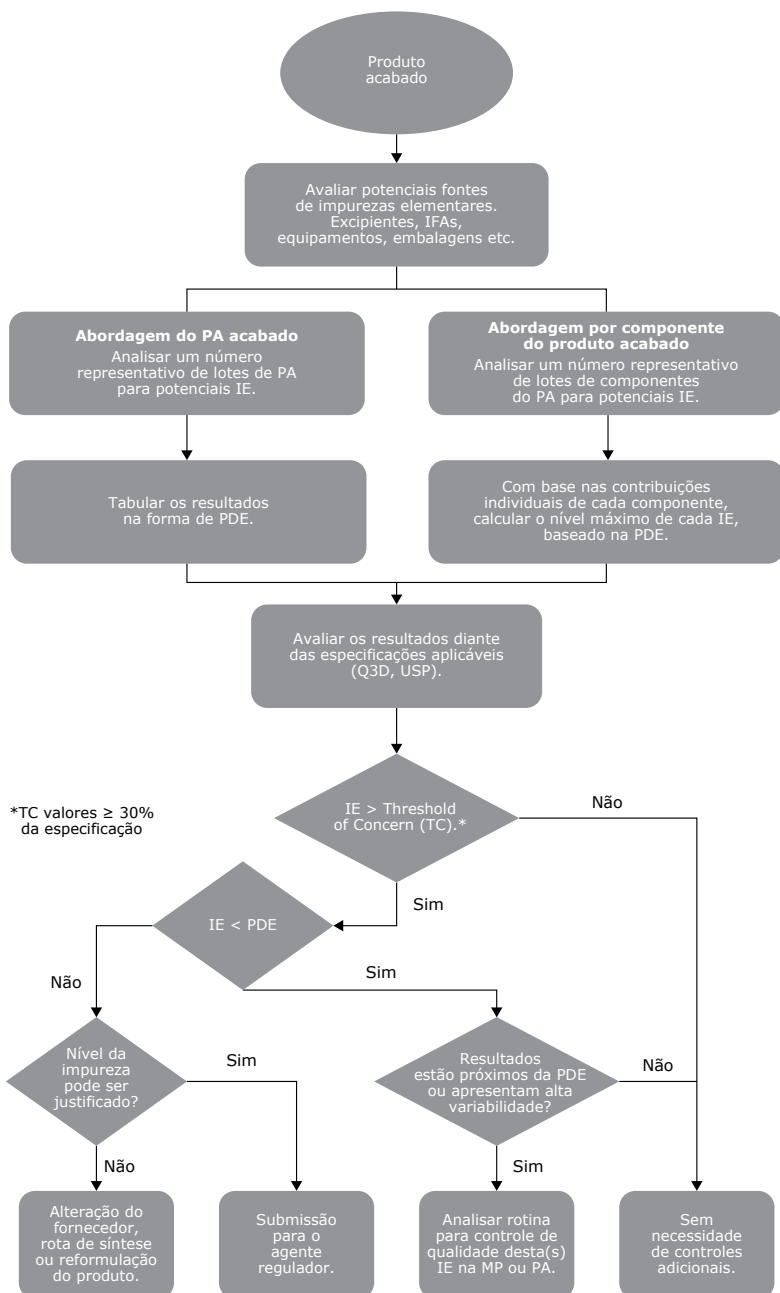


Figura 3 – Fluxograma para identificar IE em produto acabado.

5. Resultados da análise de risco e estratégia de controle

5.1 Estratégia usando análise de risco cujos limites são conhecidos e que estejam abaixo dos 30% de impurezas

Inicia-se a avaliação com a descrição do(s) produto(s) acabado(s) em análise listando seus principais atributos para facilitar o entendimento do caso. Listar as classes de elementos a serem avaliados de acordo com a rota de administração, como descrito no ICH Q3D.

No exemplo hipotético a seguir, foi considerado um medicamento de administração oral.

Informações do produto em avaliação	
Produto	Produto X
Concentração	0,10%
Posologia	Uma vez ao dia
Máxima dose diária do ativo	8,00 mg
Embalagem primária	Blister Alu/Alu
Rota de administração	Oral
Elementos em avaliação	
Classe 1	Cádmio (Cd), chumbo (Pb), arsênio (As) e mercúrio (Hg)
Classe 2A	Cobalto (Co), vanádio (V) e níquel (Ni)
Classe 2B	N/A
Classe 3	N/A
Outros elementos	N/A

Tabela 5 – Dados básicos sobre um produto hipotético.

Posteriormente, sugere-se realizar a descrição dos insumos farmacêuticos que compõem a formulação e verificar se as informações das quantidades de impurezas elementares estão disponíveis em cada fornecedor ou na literatura. Calcula-se também a dose máxima diária de cada insumo e a dose máxima diária do produto acabado, como na tabela hipotética a seguir.

Informações sobre a formulação – ingrediente ativo e excipientes			
Insumos	Dose máx. diária (mg)	Fornecedor	Informação disponível do fornecedor/literatura*
Ativo	8,0	Fornecedor 1	Sim – Fornecedor 1
Excipiente 1	405,0	Fornecedor 2	Sim – Literatura
Excipiente 2	788,3	Fornecedor 3	Sim – Fornecedor 3
Dose diária PA (mg)	1.201,3		

* Sugere-se anexar as referências usadas na análise de risco.

Tabela 6 – Informações sobre formulação hipotética.

Com os resultados disponíveis na literatura ou obtidos com os fornecedores, sugere-se realizar as comparações iniciais da avaliação do produto em relação à PDE usando a opção de análise do caso de acordo com a opção adequada do item 7 do ICH Q3D.

Calcula-se a dose diária de cada elemento de acordo com a dose diária do produto e a PDE de acordo com as fórmulas disponíveis no item 7 do ICH Q3D. Posteriormente, calcula-se o percentual da dose diária máxima de cada elemento de acordo com a PDE.

No caso hipotético a seguir, as comparações iniciais da avaliação do produto em relação à PDE foram feitas usando a opção 2b do Guia ICH Q3D².

Comparação dos níveis de impurezas elementares contra a PDE								
Dose diária do produto X: 1.201,3 mg		Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
Resultado (µg/g)	Ativo	0,006	0,004	0,039	0,029	0,004	0,236	0,039
	Excipiente 1	0,006	0,004	0,039	0,029	0,004	0,236	0,039
	Excipiente 2	0,006	0,004	0,039	0,029	0,004	0,236	0,039
Dose diária do elemento (µg)	Ativo	0,007	0,005	0,047	0,035	0,005	0,283	0,047
	Excipiente 1	0,007	0,005	0,047	0,035	0,005	0,283	0,047
	Excipiente 2	0,007	0,005	0,047	0,035	0,005	0,283	0,047
	Dose diária máx. de cada elemento (µg)	0,007	0,005	0,047	0,035	0,005	0,283	0,047
	PDE (µg/dia)	5	5	15	30	50	100	200
	DDM % da PDE	0,14%	0,10%	0,31%	0,12%	0,01%	0,28%	0,02%

Tabela 7 – Concentração dos metais das classes 1 e 2A versus PDE em produto hipotético.

Realizar a comparação dos resultados obtidos com os fornecedores e/ou literatura do produto com a ingestão diária máxima para cada uma das impurezas elementares avaliadas, determinar a estratégia de controle adequada e concluir a análise de risco.

Nesse caso hipotético, o percentual da dose máxima diária de cada elemento com relação à PDE é significativamente inferior ao limiar de controle (30% da PDE) descrito no ICH Q3D para elementos da classe 1 e elementos da classe 2A.

Portanto, conclui-se que, nesse caso hipotético, foi possível obter as concentrações das impurezas elementares necessárias para os insumos do produto X com os fornecedores e na literatura, e nenhuma estratégia específica de controle de IE, além das existentes, é necessária para o ativo e excipientes usados para a manufatura do produto X.

5.2 Estratégia usando análise de risco com posterior método analítico cujos limites estejam abaixo dos 30% de impurezas

No caso em que todas as informações dos fornecedores dos insumos do produto em questão forem incompletas e não conclusivas para demonstrar conformidade com as PDEs do ICH Q3D, uma triagem laboratorial do produto acabado deve ser realizada para confirmar os níveis reais de impurezas elementares.

Sugere-se reportar os resultados da análise de triagem de três lotes do produto acabado e realizar as comparações iniciais da avaliação do produto em relação à PDE, usando a opção de análise no caso de acordo com a opção adequada do item 7 do Guia ICH Q3D².

Calcula-se a dose diária de cada elemento conforme com a dose diária do produto e a PDE de acordo com as fórmulas disponíveis no item 7 do Guia ICH Q3D². Em seguida, calcula-se o percentual da dose diária máxima de cada elemento segundo a PDE.

No caso hipotético do produto X, os resultados da triagem laboratorial realizada pela análise pelo método ICP-MS dos elementos necessários são apresentados na seguinte tabela.

Resultados de triagem laboratorial								
Dose diária do protuto X: 1.201,3 mg		Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
Resultado (µg/g)	Lote 1	0,006	0,004	0,039	0,029	0,004	0,236	0,039
	Lote 2	0,006	0,004	0,039	0,029	0,004	0,236	0,039
	Lote 3	0,006	0,004	0,039	0,029	0,004	0,236	0,039
Dose diária do elemento (µg)	Lote 1	0,007	0,005	0,047	0,035	0,005	0,283	0,047
	Lote 2	0,007	0,005	0,047	0,035	0,005	0,283	0,047
	Lote 3	0,007	0,005	0,047	0,035	0,005	0,283	0,047
	Dose diária máx. de cada elemento (µg)	0,007	0,005	0,047	0,035	0,005	0,283	0,047
	PDE (µg/dia)	5	5	15	30	50	100	200
	DDM % da PDE	0,14%	0,10%	0,31%	0,12%	0,01%	0,28%	0,02%

Tabela 8 – Concentração dos metais das classes 1 e 2A em triagem laboratorial.

Nesse caso hipotético, as concentrações de impurezas elementares observadas resultantes da triagem laboratorial foram avaliadas contra a PDE, usando a opção 3 do item 7 do Guia ICH Q3D².

Os resultados hipotéticos obtidos no teste de triagem do produto confirmam que a ingestão diária máxima para cada uma das impurezas elementares avaliadas é significativamente inferior ao limiar de controle (30% da PDE) descrito no ICH Q3D para elementos da classe 1 e elementos da classe 2A.

Portanto, conclui-se que o risco geral de o ativo e os excipientes adicionarem impurezas elementares de classe 1 e 2A ao produto final foi mitigado com o uso dos controles existentes e a triagem do produto e, por isso, é muito baixo.

Nenhuma estratégia de controle específica, além dos controles existentes, é necessária para o ativo e excipientes usados para a manufatura do produto X.

5.3 Estratégia de controle (medidas de mitigação)

Medidas de mitigação quando os limites foram determinados e cujos resultados estão acima dos 30% de impurezas.

5.3.1 Resultados encontrados acima dos 30% da PDE e abaixo dos 100% da PDE

Quando os limites encontrados apresentarem resultados acima dos 30% do limite da PDE e inferior à PDE, recomenda-se que sejam estabelecidas ações para garantir que a PDE não seja excedida.

Estas ações podem ser:

- mudança no processo produtivo do medicamento (equipamentos e/ou processo);
- mudança na embalagem;
- mudança da água utilizada;
- mudança no grau do excipiente utilizado;
- desenvolvimento de novo fornecedor do IFA ou excipiente, caso sejam a fonte da maior contribuição dos resultados acima da PDE;
- controle de impurezas elementares nas especificações do produto acabado ou da matéria-prima, caso sejam a fonte da maior contribuição dos resultados acima da PDE (componente individual). Nesse caso, o método analítico utilizado deve ser validado de acordo com a legislação vigente de validação analítica.

5.3.2 Resultados encontrados acima da PDE

Quando a avaliação de risco concluir que as impurezas elementares excedem a PDE, as seguintes ações são necessárias:

- verificar se o cálculo está sendo realizado com a posologia correta, em vez de 10 g (valor tabelado);
- adicionar um ou mais controles, como os citados no item 5.3.1;
- identificar a fonte da impureza e determinar se é possível reduzir ou controlar o nível do medicamento, no mínimo, ao nível da PDE.

Caso contrário, justificativas para um nível mais alto de impureza elementar por meio de avaliação de segurança/toxicidade com resultado de risco-benefício positivo, baseado em uma forte razão técnico-científica, podem ser aceitas.

Níveis de impurezas elementares superiores a uma PDE estabelecida podem ser aceitáveis em certos casos. Estes podem incluir, mas não estão limitados, as seguintes situações:

- dosagem intermitente;
- dosagem de curta duração (isto é, 30 dias ou menos);
- indicações específicas (por ex.: necessidades médicas não atendidas, com risco de vida, doenças raras).

6. Considerações especiais para produtos de origem biotecnológica

Para produtos de origem biotecnológica, o risco de impurezas elementares estarem em níveis que comprometam a segurança do uso do produto terminado é considerado baixo. Isso se deve a alguns fatores:

- (a) metais geralmente não são utilizados como catalisadores ou reagentes na manufatura de produtos biotecnológicos;
- (b) metais são adicionados em níveis de traços em meios de cultura durante processo de cultura celular, sem acúmulo e com significativa diluição/remoção do metal durante o processo;
- (c) rotinas típicas de purificação utilizada em manufatura de produtos de origem biotecnológica, tais como extração, etapas cromatográficas e diálise ou ultrafiltração possuem a capacidade de remover metais introduzidos em etapas de cultura de células/fermentação ou provenientes de contatos com equipamentos de fabricação a níveis insignificantes.

Como tal, controles específicos sobre impurezas elementares em medicamentos de origem biotecnológica geralmente não são necessários. Nos casos em que o insumo farmacêutico ativo do produto de origem biotecnológica conter estrutura sintética (como anticorpos conjugados com moléculas sintéticas), devem ser avaliados os controles apropriados no componente de molécula sintética para as impurezas elementares. Entretanto, outras fontes de impurezas elementares presentes na fabricação do produto devem ser avaliadas (Excipientes, por exemplo) e outras fontes ambientais devem ser consideradas para produtos de origem biotecnológica.

A contribuição dessas fontes de impurezas elementares para o produto acabado deve ser avaliada porque elas são tipicamente introduzidas na fabricação do medicamento em uma etapa do processo em que a remoção de impureza elementar subsequente não é geralmente realizada.

Os fatores de risco que devem ser considerados nesta avaliação devem incluir o tipo de excipientes utilizados, as condições de processamento e sua suscetibilidade à contaminação por fatores ambientais (por exemplo, áreas controladas para fabricação de medicamentos estéreis e utilização de água purificada) e posologia do medicamento.

7. Avaliação de impurezas elementares e seus impactos em alterações pós-registro

- Considerando a exclusão do método geral de metais pesados e possível inclusão de testes de impurezas elementares específicas, a depender da conclusão obtida na avaliação de risco, são previstas necessidades de alterações pós-registro em decorrência das atualizações em especificações e metodologias analíticas.
- A exclusão do teste geral de metais pesados nas especificações é permitida desde que haja uma justificativa técnica para tal exclusão, seja por detecção dos limites abaixo de 30% da PDE, seja pelo controle de impurezas elementares específicas, conforme escopo do Guia ICH Q3D.
- Considerando o ciclo de vida do produto farmacêutico, poderão se fazer necessárias revisões na versão atual da avaliação de risco, quando ocorrerem alterações que potencialmente mudem os níveis de impurezas elementares verificados anteriormente. Tais mudanças incluem, porém não se limitam a:
 - alterações em rotas de síntese e processos produtivos de IFA;
 - alterações de fornecedores de IFA, excipientes e embalagens;
 - alterações em equipamentos;
 - alterações de processos produtivos;
 - alterações de fontes e/ou especificações de materiais auxiliares ao processo, como solventes, reagentes, catalisadores, entre outros.
- É importante ressaltar que tais alterações devem ser devidamente protocoladas junto às agências reguladoras conforme os requerimentos de pós-registro vigentes.

8. Conclusões

Como as impurezas elementares não fornecem nenhum benefício terapêutico para o paciente, seus níveis no medicamento devem ser controlados dentro de limites aceitáveis. O Guia ICH Q3D é apresentado em três partes: a avaliação dos dados de toxicidade para potenciais impurezas elementares; o estabelecimento da exposição diária permitida (PDE) para cada elemento de risco (preocupação) toxicológico; e aplicação de uma abordagem baseada em risco para controle de impurezas elementares em produtos farmacêuticos. Não se espera que um requerente estreite os limites com base na capacidade do processo, desde que as impurezas elementares nos produtos medicamentosos não excedam as PDEs.

As PDEs estabelecidas são consideradas protetoras da saúde pública para todas as populações de pacientes. Em alguns casos, os valores mais baixos de impurezas elementares podem ser garantidos quando os níveis abaixo dos limites de toxicidade demonstraram ter um impacto em outros atributos de qualidade do medicamento (por exemplo, degradação catalisada por elementos de substâncias medicamentosas). Além disso, para elementos com PDE elevada, outros limites podem ser considerados a partir de uma perspectiva de qualidade farmacêutica, e outras diretrizes devem ser consultadas (por exemplo, ICH Q3A).

Caso a empresa possua um processo produtivo bem estabelecido e robusto, aliado a um monitoramento validado da produção do referido medicamento, pode-se inferir que não haveria expectativas de que pudessem ocorrer mudanças apreciáveis dos níveis de impurezas elementares com o decorrer do tempo.

Por outro lado, havendo a certeza da presença de determinada impureza no produto acabado, torna-se imprescindível sua determinação quantitativa e seu controle lote a lote na fase em que foi detectada.

Adicionalmente, as mudanças de processos, equipamentos, matérias-primas, processo de obtenção de água, entre outros, vão necessitar de uma revisão na análise de risco no sentido de reavaliar a eventual presença de novas impurezas e possíveis mudanças nos limites das impurezas já conhecidas e controladas.

9. Documentos, planilhas, tabelas e formulários utilizados

Devem ser incluídos documentos específicos para embasar todo o racional utilizado na avaliação de risco e tomada de decisão. Como exemplo, poderiam ser anexados os seguintes documentos:

- análises de risco em excipientes e insumos farmacêuticos ativos;
- análise de riscos em equipamentos;
- análise de riscos na água purificada;
- análise de riscos nas embalagens primárias;
- certificado de boas práticas de fabricação;
- protocolo de validação analítica – determinação de cádmio, chumbo, arsênio inorgânico, mercúrio inorgânico, cobalto, vanádio e níquel no produto, por meio da técnica ICP-OES;

- relatório de validação analítica – determinação de cádmio, chumbo, arsênio inorgânico, mercúrio inorgânico, cobalto, vanádio e níquel nos produtos, por meio do ICP-OES.

Outros documentos e informações poderão ser incluídos para subsidiar a análise de risco.

10. Referências

1. BRASIL. ANVISA. Resolução RDC nº 166 de 24 de julho de 2017 – Dispõe sobre a Validação de Métodos analíticos e dá outras providências.
2. ICH. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised guideline – “Guideline for Elemental Impurities”. Q3D (R1). Final version, Adopted on 22 March 2019.
3. United States Pharmacopeia (USP) – 40th Edition – General Chapters: <232> “Elemental Impurities – Limits”; <233> “Elemental Impurities – Procedures”; <730> “Plasma Spectrochemistry”; <1664> “Assessment of drug product leachables associated with pharmaceutical packaging / delivery systems”.
4. BRASIL. ANVISA. ANVISA: Guia COIFA para avaliação de DMFs. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/3.2.S.3.2.html>.
5. ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology – <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology>.



SINDUSFARMA

SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Rua Alvorada, 1.280 Vila Olímpia
04550-004 São Paulo SP Brasil



SINDUSFARMA