

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FARMÁCIA

THAIS DIAS CAPUTO

**IMPLEMENTAÇÃO DO GUIA ICHD Q3D E SEUS IMPACTOS NO PROCESSO
DE QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

JUIZ DE FORA - MG

2018

THAIS DIAS CAPUTO

**IMPLEMENTAÇÃO DO GUIA ICHD Q3D E SEUS IMPACTOS NO PROCESSO
DE QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado a Faculdade de Farmácia
da Universidade Federal de Juiz de Fora
como requisito para a obtenção do título
de Farmacêutica.

Orientadora: Paula Rocha Chellini, Dr^a.

JUIZ DE FORA - MG

2018

THAIS DIAS CAPUTO

IMPLEMENTAÇÃO DO GUIA ICH Q3D E SEUS IMPACTOS NO PROCESSO DE
QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica

Data de Aprovação: Juiz de Fora – MG, ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Paula Rocha Chellini
(Orientadora – Universidade Federal de Juiz de Fora)

Prof. Dra. Fernanda Maria Pinto Vilela
(Membro 1 - Universidade Federal de Juiz de Fora)

Prof. Dr. Fabiano Freire Costa
(Membro 2 - Universidade Federal de Juiz de Fora)

AGRADECIMENTOS

Deus esteve comigo desde o primeiro dia e por isso agradeço todo apoio, força e segurança que me ajudaram a alcançar esta grande meta.

Quero agradecer à minha Universidade por disponibilizar os recursos que necessitei para me tornar mais capaz.

Aos professores, agradeço por toda orientação, paciência e disponibilidade, principalmente a minha professora orientadora Paula Chellini, pois sem seu conhecimento e experiência, não teria concluído mais esta etapa.

Aos meu pais, Dalmo e Giane, e meus irmãos, Tiago e Fábio, agradeço por todo amor, carinho, confiança e exemplo que me deram, sempre guiando meu caminho, sem vocês não teria chegado tão longe.

Aos amigos quero deixar uma palavra de gratidão por terem acreditado nas minhas capacidades e por não me deixarem desistir.

A todos aqueles que não mencionei, mas que se cruzaram comigo eu agradeço, pois todos eles me influenciaram a atingir o que hoje posso celebrar.

RESUMO

Devido ao crescente aumento da concorrência internacional e a queda dos preços de produtos importados, ocasionando aquisição de produtos de qualidade duvidosa, o processo de qualificação de fornecedores vem se tornando cada vez mais exigente ocasionando no surgimento de novas resoluções e diretivas. Um recente guia publicado pela *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), o ICH Q3D, vem sendo alvo de atenção das agências regulatórias e das indústrias farmacêuticas por discursar sobre o controle de 24 possíveis impurezas elementares presentes em produtos acabados medicamentosos, estabelecendo a Exposição Diária Permitida (EDP) com base em limites de segurança aceitáveis de impurezas elementares potencialmente tóxicas. O presente trabalho discutirá sobre os impactos da implementação do guia ICH Q3D na indústria farmacêutica, incluindo no processo de qualificação de fornecedores, demonstrando as dificuldades e a importância da sua implementação, com a finalidade de garantir a qualidade e segurança do produto final ao paciente.

Palavras-chaves: ICH Q3D, qualificação de fornecedores, impurezas elementares.

ABSTRACT

Due to the increasing international competition and falling prices of imported products, causing the purchase of products of dubious quality, the process of supplier qualification has become increasingly demanding, resulting in the emergence of new resolutions and directives. A recent guidebook published by the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Q3D, has come to the attention of regulatory agencies and pharmaceutical industries for discussing the control of 24 possible elemental impurities in products finishes, establishing the Permitted Daily Exposure (PDE) based on acceptable safety limits of potentially toxic elemental impurities. The present work will discuss the impacts of the implementation of the ICH Q3D guide in the pharmaceutical industry, including the supplier qualification process, demonstrating the difficulties and importance of its implementation, in order to guarantee the quality and safety of the final product to the patient.

Keywords: ICH Q3D, supplier qualification, elemental impurities.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BSE	Encefalopatia espongiforme bovina
CM	Controle de Mudanças
EDP	Exposição Diária Permitida
ICH	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.</i>
IFA	Insumo farmacêutico ativo
PQF	Programa de Qualificação de fornecedores
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resoluções
TSE	Encefalopatia espongiforme transmissível

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sumário do Acordo de Qualidade	19
Quadro 2. Descrição das classes de impurezas elementares	23
Quadro 3. Exposição Diária Permitida (EDP) para cada Impureza Elementar	25
Quadro 4. Concentração de Impureza Elementar permitida em medicamentos, substâncias medicamentosas e excipientes	27
Quadro 5. Elementos a serem considerados na Análise de Risco	29
Quadro 6. Classificação dos solventes residuais por avaliação de risco	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo geral	12
2.2	Objetivo específico.....	12
3	DESENVOLVIMENTO	13
3.1	PROCESSO DE QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES.....	15
3.1.1	Seleção do fornecedor	16
3.1.2	Auditoria.....	17
3.1.3	Acordo de Qualidade e Controle de Mudança.....	17
3.2.	O GUIA ICH Q3D E O CENÁRIO MUNDIAL.....	20
3.2.1	História.....	20
3.2.2	O Guia ICH Q3D.....	21
3.2.2.1	Classificação dos elementos.....	22
3.2.2.2	Avaliação de Segurança de potenciais impurezas elementares.....	24
3.2.2.3	Análise de Risco.....	26
3.2.2.4	Controle de Impurezas Elementares.....	30
3.2.2.5	Cenário Atual.....	31
3.3	ANVISA E A REGULAMENTAÇÃO DE IMPUREZAS NO BRASIL.....	32
3.3.1	Regulamentação Brasileira.....	33
4	DISCUSSÃO.....	37
5	CONCLUSÃO.....	41
6	REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

A exposição das empresas à concorrência internacional, ocasionada pela queda das barreiras de entrada de artigos importados, diversificou as possibilidades de aquisição de produtos por preços cada vez mais acessíveis. Em paralelo, o aumento de ofertas com preços cada vez mais baixos, intensificou os riscos à aquisição de materiais com qualidade duvidosa (SANTINI; CAVALCANTI, 2004).

Esta disputa por preço, fez com que as empresas procurassem meios de evitarem a compra de materiais de baixa qualidade. Uma estratégia utilizada foi estabelecer relações de longo prazo com seus fornecedores e promover programas de desenvolvimento dos mesmos (AQUINO; MENEGUETTE; PAGLIARUSSI, 2012).

Com o tempo, os fornecedores passaram a representar um papel crítico às empresas a medida que se reconheceu que a qualidade do produto final é totalmente dependente da qualidade dos materiais bases utilizados (AQUINO; MENEGUETTE; PAGLIARUSSI, 2012).

No âmbito das indústrias farmacêuticas a necessidade de insumos de alta qualidade torna-se ainda mais evidente, uma vez que medicamentos são produtos críticos à saúde, onde sua segurança e eficácia devem ser asseguradas (CALLIGARIS, 2007).

Com o aumento da exigência de produtos com qualidade, fazendo disto um fator determinante para a sobrevivência no mundo empresarial, as indústrias foram obrigadas a adotarem normas internacionais, como por exemplo a ISO 9000, além de cumprirem com diversas normas nacionais e aprimorarem os programas de qualificação de fornecedores (ANTUNES, 2013; LOBO, 2011).

A qualificação se tornou essencial por ser um conjunto de ações para atestar e documentar se quaisquer instalações, sistemas, materiais e/ou equipamentos estão adequadamente instalados e funcionam corretamente, levando aos resultados esperados. Ao qualificar um fornecedor, a indústria

assegura que as matérias primas e materiais de embalagem são confiáveis e cumprem com as especificações estabelecidas (BRASIL, 2010).

O programa de qualificação de fornecedores passou a ser uma exigência pela Resolução RDC n° 17, de 16 de Abril de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e estabelece que um membro da Garantia da Qualidade e demais departamentos pertinentes devem se responsabilizar por aprovar fornecedores de matérias-primas e materiais de embalagem que sejam confiáveis, avaliando-os quanto a requisitos legais, considerando histórico do fornecedor e natureza dos materiais a serem fornecidos. A avaliação deve seguir procedimentos ou programas previamente definidos e, quando necessário, realizar auditorias a fim de comprovar a capacidade do fornecedor em atender aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010b).

Os critérios de avaliação de um fornecedor são definidos individualmente por cada empresa, levando em conta o produto a ser adquirido, sua natureza, criticidade e complexidade. Alguns pontos importantes a serem levados em conta são: preço, qualidade, possibilidade de fornecer o produto e possibilidade de entregar o produto dentro do prazo previamente estabelecido (MOURA, 2009).

Alguns insumos utilizados na indústria farmacêutica possuem diferentes funcionalidades, a maioria dos excipientes não são feitos para uso exclusivo na produção de medicamentos, o que aumenta o risco de complicações, tanto durante o processo produtivo quanto em relação a eficácia do produto final (HERTRAMPF *et al.*, 2015; PATEL; CHOTAL, 2010).

Em sua maioria, os fabricantes de excipientes suprem com menos de 10% de sua produção total as indústrias farmacêuticas. Consequentemente tais fabricantes nem sempre se encontram preparados para atender as exigentes demandas regulatórias, dificultando o processo de qualificação (PATEL; CHOTAL, 2010).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral:

Analisar o impacto da implementação do novo guia da ICH no processo de qualificação de fornecedores.

2.2. Objetivo Específico:

- Explicar o processo de qualificação de fornecedores no âmbito da indústria farmacêutica;
- Comparar as exigências do guia e das regulamentações existentes no Brasil;
- Avaliar o impacto da utilização do guia no dia-a-dia da indústria farmacêutica.

3. DESENVOLVIMENTO

Em diversos países o setor farmacêutico é regulado por agências que possuem objetivo de realizar a vigilância sanitária dos medicamentos, garantindo a segurança e qualidade dos produtos disponíveis no mercado. No Brasil tal regulamentação é realizada pela ANVISA, com suas resoluções e diretivas que estabelecem os critérios a serem seguidos (SOUSA, 2015).

Devido às lacunas presentes em compêndios oficiais, diversos guias internacionais podem ser utilizados como forma de orientação sobre como proceder em determinadas situações. No que se referem às impurezas dos insumos farmacêuticos, os guias da ICH são considerados fontes mais claras e harmonizadas de orientação para as indústrias farmacêuticas (SOUSA, 2015).

As impurezas podem ser entendidas como quaisquer compostos não desejáveis presentes no insumo farmacêutico ativo ou no intermediário de um produto acabado, excluindo excipientes ou compostos adicionados intencionalmente (BRASIL, 2012).

Nos últimos anos, com a finalidade de controlar a qualidade de insumos e de medicamentos, a ANVISA vem demonstrando uma crescente atenção em realizar um maior controle dessas impurezas. Com a tendência mundial de harmonização de processos, diversos fóruns estão sendo organizados pela *United States Pharmacopeia* (USP) com a finalidade de se discutir melhores métodos de determinação de impurezas elementares, uma vez que necessitam de técnicas altamente sensíveis e específicas por se encontrarem em baixas concentrações em fármacos (MULLER, 2014; SOUSA, 2015).

Com as dificuldades encontradas em relação ao fornecimento de matérias-primas que cumprem os requisitos exigidos às indústrias, as mesmas buscam qualificar mais de um fornecedor para cada insumo a ser utilizado. Frente a isso, as normas e diretivas se tornam cada vez mais rigorosas com a finalidade de minimizar a ocorrência de pequenas particularidades em um mesmo insumo proveniente de diferentes fornecedores e/ou fabricantes (HERTRAMPF *et al.*, 2015).

Fabricantes de matérias-primas e de insumo farmacêutico ativo (IFA) utilizados na produção de medicamentos estão sujeitos às exigências das Boas Práticas de Fabricação (BPF), criadas para assegurar que os produtos são produzidos e controlados de forma apropriada, garantindo que pacientes por todo mundo possam confiar na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. E, embora as indústrias farmacêuticas sigam corretamente as boas práticas, há muitos fabricantes que não mantêm o mesmo nível de exigência (BRASIL, 2010b; ICH, 2005).

Em 2008, um caso envolvendo heparina, no qual o IFA deliberadamente contaminado com uma falsa substância, ocasionou cerca de 150 mortes nos Estados Unidos (EUA). Outro caso envolvendo contaminação de glicerina com dietilenoglicol levou a 107 mortes nos EUA, 300 mortes em Bangladesh, 88 mortes de crianças pequenas no Haiti e 138 mortes no Panamá, devido à falta de controle na distribuição e nos locais de fabricação dos produtos envolvidos (ICH, 2005).

Casos como esses e diversos outros de falsificação e adulteração, tanto de medicamentos, quanto de insumos ativos e excipientes, revelam a magnitude do potencial risco aos pacientes quando, fabricantes e fornecedores não são devidamente qualificados, e se configuram como uma constante preocupação nas indústrias farmacêuticas (ICH, 2005).

Um outro fator que constitui uma preocupação antiga é a presença de impurezas metálicas em produtos farmacêuticos devido aos perigos óbvios de segurança. Basicamente, esta preocupação vem sendo focada em metais pesados, como chumbo, no qual sua presença é verificada através da formação de precipitado e a quantidade presente avaliada através da comparação com soluções padrões (TEASDALE; ELDER; NIMS, 2018).

Dessa forma, a fim de normalizar, controlar e fiscalizar produtos e substâncias de interesse para a saúde, a ANVISA atua no setor farmacêutico sendo responsável por regular através de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) e Resoluções (RE) e instruções, notas técnicas, guias e informes, nacionais e internacionais, de modo a orientar o setor e garantir a qualidade dos produtos no mercado, prevenindo impactos para a população (SOUSA, 2015).

Um critério estabelecido pela ANVISA é de que as indústrias devem seguir as farmacopeias brasileira e, quando necessário, algumas internacionais, que são compêndios oficiais que indicam parâmetros de qualidade de ativos, excipientes e produtos farmacêuticos utilizados na fabricação de medicamento. Contudo, ainda são evidenciadas algumas deficiências nas monografias presentes nos compêndios oficiais, podendo se destacar como uma relevante lacuna a pesquisa e controle de impurezas, que podem ser bem mais compreendidas através de guias sanitários internacionais, dentre eles, os guias da *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (BRASIL, 2010b; MACHADO, 2011),

Sobre o monitoramento de impurezas inorgânicas ainda há uma carência nas metodologias oficiais, que se restringem a pesquisa inespecífica de metais pesados, apresentando diversas falhas, como: baixa especificidade; diversos metais não levam à formação de precipitado não sendo perceptíveis sua presença nos testes; elementos voláteis, como mercúrio, podem ser perdido durante a preparação das amostras; esses testes não foram desenvolvidos para detectar baixos níveis de metal residual e reagentes utilizados em processos sintéticos modernos; e a sensibilidade dos testes se torna um problema frente aos níveis definidos de exposição diária permitida (EDP) recentemente pela ICH Q3D, um guia que discursa sobre a presença de impurezas elementares em produtos farmacêuticos (ICH, 2009; SOUSA, 2015; TEASDALE; ELDER; NIMS, 2018)

3.1. PROCESSO DE QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES

O Programa de Qualificação de Fornecedores (PQF) se tornou um requisito indispensável, sobretudo para as indústrias farmacêuticas, por garantir aquisição de insumos com qualidade necessária através das exigências requeridas aos fornecedores, ocasionando benefícios em toda cadeia do processo produtivo como: otimização de espaço no almoxarifado, número menor de amostragens e análises do controle de qualidade, menor número de reprovações e devoluções

de insumos farmacêuticos, menos atrasos no processo produtivo, diminuição do número de reprocessos e não conformidades em lotes produzidos (REAL, 2012).

Não existe um guia, manual ou legislação que instrua quanto ao processo ideal para se realizar a qualificação, porém alguns pontos, como análise de resíduos e impurezas, são obrigatórios para verificar se o material fornecido está nas condições exigidas para uso (MADUREIRA, 2017).

Apesar de não haver um processo padronizado definido para a qualificação, este se divide basicamente em quatro etapas: a seleção do fornecedor, processo de auditoria, a confecção do acordo de qualidade e a avaliação do material através do controle de mudança (APIC, 2009).

3.1.1. Seleção do fornecedor

O processo de qualificação do fornecedor se inicia com a prospecção de fornecedores em potencial, realizada pelo departamento de compras após exposição da necessidade de se qualificar um novo fornecedor (APIC, 2009).

Anterior a seleção, critérios apropriados devem ser estabelecidos e deve-se definir os métodos de avaliação. Tais critérios são definidos por cada empresa e são dependentes da criticidade e preço do produto (MOURA, 2009).

Tendo definido os critérios, os fornecedores em potencial devem fornecer um questionário preenchido contendo, basicamente: especificação do produto; detalhes da fabricação/ embalagem/ rotulagem; dados que asseguram a segurança do material; informações logísticas (tempo de entrega, tempo de produção, etc); certificados relacionados ao sistema da qualidade, a presença de solventes residuais, etc; avaliação de encefalopatia espongiforme bovina (BSE)/ encefalopatia espongiforme transmissível (TSE) – doenças transmissíveis que acometem homens e animais e possui um longo período de incubação; e o método de teste analítico utilizado. Os fornecedores podem ainda, juntamente com os resultados analíticos encontrados por eles, enviarem uma amostra do material para que a indústria realize seus próprios testes (APIC, 2009; CALLADO; TEIXEIRA, 1998).

As documentações exigidas inicialmente e as análises previamente realizadas irão dar suporte para a decisão de prosseguir ou não com a qualificação do fornecedor em questão, sendo o próximo passo o processo de auditoria (APIC, 2009).

3.1.2. Auditoria

A auditoria tem como objetivo avaliar o cumprimento das BPF e o Sistema de Qualidade, devendo ser planejada, considerando a importância dos processos e áreas a serem auditadas. Caso exista, auditorias anteriores devem ser levadas em consideração (ABNT NBRISO 9001).

No processo de auditoria, dependendo da criticidade do material, uma equipe multidisciplinar pode ser convocada para realizar a avaliação do fornecedor (APIC, 2009).

As não-conformidades devem ser detectadas através de evidências objetivas e para cada item não-conforme deve-se redigir um relatório de não-conformidade, os quais serão entregues aos representantes auditados, durante a reunião de encerramento da auditoria, para que possam estabelecer um cronograma de adequação (ANTUNES, 2013).

A partir da análise crítica dos itens levantados na auditoria e do plano de adequação apresentado quando necessário, um relatório de auditoria deverá ser elaborado, apresentando se a auditoria foi satisfatória, sujeito a melhorias ou insatisfatória (APIC, 2009).

3.1.3. Acordo de Qualidade e Controle de Mudança

O acordo de qualidade é um documento evidencia-se os direitos e deveres de cada parte envolvida, bem como todos os dados oferecidos pelo fornecedor, os resultados da auditoria realizada e sua avaliação, levando em consideração a criticidade do material a ser fornecido. No **Quadro 1**, é possível identificar os

principais pontos que devem estar presentes no acordo para cada tipo de material (APIC, 2009).

As matérias-primas não críticas se referem àquelas disponíveis no mercado e usados em várias indústrias - ácidos, bases, solventes, auxiliares de filtração, matérias-primas à base de petróleo, matérias-primas naturais, materiais de embalagem, sistemas de água ou utilitários em contato com o insumo farmacêutico ativo (IFA). Já as matérias-primas críticas, são comercialmente disponíveis para uso na indústria - catalisadores, enzimas, etc. Por último, os intermediários registrados são aqueles que sofreram síntese customizada ou desenvolvimento de processos pelo fornecedor, e os IFAs passaram por síntese personalizada ou podem estar disponíveis ou desenvolvidos por processos específicos pelo fornecedor antes de se tornarem disponíveis em escala industrial (APIC, 2009).

Quanto ao processo de controle de mudanças (CM), que ocorre dentro da indústria farmacêutica, este segue cinco etapas principais: Iniciação da Mudança, Execução da Mudança, Avaliação da Mudança, Encerramento do Controle de Mudanças Temporárias e Preparação para Monitoramento Permanente (APIC, 2009).

Todas as áreas possivelmente impactadas devem ser incluídas na abertura do CM, e tal impacto deve ser avaliado criticamente pelas mesmas (APIC, 2009).

Após o pedido de mudança, o processo é executado inserindo o novo material nos processos rotineiros da indústria farmacêutica. A avaliação da mudança, ou seja, do novo material que se deseja qualificar, se dá através da análise dos resultados dos testes realizados no produto, sendo eles os mesmos daqueles presentes na rotina da indústria. Testes extras podem ser realizados a fim de garantir que o material esteja dentro do especificado (APIC, 2009).

Será redigido um relatório documentando a performance do material no processo e um memorando de encerramento é preparado pelo responsável por analisar as evidências de que todos os requisitos solicitados para a mudança foram atendidos. Entre os requisitos principais avaliados estão: avaliação do

material recebido, avaliação das análises do produto, e aprovação do relatório de conclusão do CM (APIC, 2009).

Quadro 1: Sumário do Acordo de Qualidade

Requerimentos	Matéria-prima não crítica	Matéria-prima crítica	Intermediário registrado / Insumo farmacêutico ativo (IFA)
Avaliação TSE/BSE	√	√	√
Avaliação de limpeza	√	√	√
Questionário preenchido pelo Fornecedor/Fabricante	√	√	√
Auditoria no fabricante		X	√
Histórico de performance*	X	√	√
Histórico de conformidade com BPF		X	√
Certificações diversas*	X	X	√
Contrato	√	√	√
Acordo de qualidade		X	

Legenda: *(se disponível),

√- Requisitado,

X- Depende da análise de risco realizada no material a ser fornecido.

Fonte: Adaptado de APIC, 2009.

Após aprovação do novo fornecedor, uma avaliação periódica e controle do material e do fornecedor devem ser realizadas sob controle do departamento da qualidade, porém os aspectos do fornecimento devem ser analisados por um time multidisciplinar para garantir que todos os pontos importantes serão levados em consideração. O departamento de qualidade será responsável pelo monitoramento e requalificação do fornecedor (APIC, 2009).

3.2. O GUIA ICH Q3D E O CENÁRIO MUNDIAL

3.2.1. História

A percepção da necessidade de se garantir a segurança dos medicamentos comercializados antes dos mesmos irem para o mercado foi alcançada em diferentes momentos por diferentes regiões, mas, basicamente em meados das décadas de 1960 e 1970 foi quando ocorreu um rápido e significativo aumento nas leis, regulamentações e diretrizes com a finalidade de relatar e avaliar os dados de segurança, qualidade e eficácia de novos medicamentos (ICH, 2014).

Nesta época, as indústrias começaram a se tornar internacionais e buscavam cada dia mais o mercado global. Conseqüentemente esbarraram com divergências de requisitos técnicos que mudavam de país para país, obrigando-as a duplicarem procedimentos e testes demorados e caros (ICH, 2014).

A partir de então, criou-se a necessidade de racionalizar e padronizar a regulamentação a fim de minimizar os custos com os cuidados da saúde e com a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, tendo como pioneira a Europa, que iniciou o desenvolvimento de um mercado único para produtos farmacêuticos (ICH, 2014).

O sucesso alcançado pelos países europeus chamou atenção de países como os Estados Unidos da América e o Japão, os quais, juntamente com a Europa, foram responsáveis por, em 1990, criarem a *International Conference of Harmonization – ICH*, associação internacional que possui o intuito de discutir aspectos técnicos e científicos para registro de medicamentos (ICH, 2014),

Desde 1990, o processo evoluiu gradativamente no desenvolvimento de diretrizes sobre segurança, qualidade e eficácia. A evolução trouxe a necessidade de facilitar a implementação das diretrizes do ICH e melhorar os meios de manter àquelas já existentes nas regiões vinculadas, além de expandir a comunicação e disseminação das informações para as regiões não vinculadas ao ICH (ICH, 2014).

Nas últimas décadas o ICH esteve voltado para ampliar os benefícios da harmonização para além das regiões fundadoras. A ANVISA, órgão regulatório do Brasil, passou a fazer parte da associação em 09 de Novembro de 2016, favorecendo o alinhamento da legislação brasileira sobre medicamento às práticas internacionais (ICH, 2018; BRASIL, 2018).

3.2.2. O Guia ICH Q3D

O Guia ICH Q3D se aplica a impurezas elementares, estabelecendo a Exposição Diária Permitida (EDP) com base em limites de segurança aceitáveis de impurezas elementares potencialmente tóxicas (LAWRENCE *et al.*, 2015).

Sua implementação oferece a oportunidade de colocar em prática uma abordagem baseada na análise do risco e na ciência para o controle das impurezas elementares, tornando mais claro os impactos da presença das mesmas nos produtos farmacêuticos, possibilitando ações mais criteriosas em relação ao assunto (LAWRENCE *et al.*, 2015).

As impurezas elementares podem surgir de diversas formas: podem ser catalisadores residuais adicionados intencionalmente no processo de síntese ou podem estar presentes como impurezas (ex. na interação com equipamentos, ou presentes em componentes dos produtos, na água ou em excipientes). Como não oferecem nenhum benefício terapêutico aos pacientes, seus níveis nos medicamentos devem ser controlados dentro de limites aceitáveis (ICH, 2014).

Anteriormente à ICH Q3D não havia nenhuma orientação para assegurar o controle adequado das impurezas metálicas em medicamentos e matérias-primas. Outras diretrizes abordavam as impurezas orgânicas e solventes residuais, porém não abordavam adequadamente as impurezas inorgânicas, limitando e excluindo controle de metais que possuem grande preocupação toxicológica (ICH, 2009).

O Guia é dividido principalmente em três partes: a avaliação dos dados de toxicidade para potenciais impurezas elementares; o estabelecimento da Exposição Diária Permitida (EDP) para cada elemento considerado

potencialmente tóxico; e aplicação de uma abordagem baseada em análise do risco para o controle de impurezas em produtos farmacêuticos (ICH, 2014).

A diretriz se aplica aos novos produtos acabados e novos medicamentos contendo substâncias já existentes. Contempla ainda, medicamentos que contêm proteínas e polipeptídios purificados, seus derivados e produtos dos quais são componentes, bem como produtos farmacêuticos contendo polipeptídios, polinucleotídeos e oligossacarídeos produzidos sinteticamente (ICH, 2014).

O guia não engloba produtos a base de plantas, radiofármacos, vacinas, metabólitos celulares, produtos de DNA, extratos alergênicos, células, sangue total, componentes do sangue celular ou derivados do sangue, incluindo plasma e seus derivados, e elementos que são intencionalmente incluídos no medicamento com benefício terapêutico (ICH, 2014).

Não se aplica também a produtos baseados em genes (terapia gênica), células (terapia celular) e tecidos (engenharia de tecidos), e aos medicamentos em estágio de desenvolvimento clínico (ICH, 2014).

Os prováveis benefícios decorrentes da implementação do guia incluem: uma abordagem consistente para garantir a segurança do paciente em relação às impurezas metálicas; eliminação de testes redundantes e não padronizados para a indústria; e uma orientação padronizada para facilitar a implementação da regulamentação após revisão dos produtos já registrados, inspeções e testes de vigilância relacionados a impurezas metálicas (ICH, 2009).

3.2.2.1. Classificação dos Elementos

Os elementos inseridos no guia foram divididos em três classes baseados em sua toxicidade e sua probabilidade de ocorrência no medicamento. A probabilidade de ocorrência é derivada de vários fatores, incluindo: probabilidade de uso em processos farmacêuticos; probabilidade de ser uma impureza coisolada com outras impurezas elementares em materiais utilizados em processos farmacêuticos; e a abundância natural observada e sua distribuição no ambiente (ICH, 2014).

A classificação dos elementos destina-se a focar a avaliação de risco não apenas sobre os elementos considerados mais tóxicos, mas também naqueles que apresentam uma probabilidade razoável de inclusão no medicamento. O **Quadro 2** apresenta uma descrição das classes de impurezas elementares (ICH, 2014).

Quadro 2: Descrição das classes de impurezas elementares

Classe	Elementos	Descrição
Classe 1	Arsênio - As, Cádmio - Cd, Mercúrio - Hg Chumbo - Pb	Elementos tóxicos para humanos que possuem limitado ou nenhum uso no processo de manufatura de medicamentos. Devido à sua natureza, requerem avaliação durante a avaliação de risco, em todas as fontes potenciais de impurezas elementares e rotas de administração. A avaliação de risco irá determinar a necessidade de testes exclusivos para elementos de Classe 1.
Classe 2	2A Cobalto – Co Níquel - Ni Vanádio - V	Toxicidade em humanos da Classe 2 é dependente da via de administração. Elementos da classe 2A possuem probabilidade de ocorrência relativamente alta em medicamentos e por isso requerem avaliação de risco em todas as potenciais fontes de impurezas elementares e vias de administração.
	2B Prata – Ag Ouro - Au Irídio - Ir Ósmio - Os Paládio - Pd Platina – Pt Ródio - Rh Rutênio - Ru Selênio - Se Tálcio - Tl.	Toxicidade em humanos da Classe 2 é dependente da via de administração. Elementos da classe 2B possuem probabilidade de ocorrência reduzida devida a sua baixa abundância e baixo potencial de ser co-isolada com outros materiais. Por isso, são excluídos da análise de risco, a não ser que sejam intencionalmente adicionados durante o processo de manufatura de substâncias medicamentosas, excipientes ou outro componente do medicamento.
Classe 3	Bário – Ba Cromo - Cr Cobre – Cu Lítio – Li Molibdênio – Mo Antimônio - Sb Estanho - Sn	Elementos da classe 3 possuem baixa toxicidade pela via oral, porém podem necessitar análise de risco para as vias inalatória e parenteral. Para via oral, a não ser que tenha sido adicionado intencionalmente, tais elementos não precisam ser considerados na análise de risco. Para parenterais e inalatórios, o potencial de inclusão dos elementos deve ser avaliado durante avaliação de risco, exceto quando PDE específico for superior a 500 µg/dia.

Fonte: Adaptado de ICH, 2014.

3.2.2.2. Avaliação de Segurança de potenciais impurezas elementares

A avaliação da segurança dos elementos foi realizada através da revisão dos dados de revistas científicas, relatórios e estudos do governo, regulamentos internacionais, diretrizes para impurezas elementares e orientações e relatórios de avaliação e pesquisa de autoridades reguladoras (ICH, 2014).

Os fatores levados em consideração para avaliar a segurança do EDP estabelecido para cada elemento foram: o provável estado de oxidação do elemento no medicamento; dados de segurança relacionados à exposição humana; o estudo do elemento realizado em animais que obteve maior relevância (geralmente o estudo de maior duração); a via de administração; e os pontos finais que fossem relevantes (ICH,2014).

No guia foram estabelecidos os EDPs para medicamentos administrados pelas vias oral, parenteral e respiratória (inalados). Quando necessário, pode-se realizar um processo de derivação do PDE para outra via de administração, levando em consideração se a impureza realiza um efeito local, a dose e exposição em que pode-se esperar determinado efeito, e a biodisponibilidade do elemento pela via pretendida comparando com a rota já estabelecida. No **Quadro 3** pode-se verificar os valores de EDP em $\mu\text{g}/\text{dia}$ especificados para cada impureza elementar, sendo este valor a quantidade máxima de cada elemento que pode conter na dose máxima ingerida do medicamento por dia (ICH, 2014).

Quadro 3: Exposição Diária Permitida (PDE) para cada Impureza Elementar.

Elemento	Classe	PDE oral µg/dia	PDE Parenteral µg/dia	PDE inalação µg/dia
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

Fonte: Adaptado de ICH 2014

3.2.2.3. Análise de Risco

A análise de risco baseia-se em identificar, analisar e avaliar o risco a fim de manter o controle quanto ao possível risco exposto, aceitando sua existência e reduzindo a probabilidade de ocorrência. Deve ser suportada em dados científicos, e deve levar em consideração a segurança do paciente, compreendendo o produto e seu processo de manufatura (ICH, 2005; ICH, 2014).

A análise de risco do produto deve ser focada em avaliar os níveis de impurezas elementares nos medicamentos em relação ao PDE estabelecido no guia. O **Quadro 4** evidencia a concentração permitida de cada impureza elementar em medicamentos, substâncias medicamentosas e excipientes (ICH, 2014).

O processo de análise de risco segue, basicamente, três passos: identificar conhecidas e potenciais fontes de impurezas elementares que podem se fazer presente no medicamento; avaliar a presença de uma impureza elementar específica no medicamento determinando o nível exato ou presumido de impureza e comparando-a com o PDE estabelecido; resumir e documentar a análise de risco, identificando se o controle estabelecido é suficiente ou se será necessário identificar um controle adicional. Em vários casos, as etapas são realizadas simultaneamente (ICH, 2014).

Potenciais impurezas elementares derivadas de catalisadores adicionados intencionalmente e reagentes inorgânicos devem ser considerados na análise de risco independente da via de administração. Por já serem conhecidas, as técnicas para controlá-las são facilmente caracterizadas e definidas (ICH, 2014).

Quadro 4: Concentração de Impureza Elemental permitida em medicamentos, substâncias medicamentosas e excipientes.

Elemento	Classe	Concentração oral µg/g	Concentração Parenteral µg/g	Concentração via inalatória µg/g
Cd	1	0.5	0.2	0.2
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.5
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	10	10	0.1
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0.7
Pt	2B	10	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

Fonte: Adaptado de ICH, 2014

Para impurezas que podem estar presentes em substâncias e/ ou excipientes e não sejam adicionadas intencionalmente, a possibilidade de inclusão deve ser avaliada. Para a via oral, deve-se considerar na análise de risco elementos das classes 1 e 2A, e para as vias parenteral e inalatória, os elementos das classes 1, 2A e 3, como descrito no **Quadro 5** (ICH, 2014).

Potenciais impurezas derivadas dos equipamentos de fabricação a serem consideradas na análise de risco dependerá do equipamento utilizado na produção do medicamento. O conhecimento do processo, a seleção do equipamento, a qualificação do equipamento e os controles de acordo com as BPFs garantem uma baixa contribuição dos equipamentos em gerarem tais impurezas, porém quando houver o potencial de ocorrência, as impurezas devem ser consideradas baseando-se na composição dos componentes dos equipamentos de fabricação que entram em contato com os componentes do medicamento (ICH, 2014).

Deve-se ainda considerar as impurezas elementares introduzidas a partir do sistema de fechamento de recipientes, sendo a análise de risco baseada em prováveis interações entre o tipo de medicamento e sua embalagem. Considera-se que a probabilidade de introdução de impurezas em formas sólidas é mínima e não requer inclusão na avaliação de risco, porém para dosagens líquidas e semissólidas a probabilidade é maior, devendo realizar avaliação do sistema de fechamento do recipiente para o medicamento, considerando a potencial introdução destas impurezas através do sistema (ICH, 2014)

O **Quadro 5** a seguir traz recomendações quanto a inclusão de determinadas impurezas elementares na análise de risco. (ICH, 2014).

Ao concluir a identificação de potenciais impurezas elementares presentes, existem duas possíveis conclusões: não foram identificadas potenciais impurezas, e a análise de risco e informações que suportam tal conclusão serão documentadas; e foram identificadas uma ou mais potenciais impurezas, e nesse caso a análise de risco deve identificar se há múltiplas fontes da (s) impureza (s) identificada (s) e documentar a conclusão quanto ao possível risco, baseado nos limites especificados (ICH, 2014)

Quadro 5: Elementos a serem considerados na Análise de Risco.

Elemento	Classe	Se adicionado intencionalmente (para todas as vias de administração)	Se não adicionado intencionalmente		
			Oral	Parenteral	Inalatória
Cd	1	Sim	Sim	Sim	Sim
Pb	1	Sim	Sim	Sim	Sim
As	1	Sim	Sim	Sim	Sim
Hg	1	Sim	Sim	Sim	Sim
Co	2A	Sim	Sim	Sim	Sim
V	2A	Sim	Sim	Sim	Sim
Ni	2A	Sim	Sim	Sim	Sim
Tl	2B	Sim	Não	Não	Não
Au	2B	Sim	Não	Não	Não
Pd	2B	Sim	Não	Não	Não
Ir	2B	Sim	Não	Não	Não
Os	2B	Sim	Não	Não	Não
Rh	2B	Sim	Não	Não	Não
Ru	2B	Sim	Não	Não	Não
Se	2B	Sim	Não	Não	Não
Ag	2B	Sim	Não	Não	Não
Pt	2B	Sim	Não	Não	Não
Li	3	Sim	Não	Sim	Sim
Sb	3	Sim	Não	Sim	Sim
Ba	3	Sim	Não	Não	Sim
Mo	3	Sim	Não	Não	Sim
Cu	3	Sim	Não	Sim	Sim
Sn	3	Sim	Não	Não	Sim
Cr	3	Sim	Não	Não	Sim

Fonte: ICH 2014

A avaliação quanto a presença de impurezas pode ser facilitada através de informações concedidas pelos fornecedores de substâncias medicamentosas, excipientes, embalagens e equipamentos de fabricação (ICH, 2014).

Durante a análise de risco, fatores que podem influenciar os níveis de potenciais impurezas nos medicamentos devem ser considerados, como por exemplo: eficiência de se remover as impurezas elementares em processos posteriores; abundância do elemento na natureza; o conhecimento prévio da faixa de concentração de impurezas elementares em fontes específicas; e a composição do medicamento (ICH, 2014).

3.2.2.4. Controle das Impurezas Elementares

O controle é uma das etapas para assegurar que os níveis de impurezas elementares não ultrapassem os EDPs estabelecidos. Quando os níveis de uma impureza talvez ultrapassem o limite, medidas adicionais devem ser implementadas. Algumas medidas que podem ser consideradas são: modificação nas etapas do processo de fabricação diminuindo os níveis de impurezas através de etapas de purificação específica ou não específica; implementação de controles em processo; estabelecimento de limites de especificação para excipientes ou materiais, substâncias medicamentosas ou para o medicamento; e seleção de sistema de fechamento adequado para embalagem do medicamento (ICH, 2014).

Testes periódicos de impurezas elementares podem ser implementados e as informações relacionados ao controle de impurezas elementares submetidas às instituições regulatórias inclui, porém não se limita a: um resumo da avaliação de risco; dados apropriados, conforme necessário; e uma descrição dos controles estabelecidos para controlar os níveis de impurezas elementares dentro dos limites estabelecidos (ICH, 2014).

3.2.3. Cenário Atual

O processo de implementação dos guias do ICH é realizado em 5 etapas: construção de consenso, confirmação de consenso sobre o documento técnico e aprovação do projeto de diretriz por membros reguladores, consulta regulatória e discussão, aprovação de uma diretriz harmonizada da ICH e, por fim, implementação (ICH, 2009).

O processo se inicia com um documento conceitual e um plano de negócio estabelecido pela assembleia do ICH e posterior convocação de um grupo de trabalho de especialistas, que por sua vez irão desenvolver um esboço da diretriz e submetê-la as 5 etapas (ICH, 2009).

Em 2014, o guia ICH Q3D atingiu a etapa 4, sendo aceita pela assembleia do ICH, estabelecendo que a mesma deveria finalizar a etapa 5 de implementação até dezembro de 2017 para os países fundadores do ICH (ICH, 20109).

Dessa forma, países da Europa, Estados Unidos, Japão e Canadá tiveram o guia implementado por seus órgãos regulatórios em Dezembro de 2014, Setembro de 2015, Outubro de 2015 e Janeiro de 2016, respectivamente, sendo, atualmente, parte dos requisitos necessários a serem cumpridos pelas indústrias farmacêuticas (ICH, 2009).

Uma nova revisão do guia já se encontra na etapa 1 do desenvolvimento, visando acrescentar dados de exposição diária permitida (EDP) para novas impurezas elementares / rotas de administração e a revisão de EDP para as IE já listadas no Q3D, a medida que novos dados toxicológicos se tornam disponíveis (ICH, 2009)

Produtos administrados na pele e seus anexos (cabelos, unhas e etc.), continuam sendo a maior área no qual não se possui EDP estabelecidos para as impurezas listadas no guia. Em setembro de 2016, o comitê de gestão do ICH aprovou a revisão do documento conceitual do Q3D para inclusão de EDP para rota de administração cutânea e transdérmica, levando ao estabelecimento de um grupo de trabalho de especialistas para desenvolvimento de EDP para todas as

24 IE incluídos na diretriz do Q3D para produtos administrados por estas duas vias (ICH, 2009).

3.3. ANVISA E A REGULAMENTAÇÃO DE IMPUREZAS NO BRASIL

Através da Lei nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999, criou-se a ANVISA, órgão regulatório brasileiro, que atua como entidade administrativa independente, com objetivo de promover a proteção da saúde da população, por intermédio da fiscalização e controle (BRASIL, 1999)

Os primeiros compêndios oficiais foram publicados ao longo do século 19. A primeira farmacopeia no Brasil foi em 1917 quando o Estado de São Paulo adotou a Primeira farmacopeia como sendo a Farmacopeia Paulista. Em seguida, em 1923, instituiu-se como padrão o uso da Farmacopeia Francesa, para que seis anos depois, em 1929, realizasse a publicação da primeira farmacopeia Brasileira. Atualmente a Farmacopeia Brasileira se apresenta na 5ª edição, tendo sido aprovada pela RDC nº 29 de 23 de novembro de 2010 (SOUSA, 2015).

Atualmente, sobre o controle adequado de impurezas inorgânicas existe uma carência nos compêndios oficiais, uma vez que os métodos descritos se restringem a pesquisas inespecíficas de metais pesados e não possibilitam a determinação quantitativa dos componentes, configurando como testes de baixa sensibilidade e não específicos. A Farmacopeia Brasileira, em seu segundo capítulo sobre Generalidades, apresenta a seguinte informação sobre impurezas: *“Os testes descritos nas monografias limitam as impurezas a quantidades que assegurem qualidade ao fármaco. O fato dos ensaios não incluírem uma impureza pouco frequente não significa que ela possa ser tolerada”* (MOLIN, 2010; SOUSA, 2015).

3.3.1. Regulamentação Brasileira

Desde a criação da ANVISA, as normas dos medicamentos estão sujeitas a constantes modificações, a fim de se tornarem inquestionáveis em relação à segurança dos medicamentos presentes no mercado. Referente as impurezas, a RDC no 58/2013 da ANVISA, por exemplo, foi publicada com a intenção de definir parâmetros de notificação, identificação e qualificação de impurezas em produtos farmacêuticos (SOUSA, 2015).

Referente a evolução da quantificação de impurezas perante a legislação brasileira, em 2003 foi criada a RE nº 899/2003, podendo ser considerada um marco, uma vez que impacta na análise de insumos e produtos farmacêuticos por discursar sobre métodos apropriados para determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias nos produtos em questão (BRASIL, 2003).

O maior impacto referente a esta resolução foi o teste de especificidade que obrigou as metodologias analíticas a migrarem de técnicas titulométricas e de espectroscopia de UV-Visível para técnicas mais seletivas, sendo a mais escolhida a Cromatografia de Alta Eficiência (CLAE), utilizando-a para demonstrar que a quantificação do ativo não era passível de interferências devido à presença de impurezas (SOUSA, 2015).

A Resolução RE nº 01/2005 constitui o Guia para Estudos de Estabilidade de Produtos Farmacêuticos e foi publicado a fim de evidenciar a influência de fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, além de fatores intrínsecos a forma farmacêutica e seus componentes na estabilidade de produtos farmacêuticos. O guia classifica ainda como obrigatório a quantificação dos produtos de degradação durante estudo de estabilidade para todas as formas farmacêuticas, com a finalidade de controlar as possíveis impurezas formadas ao longo do período de validade (BRASIL, 2005)

Após a publicação dos Guias ICH Q3A e Q3B, que discursam sobre limites de notificação, identificação e qualificação de impurezas em substâncias ativas e produtos farmacêuticos, em julho de 2008, a ANVISA publicou o Informe Técnico

nº 1, que estabeleceu prazo de um ano para adequação das empresas quanto às metodologias de quantificação de produtos de degradação, estabelecendo as condições de estresse aos quais os medicamentos deveriam ser expostos nos estudos de estabilidade, além de critérios para a determinação dos limites de notificação, identificação e qualificação baseados na dose diária máxima permitida dos medicamentos. Porém, este informe técnico não perdurou por muito tempo, tendo sido revogado no mesmo ano de publicação (SOUSA, 2015).

Em 2012, a ANVISA realizou a abertura da Consulta Pública nº 11, no qual objetivo era acumular críticas e sugestões quanto ao estabelecimento de parâmetros para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos classificados como novos, genéricos e similares cujo princípio ativo fosse de origem sintética e semissintética. A Consulta Pública resultou na RDC nº 58 de 20 de Dezembro de 2013, que entrou em vigor dois anos depois, em 20 de Dezembro de 2015, estabelecendo que novos produtos deveriam ser registrados levando em consideração a nova norma e os já registrados deveriam se adequar na primeira renovação de registro após vigência da RDC nº 58/2013 (BRASIL, 2012; BRASIL, 2013).

O posicionamento da ANVISA em relação a definição de parâmetros para produtos de degradação em medicamentos, demonstra a preocupação quanto à segurança dos produtos farmacêuticos, levando em consideração possível aparecimento de produtos tóxicos, além de sugerir uma tendência da legislação mundial, uma vez que são assuntos já abordados nos Guias do ICH e FDA (SOUSA, 2015)

Sobre impurezas orgânicas, inorgânicas e solventes residuais, a ANVISA ainda não possui legislação específica, disponibilizando uma lista de solventes residuais de acordo com o atual guia do ICH Q3A. Na Consulta Pública nº 79, divulgada em setembro de 2015, a ANVISA trata do capítulo geral de solventes residuais da farmacopeia do Mercosul, que classifica os solventes de acordo com a **Quadro 6** (SOUSA, 2015).

Quadro 6: Classificação dos solventes residuais por avaliação de risco.

Classe de solvente residual	Avaliação
<i>Classe 1</i>	Solventes que devem ser evitados: * Substâncias conhecidas com carcinogênicas para os seres humanos. *Substâncias seriamente suspeitas de serem carcinogênicas para os seres humanos. *Substâncias que representam riscos ambientais.
<i>Classe 2</i>	Solventes que devem ser limitados: * Substâncias carcinogênicas não genotóxicas em animais, ou possíveis agentes causadores de outras toxicidades irreversíveis, tais como neurotoxicidade ou teratogenicidade. * Solventes suspeitos de causar outros efeitos tóxicos significativos, mas reversíveis.
<i>Classe 3</i>	Solventes com baixo potencial tóxico para os seres humanos; Não é necessário um limite de exposição com base no risco para a saúde.

Fonte: SOUSA, 2015.

Nas últimas décadas, a ANVISA vem demonstrando crescente e considerável preocupação em relação aos demais tipos de impurezas, passando a solicitar tais informações no momento do registro do medicamento ou de algum insumo farmacêutico ativo (IFA), sendo os critérios necessários para o perfil de impureza que deve ser apresentados o descrito a seguir:

- a) Descrição das potenciais impurezas, resultantes da síntese, com breve descrição e indicação de origem.*
- b) Impurezas Orgânicas (do processo e substâncias relacionadas): matérias primas (de partida), produtos relacionados, produtos*

intermediários, produtos de degradação, reagentes e catalisadores.

c) Impurezas Inorgânicas: reagentes e catalisadores, metais pesados, sais inorgânicos.

d) Solventes residuais (SOUSA,2015)

Através da RDC nº 60/2014, que “Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.” a ANVISA determina que será mandatório a apresentação das informações relacionadas ao processo de síntese, incluindo apresentação dos solventes catalisadores, além de outras informações relacionadas à impurezas (BRASIL, 2014).

Em 2016, a ANVISA publicou a RDC nº 73, de 7 de Abril de 2016, que foi substituída pela RDC 120, de 3 de Novembro de 2016, que “Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências”, evidenciando a necessidade de se apresentar a avaliação do perfil comparativo de impurezas, que se trata da análise quantitativa e qualitativa dos perfis encontrados para cada fabricante do fármaco ou rota de síntese utilizadas baseados nas especificações de impurezas do insumo ativo e nos níveis considerados seguros (BRASIL, 2016).

Mais recentemente, a ANVISA publicou a RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, que “Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências”, no qual esclarece que no relatório de caracterização do insumo deve conter, entre outras coisas, o perfil de impureza, sendo ele realizado de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Dentre as impurezas, a Farmacopeia descreve o ensaio limite de metais pesados para detecção de impurezas metálicas, já descrito anteriormente como inespecífico e de baixa sensibilidade (BRASIL, 2017; BRASIL, 2010b).

4. DISCUSSÃO

A implementação do guia ICH Q3D representa um grande avanço nos processos estabelecidos pelos órgãos regulatórios em se garantir a segurança, eficácia e saúde da população, porém o processo de adequação gera impactos não apenas nos processos internos existentes hoje nas indústrias farmacêuticas e em seus fornecedores, alterando-os de maneira significativa, como também impactos financeiros a medida que a alteração pode requerer investimentos como os descritos a seguir.

O processo de qualificação é uma etapa na indústria complexa e extensa, que necessariamente engloba todo o processo e departamentos que possuem ação direta ou indireta para a manufatura de determinado produto. Dessa forma, para se qualificar determinado fornecedor há o envolvimento desde o departamento de assuntos regulatórios até a linha de produção e departamento de compras dentro da indústria farmacêutica.

Com o passar dos anos, a qualificação de fornecedores vem se tornando mais robusta e exigente, com a finalidade de garantir a qualidade de todos os materiais presentes no medicamento ou que entrem em contato com o mesmo, justamente por ser um processo que envolve diferentes demandas e um trabalho multidisciplinar.

Muitas exigências classificadas hoje como fundamentais para se iniciar um processo de qualificação de um novo fornecedor nem sempre foram exigidas e demandam tempo para que sejam totalmente implementadas no ambiente das indústrias farmacêuticas e de seus fornecedores.

As divergências encontradas entre as legislações mundiais no que diz respeito aos requisitos necessários para considerar determinado fornecedor como qualificado muitas vezes se configura em uma problemática para as indústrias farmacêuticas, principalmente as nacionais, uma vez que, em sua maioria, muitas das empresas fornecedoras de matérias primas se localizam em território estrangeiro.

Durante o processo de qualificação de fornecedores, alguns pontos se configuram como essenciais para garantir que o material fornecido possui a qualidade e garanta a segurança necessária, a fim de se evitar contaminações e prejuízos à saúde do paciente. Dentre esses pontos encontra-se a análise de resíduos metálicos nas matérias-primas fornecidas, hoje identificados através de testes inespecíficos para identificação de metais pesados, sendo atividade realizada pelo departamento de controle da qualidade.

Com a implementação do guia ICH Q3D, a substituição do teste de metais pesados, um teste fácil e de baixo custo envolvido, pela análise de impurezas elementares se torna inevitável, uma vez que o guia possui um maior alcance das possíveis impurezas que podem vir a gerar contaminações e, conseqüente complicações para os pacientes, sendo um meio, apesar de mais custoso e complexo, mais seguro.

No que se refere à implementação do guia ICH Q3D, já exigido nos países fundadores do ICH, as principais dificuldades identificadas está nas indústrias farmacêuticas definirem em quais etapas dentro de todo o processo de manufatura do medicamento os dados do processo de avaliação podem ser necessários e onde os riscos podem ser considerados insignificantes por meio de uma avaliação de risco teórica-científica completa, evitando que os testes específicos para cada impureza elementar seja necessário.

Quando a avaliação de risco identifica a necessidade de testes, a quantificação do nível dos EDPs para o(s) elemento(s) de interesse também pode exigir a introdução mais ampla de tecnologia analítica nova, mais sensível e específica, aumentando ainda mais a complexidade.

Frente a isso, a ausência da infra-estrutura necessária para a realização dos testes, considerando equipamentos, mão de obra e padrões específicos, se caracterizam como empecilhos ao cumprimento das EDPs estabelecidos, uma vez que envolvem altos custos de adequação laboratorial ou ainda gastos extras com a terceirização das análises necessárias.

No cenário nacional, as grandes indústrias farmacêuticas buscam o cumprimento do guia ICH Q3D para seus produtos, tornando a análise de

impurezas elementares mandatória no processo de qualificação de seus fornecedores, na tentativa de antecipar empecilhos regulatórios futuros. Entretanto, atualmente a avaliação das impurezas elementares não é exigida pelas agências regulatórias, fazendo com que muitos dos fornecedores de matérias-primas às indústrias não estejam preparados para cumprirem tais exigências.

A análise de impurezas elementares se aplica ao produto final. Dessa forma, uma abordagem científica baseada em riscos, combinada com o conhecimento e controle das principais fontes de impurezas elementares no processo de fabricação de substâncias medicamentosas, como catalisadores, fornece uma estratégia de controle de impurezas elementar eficiente e abrangente para substâncias medicamentosas prontas.

Entretanto, fornecedores de excipientes e materiais de embalagem primário, cujo exigência do guia ICH Q3D não é aplicável, em alguns casos, não estão dispostos a aumentarem seus custos e alterarem seus processos para fornecerem maiores informações às indústrias, para que estas possam desenvolver uma análise de risco robusta, a fim de evitar análise laboratorial das impurezas elementares.

Além de todas as dificuldades no processo de implementação do guia ICH Q3D, principalmente nos países em que o mesmo ainda não foi implementado, há ainda os impactos internos das indústrias farmacêuticas frente a implementação em outras empresas com quem as indústrias tem interface. Uma vez que fornecedores implementem a nova metodologia de análise de impurezas uma série de alterações internas devem ser realizadas, como alteração de metodologia analítica, revisão de procedimentos internos, de especificações exigidas, entre outras, com a finalidade de se adequar o controle das matérias-primas adquiridas e do produto final aos novos padrões estabelecidos.

Enfim implementada a avaliação de impurezas elementares, novos controles deverão ser adicionados à rotina da indústria farmacêutica, sendo o gerenciamento e verificação de responsabilidade da área de qualificação de fornecedores. A avaliação documental da presença ou ausência dessas

impurezas nos materiais adquiridos passará a condicionar a realização de um novo projeto de qualificação de um fornecedor ou não. Frente a isso, novos testes serão adicionados nos controles do departamento de controle de qualidade, além de novas alterações pós registros serem submetidas à ANVISA.

Todo esse processo de adequação dos produtos já aprovados e já comercializados e na inclusão de novos projetos, podem demorar longos anos, impactando na regulamentação frente à ANVISA de registro e pós-registro de medicamentos, tornando o processo ainda mais burocrático.

Contudo, devido à grande interface existente entre as empresas de diversos países, a tendência de harmonização de resoluções, guias e diretivas tende a representar um avanço e uma melhoria nos processos e na qualidade dos produtos produzidos por ambas as partes envolvidas.

Embora a atual falta de orientação clara e consistente para o controle de impurezas inorgânicas seja muito problemática para a indústria farmacêutica, a principal preocupação é garantir a segurança do paciente. Uma Diretriz ICH harmonizada para tratar impurezas inorgânicas e, especificamente, impurezas metálicas, ajudará a garantir o controle adequado dessas impurezas, em benefício da saúde pública. A Diretriz ICH assegurará que os novos requisitos tenham a contribuição necessária das autoridades reguladoras regionais para ajudar a proteger a segurança do paciente e também devem ajudar a evitar abordagens e padrões diferentes entre as farmacopeias e os reguladores. Essa consistência evitará testes redundantes atuais para atender a diferentes requisitos e tornará a implementação dos resultados harmonizados mais facilmente alcançável pela indústria farmacêutica.

5. CONCLUSÃO

A avaliação do risco potencial representado pelas impurezas elementares dentro de um medicamento formulado requer uma abordagem holística, levando em conta todas as fontes potenciais de impurezas elementares.

Uma das principais responsabilidades de qualquer fabricante de substâncias medicamentosas é desenvolver uma estratégia para assegurar o controle efetivo dos níveis de impurezas elementares no produto final fornecido ao paciente, uma vez que determinado controle é de suma importância por garantir uma maior segurança e qualidade ao produto manufaturado. Uma abordagem baseada na avaliação e controle de fontes potenciais de impurezas elementares, associada a testes limitados e focalizados, é preferível a testes exaustivos sobre a substância medicamentosa finalizada.

A implementação da diretriz ICH Q3D pode ser adequadamente alcançada através do uso de um processo apropriado baseado em riscos mapeados através de processos que atendem aos requisitos e padrões BPFs juntamente com aquisição de matérias-primas que garantem ausência ou presença de impurezas elementares abaixo dos limites permitidos. Uma avaliação de risco deve ser realizada para identificar quaisquer impurezas elementares que possam potencialmente estar presentes em níveis significativos no medicamento. Essa avaliação é então usada para definir uma estratégia de controle apropriada. Em muitos casos, isso pode ser alcançado com sucesso através do uso de controles das BPF apropriados, tanto em termos de insumos como de processos de fabricação, limitando os testes àquelas áreas claramente identificadas como um risco substantivo.

REFERÊNCIAS

ABNT. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBRISO 9001:2008 – Sistemas da Gestão da Qualidade – Requisitos.

ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTES COMMITTEE (APIC). Supplier qualification and management guideline. **CEFIC**, Dezembro, 2009.

ANTUNES, G. M. Importância da Qualificação de Fornecedores na Indústria Farmacêutica. **Complexo tecnológico de medicamentos farmanguinhos – FIOCRUZ**. Rio de Janeiro, 2013.

AQUINO, A. C. B.; MENEGUETTE, J. T.; PAGLIARUSSI, M. S. Supplier certification and transaction costs: effects of the Prodfor - Integrated Program for Development and Qualification of Supplier. **Production**, v. 22, n..3, 2012

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 17, de 16 de abril de 2010a. Disponível em: www.anvisa.gov.br/legis. Acesso em: 13 dez. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira 5ª Edição**. Brasília,DF. 2010b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública N°11, de 23 de janeiro de 2012. Proposta de Resolução que Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF. 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC no 58, de 20 de dezembro de 2013. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 de dezembro de 2013. Seção 1, p.127.2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 out. 2014. Seção 1, p.660. 2014.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 120, de 3 de Novembro de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 nov. 2016. Seção 1, 2016.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 166, de 24 de Julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 jul. 2017. Seção 1, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 5 Jan. 2018.

BRASIL. Lei Federal Nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5214698/4136056/2011_06PMPlaneja_4.p

df. Acesso em: 08 Julho 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RE nº 1 de 29 de Julho de 2005.** Disponível em <https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=213898>. Acesso em: 04 Jun. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada- **RDC nº 45, de 09 de agosto de 2012.** Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0045_09_08_2012.htm. Acesso em: 04 jun. 2018.

CALLADO, A.K.C.; TEIXEIRA, M.F.S. Encefalopatias Espongiforme Transmissíveis e Considerações sobre o Agente Etiológico. **Ciência Animal**, 8(1):13-21, 1998

CALLIGARIS, D. Qualificação de Insumos Farmacêuticos. **Revista Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 46, maio/jun. 2007.

HERTRAMPF, A.; MULLER, H.; MENEZES, J. C.; HERDLING, T. Advanced qualification of pharmaceutical excipient suppliers by multiple analytics and multivariate analysis combined. **International Journal of Pharmaceutics**. 495(1), p. 447-58, 2015.

ICH (2005). Quality risk management Q9. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/step4/Q9_Guideline.pdf Acesso em: 14 Dez 2017

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUERIMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Guideline For Elemental Impurities Q3D. Dez, 2014. Disponível em: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf. Acesso em: 5 Jan. 2018.

ICH HARMONISATION FOR BETTER HEALTH. Disponível em: <http://www.ich.org/about/mission.html>. Acesso em: 5 Jan. 2018.

ICH (2009). Final Business Plan: Q3D: Impurities: Guideline for Elemental Impurities. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. Acesso em: 9 Jan. 2018.

LAWRENCE, X. Y.; et al. Advancing Product Quality: a Summary of the Inaugural FDA/PQRI Conference. **The AAPS Journal**, v. 17, p. 1011-1018, 2015

LOBO, A. Qualidade e Produtividade. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br>. Acesso em: 12 dez. 2017.

MACHADO, E.S. Análise comparativa das metodologias para pesquisa e controle de produtos de degradação em isumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais de uma indústria estatal Farmacêutica de grande porte localizada no Rio de Janeiro. **Farmanguinhos, Instituto de Tecnologia em Fármacos**. Rio de Janeiro. 2011.

MADUREIRA, B. C. Estratégias para qualificação de fornecedores na indústria farmacêutica. **Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia)—Universidade de Brasília**, 44 f., il. Brasília, 2017.

MEDTRONIC. Supplier Quality Excellence Manual. **Rev 5**, 2016

MOLIN, D. D. Determinação de impurezas inorgânicas em suplementos de ferro por dss-gf aas. **Dissertação de mestrado**. Santa Maria, RS, Brasil. 2010.

MOURA, L. R. Gestão do Relacionamento com Fornecedores – Análise da Eficácia de Programa para Desenvolvimento e Qualificação de Fornecedores para Grandes Empresas. 2009. **Doutorado em Engenharia – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2009.

MULLER, A.L.H. Determinação de impurezas elementares em fármacos e estudo de interferências em ICP-MS após decomposição em sistema de alta pressão por combustão iniciada por micro ondas. **Doutorado em Química – Universidade Federal de Santa Maria**. Santa Maria, RS, Brasil, 2014.

PATEL, K.T.; CHOTAL, N.P. Vendor qualification for pharmaceutical excipients--GMP requirements and approach. **Pharmazie**, 65(11), p. 783-90, 2010.

REAL, R. S. Otimização do programa de qualificação de fornecedores de Farmanguinhos utilizando um sistema de gestão de informações. **Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos**, 184 f. Rio de Janeiro, 2012.

SANTINI, M. R.; CAVALCANTI, O. A. Qualificação de fornecedores na Indústria Farmacêutica. **Infarma**, v.16, n. 11-12, 2004.

SOUSA, T. B. Uma Revisão sobre o Arcabouço Legal para o Controle de Impurezas em Produtos Farmacêuticos no Brasil. **Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz**, Rio de Janeiro, 2015.

TEASDALE, A.; ELDER, D.; NIMS, R.W. ICH Quality Guidelines: An Implementation Guide. **Wiley**, p. 233 – 280, 2018.