



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS /
CTM
ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS
FARMACÊUTICAS

THAÍS BONIFÁCIO DE SOUZA

UMA REVISÃO SOBRE O ARCABOUÇO LEGAL PARA O
CONTROLE DE IMPUREZAS EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS
REGISTRADOS NO BRASIL

Rio de Janeiro

2015

THAÍS BONIFÁCIO DE SOUZA

UMA REVISÃO SOBRE O ARCABOUÇO LEGAL PARA O
CONTROLE DE IMPUREZAS EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS NO
BRASIL

Trabalho de conclusão do curso de Pós-Graduação
Lato Sensu para obtenção do título de Especialista
em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Prof.Dr. Jorge Lima Magalhães

Co-orientadora: Prof.Dra. Priscila da Nobrega Rito

Rio de Janeiro

2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S725r Sousa, Thais Bonifácio de

Uma revisão sobre o arcabouço legal para o controle de impurezas em produtos farmacêuticos registrados no Brasil. / Thais Bonifácio de Souza. – Rio de Janeiro, 2015.

ix, 40f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Jorge Lima de Magalhães

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2015.

Bibliografia: f. 36-40

1. Impurezas. 2. Produtos de degradação. 3. Métodos indicativos de estabilidade. 4. Título.

CDD 615.1

THAÍS BONIFÁCIO DE SOUZA

UMA REVISÃO SOBRE O ARCABOUÇO LEGAL PARA O
CONTROLE DE IMPUREZAS EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS NO
BRASIL

Trabalho de conclusão do curso de Pós-Graduação
Lato Sensu para obtenção do título de Especialista
em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Jorge Lima de Magalhães (Orientador)
Instituto de Tec. Fármacos/FIOCRUZ (Presidente da Banca)

Prof^a. Dr^a. Priscila Rito (Co-orientadora)
Instituto de Tecnologia em Fármacos/FIOCRUZ

Dr^a. Tatiana Aragão
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/FIOCRUZ

MSc. Maria Lúcia de Brito Morley
Instituto de Tecnologia em Fármaco/FIOCRUZ

MSc. Mary Barros
Instituto de Tecnologia em Fármaco/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2015

AGRADECIMENTOS

A *Deus* por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

A *Fiocruz - Farmanguinhos*, pela oportunidade de fazer um curso de pós graduação de alto nível.

A coordenadora de curso Carmen Pagotto pelo suporte, carinho e dedicação com a Turma TIF 2014.

A todos os *professores* por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação. Em especial ao meu orientador Dr. Jorge Lima de Magalhães e a co-orientadora Dr^a. Priscila Rito pela dedicação e apoio na *elaboração deste trabalho*.

Aos meus *familiares* pelo apoio e, em especial a minha tia Janaína Mendes, que é minha grande incentivadora.

Ao meu *namorado* pelo amor, carinho e compreensão.

Aos meus *chefes* Ana Cristina Araujo e Alan Garcia, por flexibilizarem o meu horário e me apoiarem, permitindo que a realização deste curso fosse possível.

RESUMO

As impurezas presentes em produtos farmacêuticos podem ser classificadas como impurezas orgânicas (materiais de partida, intermediários de síntese, subproduto de reação e produtos de degradação), solventes residuais e impurezas inorgânicas. As agências reguladoras mundiais, preocupadas com a segurança dos medicamentos comercializados, preveem o controle destas impurezas através de normas. Nestas, o controle de produtos de degradação estão em destaque. Os produtos de degradação são as impurezas que podem se formar ao longo do prazo de validade dos insumos farmacêuticos ou produto acabado. No Brasil, a preocupação da ANVISA caminha no mesmo sentido. Sendo assim, este trabalho faz uma avaliação das informações disponíveis nos compêndios oficiais (FB, USP e BP) sobre o tema e apresenta a visão dos guias do ICH sobre o controle de impurezas orgânicas em insumos ativos e produtos acabados. Além disso, é feita uma revisão das normas publicadas pela ANVISA sobre o tema. Os compêndios oficiais ainda apresentam um déficit de métodos para o controle das impurezas de forma eficiente. Entretanto, os Guias do ICH promovem um direcionamento harmonizado sobre o controle destas impurezas. A ANVISA já publicou diversas resoluções abordando o tema, como por exemplo, a RE nº 01/2005 na qual determina que para a condução dos estudos de estabilidade o controle de impurezas é obrigatório. E, recentemente a ANVISA publicou a RDC nº 58/2013 que define os limites de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Em suma, nota-se que apesar da necessidade evidente de se controlar as impurezas, ainda existem muitas dificuldades para que isto ocorra, pois para as indústrias farmacêuticas o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade ainda é um desafio.

Palavras chaves: Impurezas; Produtos de degradação; Métodos indicativos de estabilidade.

ABSTRACT

The impurities in pharmaceuticals may be classified as organic impurities (starting materials, synthesis intermediates, reaction by-and degradation products) residual solvents and inorganic impurities. Global regulators, concerned about the safety of marketed drugs, provide for the control of these impurities through standards. In these, the control of degradation products are highlighted. The degradation products are impurities that can form along the shelf life of pharmaceutical ingredients or finished product. In Brazil, the concern of ANVISA walks in the same direction. Thus, this work is an assessment of information available in official compendia (FB, USP and BP) on the subject and presents the vision of the ICH guidelines on the control of impurities in active ingredients and finished products. Moreover, it is made a revision of standards published by ANVISA on the subject. The official compendia still have a deficit of methods for the control of impurities efficiently. However the ICH Guidelines promote a harmonized guidance on the control of these impurities. ANVISA has published several resolutions approaching the subject, such as RE 01/2005 in which it determines to conduct stability studies of the impurity control is required. And recently ANVISA published RDC 58/2013 that defines the threshold for reporting, identification and qualification of degradation products in drugs. In short, it is noted that despite the obvious need to control the impurities there are still many difficulties for this to occur, as for the pharmaceutical industries to develop stability-indicating methods is still a challenge.

Key words: Impurities; Degradation products; Stability-indicating methods.

SUMÁRIO

CONTEÚDO

RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
1. Introdução.....	- 1 -
1.1. <i>Breve Histórico Sobre o Controle de Qualidade dos Medicamentos</i>	4
1.2. <i>Técnicas Instrumentais Analíticas utilizadas no controle de qualidade de produtos farmacêuticos</i>	5
1.3. <i>Método Indicativo de Estabilidade</i>	- 7 -7
2. Justificativa	- 8 -8
3. Objetivo.....	9
4. Metodologia	10
5. Resultados e discussões.....	11
5.1. Metodologias descritas em compêndios oficiais para o controle de impureza em produtos farmacêuticos.....	11
5.2. Panorama das Orientações dos Guias Internacionais de Vigilância Sanitária	17
5.2.1 ICH: Guia Q3A - Impurities in new drug substances e Guia Q3B - Impurities in new drug products	19
5.2.2 ICH: Guia Q3C - Impurities: Guideline for Residual Solvents.....	21
5.2.3 ICH: Guia Q3D - Guideline for Elemental Impurities.....	23
5.3. O arcabouço criado pela ANVISA para o controle de impurezas em insumos e produtos farmacêuticos.....	26
6. Conclusões.....	- 34 -33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Apresentação dos capítulos gerais da FB 5ª Ed. com aplicação para determinação de pureza em insumos e produtos farmacêuticos.

Tabela 2: Capítulos gerais descritos na USP relacionados ao controle de impurezas.

Tabela 3: Guias de Qualidade relacionados a impurezas e publicados pelo ICH.

Tabela 4: Limites de notificação, identificação e qualificação de impurezas para insumos ativos e Produtos definidos pelo ICH

Tabela 5: Classificação das impurezas elementares de acordo com o Guia Q3D

Tabela 6: Impurezas elementares a serem consideradas na avaliação de risco de acordo com o Guia Q3D do ICH

Tabela 7: Determinação dos limites de notificação, identificação e qualificação para um produto farmacêutico.

Tabela 8: Classificação dos solventes residuais por avaliação de risco.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFS - Espectrometria de Fluorescência Atômica

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BP – *British Pharmacopeia*

CV AAS- Espectrometria de Absorção com Geração de Vapor Frio

CG – Cromatografia Gasosa

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

EDP – Exposição Diária Permitida

EP – *European Pharmacopeia*

EUA – Estados Unidos da America

FB – Farmacopéia Brasileira

FDA – *Food and Drug Administration*

ICH – *Internacional Council for Harmonization*

ICP MS - Espectrometria de Massa com Plasma Indutivamente Acoplado

ICP OE -Espectrometria de Emissão Óptica com Plasma Indutivamente Acoplado

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RE - Resolução

TXRF - Fluorescência de Raio-X por Reflexão Total

USP – United States *Pharmacopeia*

1. Introdução

Em diversos países do mundo, o setor farmacêutico é regulado através de agências que ditam as diretrizes sobre registro e comercialização de medicamentos. Estas agências, de modo geral, têm por objetivo realizar a vigilância sanitária dos medicamentos, preocupando-se sempre com a segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado (Brasil, 2015a).

No Brasil a regulamentação do setor Farmacêutico é realizada pela Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA). A Agência foi criada através da Lei nº 9.782/1999 sendo uma autarquia sob regime especial, tendo como competência a normatização, controle e fiscalização de produtos e substâncias de interesse para a saúde. Sendo assim, ela atua não apenas em um setor da economia, mas em setores relacionados a produtos e serviços que podem afetar à saúde, como é o caso do setor farmacêutico (Brasil, 1999).

Sendo uma das responsabilidades da ANVISA regular o setor farmacêutico, esta publica constantemente normas, em forma de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) e Resoluções (RE) e instruções, através de notas técnicas, guias e informes, de modo a orientar o setor regulado e manter a qualidade dos produtos relacionados à saúde no mercado nacional.

Um critério estabelecido pela própria ANVISA é que as indústrias farmacêuticas devem seguir as farmacopeias¹. Estes compêndios indicam parâmetros de qualidade de alguns ativos, excipientes e produtos farmacêuticos utilizados na fabricação de medicamentos e de produtos para a saúde. As monografias apresentadas nestas publicações são voltadas para direcionar a forma de avaliação qualitativa e quantitativa dos insumos e produtos farmacêuticos (Brasil, 2010a).

A RDC nº 37 publicada em 8 de julho de 2009 “*Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras*”, e nela fica definido que na ausência da monografia de análise na Farmacopeia Brasileira as monografias oficiais descritas nos seguintes compêndios poderão ser adotadas:

¹ Farmacopeia: compêndio que define as especificações para o controle de qualidade medicamentos e insumos para saúde (Brasil, 2015b).

- ✓ Farmacopeia Alemã
- ✓ Farmacopeia Americana
- ✓ Farmacopeia Argentina
- ✓ Farmacopeia Britânica
- ✓ Farmacopeia Europeia
- ✓ Farmacopeia Francesa
- ✓ Farmacopeia Internacional
- ✓ Farmacopeia Japonesa
- ✓ Farmacopeia Mexicana
- ✓ Farmacopeia Portuguesa (Brasil, 2009a).

No entanto, ainda são verificadas deficiências nas monografias apresentadas pelos compêndios oficiais. Neste sentido, podemos destacar como relevante as lacunas que ainda existem quanto à pesquisa e controle de impurezas. Sendo assim, este assunto pode ser mais bem entendido através das orientações apresentadas por guias sanitários internacionais (Machado, 2011).

No que se referem às impurezas dos insumos farmacêuticos, estas podem ser entendidas como quaisquer compostos não desejáveis, mas presente no insumo (Brasil, 2014a). Já para produto acabado pode-se considerar como impureza qualquer componente na formulação que não seja o insumo farmacêutico nem seu(s) excipiente(s) (Brasil, 2013).

De forma mais clara, o Guia Q3A denominado “*Impurities in new drug substances*”, publicado pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) em 2006, traz uma classificação das impurezas nas seguintes categorias:

- ✓ Impurezas orgânicas;
- ✓ Impurezas inorgânicas;
- ✓ Solventes residuais (ICH, 2006a).

As impurezas orgânicas podem ser formadas nos processos de fabricação dos insumos ativos e/ou durante o período de estocagem do ativo ou produto farmacêutico. Estas impurezas incluem:

- ✓ Materiais de partida da síntese do ativo;
- ✓ Subprodutos de síntese;
- ✓ Intermediários de síntese;
- ✓ Produtos de degradação;
- ✓ Reagentes, materiais e catalisadores do processo de síntese (ICH, 2006a).

As impurezas inorgânicas podem ser resultantes do processo de fabricação. Estas impurezas incluem:

- ✓ Sais inorgânicos;
- ✓ Metais pesados ou outros metais
- ✓ Reagentes, materiais e catalisadores do processo de síntese (ICH, 2006a).

Concernente aos solventes, eles são líquidos orgânicos ou inorgânicos usados na síntese de insumos farmacêuticos. Devido à importância do controle deste tipo de impurezas para a segurança dos insumos e produtos farmacêuticos, o ICH apresentou em 1997 o primeiro Guia (Q3C), específico para o monitoramento de solventes residuais (ICH, 2011). E, em harmonização, as farmacopeias passaram a publicar capítulos gerais específicos sobre monitoramento de solventes residuais em insumos e produtos farmacêuticos (Otero, 2004).

No sentido de avaliar a qualidade dos insumos e produtos acabados na indústria farmacêutica, deve existir em toda empresa o setor de Controle de Qualidade, que tem por finalidade garantir que todos os ensaios necessários para os insumos farmacêuticos² sejam executados, realizando a aprovação somente daqueles insumos e produtos que cumprirem com as especificações de qualidade preestabelecidas (Brasil, 2010b).

Todavia, é importante ressaltar que, para a realização de um controle de qualidade adequado é de fundamental importância que as metodologias utilizadas sejam confiáveis. A fim de garantir isto, a RDC nº 17/2010 que dispõe sobre as

²Os insumos farmacêuticos podem ser classificados como ativos ou não ativos. O insumo farmacêutico ativo é uma substância química ativa, fármaco, droga, ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa utilizada para diagnóstico, alívio, ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa na qual se administra. Quando destinada a emprego em medicamentos, devem atender às exigências previstas nas monografias individuais (Brasil, 2010a). Os insumos farmacêuticos não ativos ou excipientes são substâncias auxiliares diretamente envolvidas na composição das diversas formulações farmacêuticas (Cavalcanti, 2002).

Boas Práticas de Fabricação (BPF), estabelece que as metodologias analíticas a serem adotadas pelo controle de qualidade devem ser validadas e, para as monografias compendiais, devem ser demonstradas sua adequabilidade nas condições do laboratório (Brasil, 2010b).

Em relação ao controle de qualidade de insumos e medicamentos, nos últimos anos nota-se que uma atenção considerável tem sido demonstrada pela ANVISA, com o objetivo de se realizar um maior controle das impurezas. No entanto, não se pode deixar de correlacionar esta preocupação com a evolução alcançada nos instrumentos e técnicas instrumentais que permitem o controle de impurezas, pois, no geral, estas se apresentam em baixas concentrações e necessitam de técnicas altamente específicas e sensíveis. Como exemplo destas técnicas que ganharam destaque importante nas últimas décadas, pode-se citar a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), a Cromatografia Gasosa (CG) acoplada ou não ao *headspace* e a combinação da cromatografia com a espectrometria de massas (Gorog, 2008).

Em resumo, destacam-se os produtos de degradação, que são impurezas que podem se formar ao longo do período de validade do produto ou de um insumo farmacêutico ativo. Nota-se, como tendência mundial da última década a preocupação das Agências reguladoras em definir critérios de aceitação para estes compostos. Portanto, no controle de qualidade, devem-se utilizar métodos capazes realizar um monitoramento adequado destas substâncias e, por isso, cada vez mais é dado destaque para os métodos indicativos de estabilidade (Maggio, 2013).

1.1. Breve Histórico Sobre o Controle de Qualidade dos Medicamentos

Há relatos de técnicas de controle de qualidade desde os primórdios da civilização. O Código de Hamurabi, datado em 2.150 a.C, já previa a imolação de construtores que negociassem imóveis débeis. Os Fenícios amputavam as mãos dos fabricantes caso os produtos estivessem fora das especificações, no período 1 500 a.C. a 300 a.C (GIL, *et al.*, 2010).

Evolutivamente, as normas tendem a deixar de serem punitivas e passam a ser preventivas, no Império Romano havia um sistema de qualificação que controlava toda produção rural de seu domínio. Já na Idade Média, Luis XIV instituiu normas para escolha de fornecedores na fabricação de embarcações (GIL, *et al.*, 2010).

Ao se tratar do controle de qualidade de medicamentos propriamente, no Brasil, há regulamentos, decretos e portarias estabelecidos desde a Monarquia com o intuito de controlar os medicamentos, sendo a realização das análises uma ação da Vigilância Sanitária, que ainda era incipiente (Correa, 2003).

As Farmacopeias podem ser vistas como salvaguardas da garantia de qualidade dos medicamentos. As primeiras Farmacopeias foram publicadas ao longo do século 19 (Gorog, 2008). A primeira edição da Farmacopeia portuguesa surgiu em 1794, e em seguida surgiram as farmacopeias holandesa (1805), francesa (1818) e americana (1820) (Brasil, 2010a). No Brasil, em 1917, o Estado de São Paulo adotou a Primeira Farmacopeia (Farmacopeia Paulista). Em 1923 a Farmacopeia Francesa foi instituída como padrão e em 1929 foi publicada a primeira Farmacopeia Brasileira (Correa, 2003).

Atualmente, a Farmacopeia Brasileira apresenta-se na 5ª edição, sendo esta aprovada através da RDC nº 49 de 23 de novembro de 2010. Nesta, é apresentada a seguinte definição para controle de qualidade: “*É o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade*” (Brasil, 2010a).

1.2. Técnicas Instrumentais Analíticas utilizadas no controle de qualidade de produtos farmacêuticos

Um método analítico de controle de qualidade para avaliação de um medicamento deve permitir que este apresente qualidade e segurança adequadas. Para isso, a metodologia de análise deve determinar não somente o teor de um produto farmacêutico, mas também seus compostos relacionados, com atenção especial para metabólitos ativos e substâncias tóxicas (Gorog, 2007).

Até o início dos anos 60 as técnicas descritas em farmacopeias para determinação do princípio ativo eram baseadas em titulação e espectroscopia de UV-visível. Os testes relacionados com a impureza se restringiam aos testes como resíduo de ignição, perda na secagem, integridade, clareza da solução, cloreto, sulfato, metais pesados, substâncias facilmente oxidáveis e ponto de fusão. No entanto, estes testes não eram capazes de caracterizar a pureza do fármaco a um nível suficientemente elevado, portanto, a contribuição para a segurança dos mesmos era limitada (Gorog, 2008).

Em 1980, surgiu pela primeira vez em farmacopeia uma metodologia de análise por CLAE. Esta técnica vem se propagando em alta velocidade na análise de fármacos. Isto ocorre pois o método mostra-se seletivo, diferentemente das técnicas de titulação e espectroscopia de UV-visível (Gorog, 2008). As técnicas de titulação e espectroscopia de UV-visível se fundamentam na quantificação de compostos baseado no comportamento de determinados grupamentos da molécula, por exemplo, as funções ácido-base para titulação e os grupos cromóforos para a espectroscopia de UV-Vis, enquanto que a quantificação por HPLC é específica e seletiva para uma determinada molécula.

Para a detecção de compostos orgânicos voláteis, como é o caso dos solventes residuais, a técnica de *headspace* acoplada à cromatografia gasosa foi capaz de possibilitar análises com segurança destes compostos mesmo quando presentes em níveis de traços³. Os primeiros relatos do uso acoplado destas técnicas ocorreram na década de 60 (Grobério, 2012). Na década de 70, foram relatadas diversas investigações de solventes residuais em produtos farmacêuticos (Otero, 2004).

Sobre o monitoramento de impurezas inorgânicas ainda há uma carência nas metodologias oficiais para que se realize o controle adequado deste tipo de impureza. Os métodos descritos atualmente em compêndios se restringem a pesquisa inespecífica de metais pesados. Além de não realizar o controle específico dos possíveis metais pesados, estas metodologias também não permitem a determinação quantitativa destes componentes, por isso os testes descritos são

³ Constituintes traços são aqueles que se apresentam em uma faixa de concentração entre 100 µg/g (0,01%) e 1 ng/g. (Skoog, 2006)

denominados de ensaios limites. Sendo assim pode-se dizer que os testes são de baixa sensibilidade e não específicos (Molin, 2010).

Apesar de ainda não serem incorporados por compêndios oficiais, nos últimos anos vários estudos foram publicados relatando técnicas possíveis de serem utilizadas para a determinação de impurezas inorgânicas em produtos farmacêuticos. Dentre as técnicas já utilizadas pode-se destacar fluorescência de Raio-X por reflexão total (TXRF), espectrometria de absorção com geração de vapor frio (CV AAS), espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES), espectrometria de fluorescência atômica (AFS), espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP MS), entre outras (Kaczala, 2013).

1.3. Método Indicativo de Estabilidade

O método analítico é considerado indicativo de estabilidade quando é capaz de prever, detectar e quantificar as impurezas formadas ao longo da vida útil do produto farmacêutico (Baertschi, 2006).

Do ponto de vista regulatório, as resoluções, farmacopeias e guias citam a necessidade de se utilizar o método indicativo de estabilidade para realização de estudos de estabilidade, mas estes não trazem uma definição clara sobre o tema. Estes guias apenas estabelecem a necessidade de realização de estudos de degradação forçada para se obter um método indicativo de estabilidade. No entanto, as diretrizes para a realização destes estudos ainda não estão claramente definidas (Maggio, 2013)

No Brasil, o termo método indicativo de estabilidade apareceu na RDC nº 58/2013. Assim como em outros guias internacionais, não há uma definição clara do termo, mas é indicada a realização de estudos de degradação forçada para obtê-lo (Brasil, 2013). Como a própria resolução é vaga quanto à forma de conduzir estes estudos, a ANVISA busca disponibilizar um guia que oriente a forma de realizar os estudos de degradação forçada a fim de se obter um perfil de degradação dos produtos farmacêuticos. Até o momento este guia não foi oficializado, mas tornou-se público para consulta e sugestão através da Consulta pública nº 68 de 2014 (Brasil, 2014b).

2. Justificativa

As normas alusivas à Qualidade na Indústria Farmacêutica estão em constante evolução para que se torne inquestionável a segurança dos medicamentos produzidos. Nesse sentido, a ANVISA publicou a RDC nº 58/2013, onde os produtores farmacêuticos (privados e públicos) devem adequar-se à referida norma que define os parâmetros específicos para notificação, identificação e qualificação de impurezas (produtos de degradação) em produtos farmacêuticos.

Considerando que a adequação dos laboratórios farmacêuticos brasileiros à referida norma traz grandes impactos, devido ao alto custo para realização da adequação, assim como demora de resposta pelo órgão regulador (ANVISA) quanto ao deferimento do método, o que colocar em risco o registro ou alterações pós-registro de medicamentos, torna-se relevante estudar e discutir o tema em questão, através de um levantamento sobre a visão da ANVISA e à luz do panorama internacional sobre o controle de impurezas em produtos farmacêuticos. Com isso, busca-se contribuir com subsídios de melhor discussão e implementação do tema nas empresas farmacêuticas em território brasileiro.

3. Objetivo

Este trabalho tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o arcabouço legal nacional e internacional para a avaliação de impurezas em produtos farmacêuticos, no que tange às análises de liberação pelo controle de qualidade e para os estudos de estabilidade.

4. Metodologia

Foram consultados compêndios oficiais vigentes, como a FB (Farmacopeia Brasileira), a USP (*United States Pharmacopeia*), a BP (*British Pharmacopeia*) e EP (*European Pharmacopeia*) a fim de demonstrar os requisitos apresentados por estes compêndios sobre o controle de impurezas. No mesmo sentido, realizou-se consultas em bancos de dados oficiais como ICH e FDA (*Food and Drug Administration*), a fim de localizar e extrair os guias propostos por estas instituições sobre o tema e apresentou-se um resumo sobre os guias pertinentes. Finalizando, apresentou-se um histórico de consultas públicas, resoluções, informes técnicos e guias publicados pela ANVISA relacionados ao controle de impurezas em insumos e produtos farmacêuticos para comercialização no Brasil. Através de discussões são apresentadas as principais semelhanças e divergências entre as fontes consultadas, promovendo uma reflexão sobre as dificuldades encontradas para o adequado controle de impurezas em formulações medicamentosas a serem comercializadas no Brasil.

5. Resultados e Discussões

Considerando que diversos tipos de impurezas devem ser controlados nos insumos e produtos farmacêuticos, serão apresentadas a seguir as orientações de alguns compêndios oficiais admitidos no Brasil - FB, USP, BP e EP, assim como um resumo de alguns guias de Agências sanitárias internacionais sobre o tema e, por fim, a visão da agência reguladora nacional do setor farmacêutico no Brasil - a ANVISA.

5.1. Metodologias descritas em compêndios oficiais para o controle de impureza em produtos farmacêuticos

A Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (FB, 5ª Ed) em seu Capítulo 2 trata de Generalidades e apresenta as seguintes informações gerais 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”.

No Capítulo 5 da FB, 5ª Ed., são descritos os Métodos Gerais e, por isso, são apresentados alguns testes e técnicas que podem ser utilizados para a determinação de pureza no insumo ou no produto farmacêutico. A seguir está apresentada a Tabela 1 sobre alguns capítulos gerais da FB 5ª Ed., suas aplicações e a visão prática de sua utilização na rotina de controle de qualidade das Indústrias Farmacêuticas.

Tabela 1: Apresentação dos capítulos gerais da FB 5ª Ed. com aplicação para determinação de pureza em insumos e produtos farmacêuticos.

Capítulo Geral da Farmacopeia	Aplicações	Visão prática
5.2 Métodos Físicos e Físico-Químicos		
5.2.2 Determinação do ponto ou intervalo de fusão	É uma propriedade constante de cada espécie química (LENZI, 2004), por isso pode ser utilizado como critério de Pureza. (CONSTANTINO, et al., 2004)	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.3 Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação	É uma propriedade constante de cada espécie química, por isso pode ser utilizado como critério de Pureza.	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.

Tabela 1: Continuação

Capítulo Geral da Farmacopeia	Aplicações	Visão prática
5.2.4 Determinação da temperatura de congelamento	É uma propriedade constante de cada espécie química, por isso pode ser utilizado como critério de Pureza.	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.6 Determinação do índice de refração	É uma propriedade constante de cada espécie química, por isso pode ser utilizado como critério de Pureza.	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.8 Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico	São propriedades constantes de cada espécie química, por isso pode ser utilizado como critério de Pureza.	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.9 Determinação da perda por dessecação	Ensaio destinado a determinar a quantidade de substância volátil de qualquer natureza eliminada nas condições especificadas na monografia.	Pode indicar a presença de impurezas voláteis, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.10 Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo por incineração)	O ensaio visa a determinar o teor de constituintes ou impurezas inorgânicas contidos em substâncias orgânicas.	Pode indicar a presença de impurezas inorgânicas, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.13 Espectrometria atômica	Permite a quantificação de impurezas inorgânicas, podendo quantificar 70 elementos sendo a maioria metais.	É necessário o desenvolvimento de metodologias de preparo das amostras para a determinação de cada elemento.
5.2.14 Espectrofotometria no ultravioleta, visível e infravermelho	O espectro de absorção na Espectrometria de UV/Vis e IV é característico de determinados grupos funcionais de moléculas orgânicas. A avaliação do espectro de absorção no UV/Vis e/ou IV pode indicar a pureza de determinada substância.	É mais útil para identificar compostos orgânicos que predizer sua pureza.
5.2.17 Cromatografia	Técnica muito útil para determinação qualitativa e quantitativa de impurezas em insumos e produtos farmacêuticos, pois permitem a separação de compostos com estruturas químicas semelhantes.	É necessário o desenvolvimento e validação de metodologia para pesquisa de impurezas específicas.

Tabela 1: Continuação

Capítulo Geral	Aplicações	Visão prática
5.2.21 Análise De solubilidade por fases	A solubilidade de substância pura em dado solvente, à temperatura constante, é parâmetro característico da substância, podendo, pois, servir para avaliação de grau de pureza.	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.22 Eletroforese	Técnica permite determinação qualitativa e quantitativa de impurezas em insumos e produtos farmacêuticos, pois é capaz de separar compostos com estruturas químicas semelhantes.	É necessário o desenvolvimento e validação de metodologia para pesquisa de impurezas específicas.
5.2.25 Limpidez de líquidos	Metodologia obrigatória para avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos líquidos nos estudos de estabilidade, pois pode indicar a presença de precipitações que podem ser impurezas.	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.27 Análise térmica	É um conjunto de métodos pelos quais as propriedades físicas ou químicas de uma substância são medidas como funções de temperatura ou tempo, enquanto a amostra está sujeita a um programa de temperatura controlada.	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.29 Ensaios físicos e físico-químicos para gorduras e óleos	Descreve diversos ensaios a fim de provar a pureza de gorduras e óleos.	Pode indicar a presença de impurezas, no entanto, não permite a definição qualitativa e quantitativa destas impurezas.
5.2.30 Carbono orgânico total	A análise é utilizada para identificar a contaminação da água por impurezas orgânicas e auxiliar no controle dos processos de purificação e distribuição.	Indica a presença de impurezas orgânicas na água de forma quantitativa, no entanto, não permite a definição qualitativa destas impurezas.
5.3 Métodos Químicos		
5.3.1 Reações de identificação	Descrevem a pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas e fenotiazinas por Cromatografia Em Camada Delgada.	Os testes descritos na FB são muito específicos para identificação de um grupo específico de substâncias.
5.3.2 Ensaios limite para impurezas inorgânicas	Ensaio limite para cloretos, sulfatos, metais pesados, ferro, arsênio, amônia, cálcio, magnésio, metais alcalinos terrosos, alumínio, fosfatos, chumbo.	São testes inespecíficos que indicam a presença de impurezas inorgânicas. No entanto, não permitem a quantificação destas, e podem sofrer diversas interferências.

Fonte: FB 5ª Ed. (2010) – Adaptado pela autora

A FB 5ª Ed. procura adequar-se, rigidamente, aos padrões internacionais. No entanto, realiza uma busca para conseguir soluções coerentes com o desenvolvimento tecnológico do Brasil e, assim sendo a FB 5ª Ed. traz o estabelecimento de métodos alternativos de análises comparados a outros compêndios internacionais (Brasil, 2015b).

A USP é um dos compêndios internacionais admitidos no Brasil e é amplamente utilizado em indústrias farmacêuticas localizadas em território nacional. Em relação ao controle de pureza nos produtos farmacêuticos, este Compêndio apresenta alguns capítulos gerais semelhantes aos apresentados pela FB 5ª Edição e outros capítulos ainda não contemplados nesta versão da FB. A Tabela 2 demonstra os capítulos gerais descritos na USP 38 relacionados ao controle de impurezas.

Tabela 2: Capítulos gerais descritos na USP relacionados ao controle de impurezas.

Capítulo Geral da Farmacopeia	Aplicações
<206> Alumínio	Teste limite para determinação de alumínio em amostras que serão utilizadas em hemodiálise
<211> Arsênio	Semelhante ao Método geral 5.3.2 da FB 5ª Ed.
<221> Cloreto e sulfato	Semelhante ao Método geral 5.3.2 da FB 5ª Ed.
<223> Dimetilanilina	Teste limite para determinação da dimetilanilina, que é utilizado em alguns processos de síntese para eliminar o ácido clorídrico.
<227> Conteúdo de 4-aminofenol em Paracetamol – Medicamento	Teste limite para determinação do 4-aminofenol, que é um produto de degradação do paracetamol.
<231> Metais Pesados	Semelhante ao Método geral 5.3.2 da FB 5ª Ed.
<232> e <233> Impurezas elementares	Semelhante ao Método geral 5.3.2 da FB 5ª Ed.
<241> Ferro	Semelhante ao Método geral 5.3.2 da FB 5ª Ed.
<251> Chumbo	Semelhante ao Método geral 5.3.2 da FB 5ª Ed.
<261> Mercúrio	Semelhante ao Método geral 5.3.2 da FB 5ª Ed.
<281> Resíduo de Ignição	Semelhante ao Método geral 5.2.10 da FB 5ª Ed.
<291> Selênio	Ensaio limite para determinação de selênio.
<461> Determinação de Nitrogênio	Ensaio geral para determinação de nitrogênio em uma amostra.
<466> Impurezas comuns	Capítulo geral que trata do controle de impurezas comuns. Descreve metodologia geral por TLC para o controle de impurezas e indica uma especificação geral. São definidas como impurezas comuns aquelas substâncias que não apresentam efeito biológico significativo.
<467> Solventes Residuais	Capítulo geral que traz especificação e procedimento analítico para os solventes residuais de Classe 1, 2 ou 3.

Tabela 2: continuação

Capítulo Geral da Farmacopeia	Aplicações
<469> Etileno Glicol, Dietileno Glicol e Trietileno Glicol em produtos etoxilados	Descreve procedimento para determinar a concentração residual de etilenoglicol, dietilenoglicol e trietileno glicol em produtos etoxilados. Estas substâncias podem ser resíduos do processo de fabricação.
<471> Oxigen Flask Combustion	Descreve procedimento preparatório para determinação bromo, cloro, iodo, selênio, enxofre.
<621> Cromatografia	Semelhante ao Método geral 5.2.7 da FB 5ª Ed.
<651> Temperatura de congelamento	Semelhante ao Método geral 5.2.4 da FB 5ª Ed.
<721> Intervalo de destilação	Semelhante ao Método geral 5. da FB 5ª Ed.
<730> Espectroscopia de Massa	Semelhante ao Método geral 5. da FB 5ª Ed.
<731> Perda por Secagem	Semelhante ao Método geral 5.2.9 da FB 5ª Ed.
<733> Perda por Ignição	Procedimento para determinar a percentagem de material teste que é volatilizado e expulso sob as condições especificadas . No procedimento a substância pode ser convertida em outra forma, tal como um anidrido .
<735> Espectroscopia de Fluorescência Raio X	Método instrumental com base na medição dos fótons de raios - X liberados pela excitação de elétrons atômicos da camada interior por uma fonte de raios - X primária . O método XRF pode ser utilizado tanto para a análise qualitativa e quantitativa podendo ser útil para determinação de algumas impurezas.
<741> Temperatura ou faixa de fusão	Semelhante ao Método geral 5.2.2 da FB 5ª Ed.
<781> Rotação Ótica	Semelhante ao Método geral 5.2.8 da FB 5ª Ed.
<801> Polarografia	Semelhante ao Método geral 5 da FB 5ª Ed.
<831> Índice de refração	Semelhante ao Método geral 5.2.6 da FB 5ª Ed.
<851> Espectrofotometria e Dispersão da Luz	Semelhante ao Método geral 5. da FB 5ª Ed.
<852> e <1852> Espectroscopia de absorção atômica	Semelhante ao Método geral 5.2.13 da FB 5ª Ed.
<853> e <1853> Espectroscopia de Fluorescência	A fluorescência é um processo de duas etapas que exige a absorção de luz a um comprimento de onda específico (excitação), seguido por emissão de luz, normalmente com um comprimento de onda maior. Baseado nisso podem ser desenvolvidos métodos muito sensíveis de determinação de impurezas por esta técnica.
<854> e <1854> Espectroscopia Mid-IR	Semelhante ao Método geral 5.2.14 da FB 5ª Ed.
<857> e <1857> Espectroscopia de Ultravioleta- Visível	Semelhante ao Método geral 5.2.14 da FB 5ª Ed.
<891> Análise Térmica	Semelhante ao Método geral 5.2.27 da FB 5ª Ed.
<1086> Impurezas em substância ativas e Medicamentos	Capítulo geral que define terminologia comum para as impurezas e produtos de degradação que podem estar presentes em substâncias de drogas e medicamentos.

FONTE: USP (2015) - Adaptado pela autora

Na BP há uma seção específica sobre o controle de impurezas em produtos farmacêuticos, isto é, a seção IA. Esta se aplica a substâncias orgânicas de origem sintética tanto para insumos quanto para os produtos acabados. Mas, não se aplica a substâncias orgânicas de origem vegetal ou animal, substâncias inorgânicas e excipientes.

Como nas demais Farmacopeias supracitadas, a BP indica o uso de alguns testes físicos para avaliação de pureza de um insumo ou produto. Alguns desses testes são: absorção, rotação óptica específica, ponto de fusão, cor e claridade em solução para líquidos, índice de refração, faixa ou ponto de ebulição e densidade.

Além disso, a BP também indica o uso de testes não específicos para avaliação de contaminação por impurezas inorgânicas e substâncias voláteis. Os testes e limites típicos apresentados estão descritos abaixo:

- 0,1% para a cinza sulfatada,
- 10 ou 20 ppm para metais pesados,
- 0,5% de perda por secagem.

Além destes testes a BP ainda cita os testes, específicos ou não, para o controle de substâncias relacionadas. Os testes específicos estão relacionados ao controle de impurezas específicas, que pode ser decorrente do processo de fabricação ou um produto de degradação. Quanto tais impurezas apresentam potencial tóxico, o seu limite deve ser estritamente controlado. Os testes não específicos de impureza controlam normalmente o aparecimento de um pico ou mancha, em um cromatograma líquido ou em camada fina, respectivamente.

A BP indica a utilização do Anexo VIII L da Farmacopeia Europeia e recurso do capítulo IV D para a realização do controle de solventes residuais em produtos farmacêuticos.

5.2. Panorama das Orientações dos Guias Internacionais de Vigilância Sanitária

A forma de análise e avaliação de medicamentos ao longo da história, de forma que estes pudessem ser postos no mercado, ocorreram em momentos distintos e em diferentes regiões. Na década de 60 e 70, as indústrias farmacêuticas buscavam o mercado internacional e, com isso, mostrou-se necessária a padronização dos regulamentos e diretrizes para a avaliação dos dados sobre a segurança, qualidade e eficácia de novos medicamentos. Em 1980, a Comunidade Europeia iniciou a harmonização dos requisitos regulamentares para o mercado dos produtos farmacêuticos. Ao mesmo tempo houve uma discussão entre Estados Unidos da America (EUA), Japão e Europa sobre esta harmonização, que permitiu que em 1990, ocorresse a primeira reunião entre representantes das agências reguladoras e associações industriais da Europa, Japão e os EUA havendo a concepção do ICH⁴ (ICH, 2015).

Em 1995, o ICH lançou o primeiro Guia relacionado ao controle de impurezas nos insumos farmacêuticos, o Guia Q3 (que posteriormente foi renomeado como Q3A). Este Guia traz uma classificação geral das impurezas, assim como demonstra uma forma de determinar os limites de notificação e controle das impurezas com esclarecimentos dos critérios para o controle específico ou não de uma impureza e a forma de apresentar os resultados em um relatório (ICH, 2006a).

Em 1996, o ICH lançou o Guia Q3B, sendo este complementar ao Q3A, mas voltado especificamente para o produto farmacêutico acabado. Este Guia é direcionado para as impurezas que podem ser classificadas como produtos de degradação, ou seja, aquelas que são resultantes de uma alteração química da substância ativa ou formada durante a fabricação e/ou armazenamento de um novo medicamento pelo efeito de, por exemplo, luz, temperatura, pH, água, ou por reação com um excipiente e/ou embalagem primária(ICH, 2006b)

Em 1997, o ICH lançou o Guia Q3C, que trata especificamente do controle de solventes residuais em insumos e produtos farmacêuticos. Este guia apresenta a

⁴ ICH: Conselho Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Medicamentos para Uso Humano (ICH) é único em que reúne as autoridades reguladoras e da indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos de registro do medicamento

classificação dos solventes residuais, de acordo com os dados de toxicidade disponíveis.

Em dezembro de 2014, o ICH lançou o Guia que trata especificamente das Impurezas Elementares, o Guia Q3D. Este Guia apresenta diretrizes para a avaliação dos dados de toxicidade para as potenciais impurezas elementares; estabelece uma Exposição Diária Permitida (EDP) para cada elemento no qual deve haver uma preocupação toxicológica; e apresenta uma abordagem baseada no risco para controlar as impurezas elementares em medicamentos (ICH, 2014).

Sendo assim, a Tabela 3 apresenta os Guias publicados pelo ICH relacionados às impurezas.

Tabela 3: Guias de Qualidade publicados pelo ICH relacionados às impurezas.

Guia	Aplicação
Q3A: Impurezas em novos insumos farmacêuticos ativos	O Guia aborda aspectos químicos e de segurança das impurezas, definindo os limiares para notificação, identificação e qualificação em insumos ativos.
Q3B: Impurezas em novos produtos farmacêuticos	O Guia traz orientações sobre impurezas em produtos farmacêuticos que contêm novas substâncias obtidas por síntese química. A orientação é especificamente para as impurezas que possam surgir como produto de degradação do ativo ou resultantes das interações entre as substâncias e excipientes ou componentes de materiais de embalagem primária. O Guia traz um racional para a notificação, identificação e qualificação de tais impurezas com base numa avaliação científica. Os valores limiares são propostos com base na dose máxima diária da substância administrada por dia.
Q3C: Impurezas: Guia sobre solventes residuais	O Guia recomenda a utilização de solventes menos tóxicos na fabricação de substâncias farmacêuticas e formas de dosagem, e define limites para solventes residuais (impurezas voláteis orgânicas).
Q3D: Guia sobre impurezas elementares	O Guia visa proporcionar uma política global para definição dos limiares qualitativos e quantitativos de impurezas metálicas em produtos e ingredientes farmacêuticos.

Fonte: ICH (2015)- Adaptado pela autora

O ICH foi concebido por iniciativa dos órgãos reguladores dos Estados Unidos da América (EUA), Japão e Europa, mas recentemente apresentou reformas, a fim de se tornar verdadeiramente uma iniciativa global. Por isso, em outubro de 2015 o ICH deixou de ser denominada conferência passando a ser designado como conselho. O objetivo maior deste conselho é publicar recomendações harmonizadas

sobre interpretações e aplicações das normas técnicas e requisitos para registro de medicamentos. O Brasil não participa do comitê de direção do ICH, mas há representantes da ANVISA na sessão de Cooperação Global, participando de reuniões periódicas para discussões.

Haja vista que os EUA são membro do ICH, os Guias publicados pelo FDA relacionados ao controle de impurezas, estão harmonizados com os Guias publicados pelo ICH.

5.2.1 ICH: Guia Q3A – Impurezas em novos insumos farmacêuticos ativos e Guia Q3B - Impurezas em novos produtos farmacêuticos

Os Guias Q3A e Q3B do ICH tratam de limites de notificação, identificação e qualificação de impurezas em substâncias ativas e produtos farmacêuticos, respectivamente. Tais Guias devem ser aplicados para ativos ou produtos sintéticos ainda não registrados em nenhum país membro do ICH.

O Guia Q3A, traz a definição das possíveis impurezas de um fármaco. Sendo o Guia aplicado mais especificamente para as impurezas orgânicas que compreendem os materiais de partida da síntese do ativo, subprodutos de síntese, intermediários de síntese, produtos de degradação e reagentes, materiais e catalisadores do processo de síntese.

O Guia Q3B é aplicado para as impurezas do produto farmacêutico, sendo, por isso, relevante o controle das impurezas que são produtos de degradação ou produtos da reação entre o fármaco com excipientes e/ou material de embalagem primário. Sendo assim, fica evidente que o controle das impurezas estritamente relacionadas à síntese do fármaco não se faz necessário no produto acabado, visto que tais impurezas devem ser controladas na substância ativa e não irá se formar ao longo do tempo de estocagem.

Ambos os Guias demonstram um racional para a apresentação dos resultados e controle das impurezas. Dessa forma, os Guias apresentam tabelas para a determinação dos limites de notificação, identificação e qualificação das impurezas. Tais limites devem ser estabelecidos baseados na máxima dose diária de ingestão

permitida para a substância ativa. Os racionais apresentados neste guia estão dispostos na Tabela 4.

Tabela 4: Limites de notificação, identificação e qualificação de impurezas para insumos ativos e Produtos definidos pelo ICH

Limites de impurezas	Insumo Ativo - Q3A		Produto Farmacêutico - Q3B	
	Dose máxima diária*	Limites	Dose máxima diária*	Limites
Limites de Notificação	≤ 2g/dia	0,05%	≤ 1g	0,1%
	> 2g/dia	0,03%	> 1g	0,05%
Limites de Identificação	≤ 2g/dia	0,1% ou 1mg o que for menor	<1mg	1,0% ou 5µg o que for menor
			1mg - 10 mg	0,5% ou 20µg o que for menor
	> 2g/dia	0,05%	>10mg - 2g	0,2% ou 2mg o que for menor
			> 2g	0,1%
Limites de Qualificação	≤ 2g/dia	0,15% ou 1mg o que for menor	<10mg	1,0% ou 50µg o que for menor
			10 mg - 100 mg	0,5% ou 200µg o que for menor
	> 2g/dia	0,05%	>100 mg - 2g	0,2% ou 3mg o que for menor
			> 2g	0,15%

* Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia

Fonte: ICH (2006a e 2006b) – Adaptado pela autora

Sobre o procedimento analítico a ser utilizado, os Guias estabelecem que devam ser utilizados métodos adequados e validados para detecção e quantificação das impurezas potenciais para o ativo e o produto.

Para obtenção do perfil de impurezas é necessário a realização de testes de estresse, no qual as amostras devem ser submetidas a condições ácidas, básicas, oxidativas, de exposição a luz, calor e umidade.

O procedimento analítico deve apresentar limite de quantificação igual ou menor que o limite de notificação. Para determinação das impurezas pode-se utilizar o padrão de referência da mesma que deve estar devidamente caracterizado para finalidade pretendida, ou utilizar um fator resposta que correlacione a resposta da impureza com a resposta de um padrão de referência.

Para o produto farmacêutico, caso ocorram diferenças entre o procedimento analítico utilizado ao longo do desenvolvimento e o procedimento proposto para a

liberação de lotes comerciais, estas diferenças devem ser discutidas a fim de garantir que a mudança do procedimento não altera a qualidade da análise e consequentemente do produto analisado.

Os Guias também indicam como reportar as impurezas encontradas nos lotes avaliados e em estudos de estabilidade. De modo geral, não se devem utilizar termos universais, como “conforme” ou “cumpre”. A forma indicada para a apresentação dos resultados é o registro numérico. Geralmente, para resultados abaixo de 1% a impureza deve ser reportada com duas casas decimais; para resultados acima de 1% deve-se utilizar uma casa decimal.

Em relação às especificações das impurezas, devem ser apresentados os limites das impurezas conhecidas, das impurezas desconhecidas, de qualquer impureza e das impurezas totais. Sendo assim, entendem-se como impurezas conhecidas aquelas nas quais a sua estrutura química esta determinada e sua especificação deve atender ao limite de qualificação. As impurezas desconhecidas são aquelas que não têm sua estrutura química determinada, mas que foram relevantes ao longo dos estudos com os lotes de desenvolvimento, elas devem ser identificadas, por exemplo, pelo tempo de retenção relativo e devem atender ao limite de identificação. Deve-se determinar como critério de aceitação para qualquer impureza o limite de identificação. Para reportar o total de impurezas devem-se somar somente as impurezas que ultrapassaram o limite de notificação.

5.2.2 ICH: Guia Q3C – *Impurezas: Guias sobre Solventes Residuais*

O objetivo do Guia Q3C é recomendar os critérios de aceitação de solventes residuais de modo a garantir a segurança do paciente e recomendar o uso de solventes menos tóxicos.

Os solventes residuais são substâncias orgânicas voláteis utilizadas no processo de fabricação de insumos ativos e excipientes, a fim de aumentar o rendimento, determinar as características do cristal, da pureza e da solubilidade. Entretanto, o uso dos solventes deve ser devidamente avaliado e justificado.

Os solventes não trazem benefícios terapêuticos para os pacientes, por isso, eles devem ser controlados dentro de limites que garantem a segurança do produto.

Os solventes apresentam diferenças de toxicidade, e baseado no risco que eles podem causar, há uma classificação que os divide em solventes de classe 1, 2 e 3, como apresentado abaixo.

- ✓ Classe 1: são solventes conhecidos por causar toxicidade inaceitável, por isso, devem ser evitados na produção de insumos e produtos farmacêuticos. A sua utilização deve ser devidamente justificada assim como a avaliação de risco-benefício apresentada.
- ✓ Classe 2: São solventes associados a uma menor toxicidade. Seu uso deve ser limitado a fim de proteger os pacientes de possíveis efeitos adversos.
- ✓ Classe 3: São solventes menos tóxicos e devem ser preferidos frente aos solventes de classe 1 e 2. (ICH, 2011)

Todavia, vale ressaltar que as listas de solventes classificados como Classe 1 ou 2 são atualizadas e seus limites podem ser alterados assim que dados de toxicidade se tornam disponíveis.

Os solventes residuais devem ser controlados nos insumos farmacêuticos ativos, inativos e produto acabado, sendo necessário o controle somente dos solventes que participaram diretamente do processo. No caso do produto acabado, caso os solventes não participem diretamente do processo de fabricação, pode-se realizar um cálculo com os resultados obtidos nos insumos a fim de demonstrar que os solventes estão dentro dos limites. Caso não se consiga provar isto por meio de cálculo, ou exista solventes que entram no processo de fabricação do produto, o procedimento analítico de avaliação dos solventes residuais deve ser executado para o produto acabado a fim de garantir que os solventes encontram-se dentro de limites aceitos.

O procedimento analítico para a determinação dos solventes residuais é descrito e harmonizado nos compêndios oficiais, mas o fabricante pode desenvolver procedimentos analíticos específicos para seu uso. Geralmente é utilizada a técnica de cromatografia gasosa. Vale ressaltar que o procedimento deve ser validado de acordo com a finalidade de uso.

O Guia apresenta também através de teoria e exemplos, métodos para estabelecer o limite de exposição aos solventes de classe 1, 2 e 3.

5.2.3 ICH: Guia Q3D – Guia sobre Impurezas Elementares

As impurezas inorgânicas podem ser resíduos de catalisadores adicionados intencionalmente na síntese ou impurezas relacionadas aos equipamentos e sistema de acondicionamento. Estas impurezas devem ser controladas, pois não trazem benefício terapêutico aos pacientes.

O Guia Q3D do ICH traz um racional para determinação da EDP para as impurezas elementares. Os fatores considerados para esta determinação estão listados abaixo de acordo com sua relevância:

1. O estado de oxidação susceptível do elemento em relação ao medicamento;
2. A exposição humana e os dados de segurança;
3. O estudo em animal mais relevante;
4. Via de administração;
5. O (s) *endpoint* (s) pertinente.

As impurezas inorgânicas consideradas neste Guia já apresentam limites estabelecidos para comida, água, ar e exposição ocupacional. Sendo assim, estes limites foram ponderados para avaliação de segurança e determinação do EDP.

Os elementos inorgânicos podem ser classificados de acordo com a toxicidade e probabilidade de ocorrência no medicamento. Esta classificação está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5: Classificação das impurezas elementares de acordo com o Guia Q3D.

Classe		Descrição	Ocorrência	Controle	Elementos
Classe 1		São tóxicos para humanos e tem pouca ou nenhuma utilização no fabricação de produtos farmacêuticos	São provenientes de materiais comumente utilizados (por exemplo, excipientes minadas)	Deve ser aplicado quando a avaliação dos riscos identificar necessidade de controle adequado para garantir que o EDP será cumprido.	As, Cd, Hg, Pb
Classe 2	Classe 2A	São tóxicos para humanos dependente da via de administração.	Probabilidade relativamente elevada de ocorrência no medicamento.	Deve-se realizar a avaliação de risco de todas as fontes potenciais e vias de administração.	Co, Ni e V
	Classe 2B	São divididos em sub -classes 2A e 2B com base na sua probabilidade de ocorrência.	Probabilidade reduzida de ocorrência no medicamento relacionado com a sua baixa abundância e baixo potencial para ser co-isolado com outros materiais.	Podem ser excluídos da avaliação do risco, a menos que sejam intencionalmente adicionados durante a fabricação	Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se e Ti
Classe 3		Toxicidade relativamente baixa por via oral, mas podem exigir consideração na avaliação de risco para inalação e vias parenterais .	Podem ser utilizados intencionalmente.	Para medicamentos administrados por via oral não precisam ser considerados na avaliação de riscos, a menos que sejam intencionalmente adicionados. Para os produtos parenterais e de inalação, devem ser realizadas avaliação do risco considerando seus potencial.	Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn
Outros Elementos		São elementos para os quais EDPs não foram estabelecidas devido à sua baixa toxicidade e / ou diferenças de regulamentos regionais.	São elementos que estão presentes ou são incluídos no produto.	São abordados por outras diretrizes e/ou regulamentos e práticas regionais.	Al , B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W e Zn

Fonte: ICH (2014) – Adaptado pela autora

A ocorrência destes elementos em produtos farmacêuticos está relacionada às seguintes possibilidades como fontes de contaminação:

- ✓ Impurezas residuais resultantes de elementos intencionalmente adicionados (por exemplo, catalisadores) na formação da substância ativa, excipientes ou outros componentes do produto farmacêutico.

- ✓ Impurezas elementares que não são intencionalmente adicionadas à substância ativa, água ou excipientes utilizados na preparação do medicamento.
- ✓ Impurezas elementares que são potencialmente introduzidas como contaminante do fármaco e / ou produto a partir de equipamento de fabricação.
- ✓ Impurezas de elementos que potencialmente podem ser lixiviado para o ativo e/ou medicamento a partir de sistemas de acondicionamento.

O Guia Q3D apresenta ainda a Tabela 6 com as impurezas elementares a serem consideradas na avaliação de risco, que determina quais os Elementos devem ser controlados em um insumo.

Tabela 6: Impurezas elementares a serem consideradas na avaliação de risco de acordo com o Guia Q3D do ICH.

Elemento	Classe	Adicionado intencionalmente	Não adicionado intencionalmente		
			Oral	Parenteral	Inalação
Cd, Pb, As, Hg	1	Sim	Sim	Sim	Sim
Co, V, Ni	2A	Sim	Sim	Sim	Sim
Ti, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	2B	Sim	Não	Não	Não
Li, Sb, Cu	3	Sim	Não	Sim	Sim
Ba, Mo, Sn, Cr	3	Sim	Não	Não	Sim

Fonte: ICH (2014) - Adaptado pela Autora

Pela tabela apresentada verifica-se que todas as impurezas elementares adicionadas intencionalmente no processo de fabricação devem ser controladas. Para as impurezas não adicionadas intencionalmente o controle das impurezas deve considerar a via de administração.

O controle das impurezas elementares deve assegurar que estas não excedam às EDPs. Quando uma impureza elementar puder exceder o limite de controle, medidas adicionais devem ser adotadas. Para evitar que os limites de controle sejam ultrapassados as seguintes abordagens podem ser avaliadas a fim de manter a especificação:

- ✓ Modificação nas etapas do processo de fabricação para reduzir as impurezas elementares através de etapas específicas ou não específicas de purificação;
- ✓ Implementação de controle em processo;

- ✓ Estabelecimento de limites de especificação para excipientes ou materiais (por exemplo, intermediários de síntese);
- ✓ Estabelecimento dos limites das especificações para o ativo;
- ✓ Estabelecimento de limites de especificação para o produto acabado;
- ✓ Seleção de sistemas de acondicionamento adequado.

Quanto aos procedimentos analíticos a serem adotados no controle destas impurezas, deve-se garantir que estes são adequados para a finalidade pretendida. Os testes a serem realizados devem ser específicos para as impurezas apontadas na análise de risco como de controles relevantes. Caso o procedimento não seja específico deve ser apresentada uma justificativa. Os procedimentos a serem utilizados podem ser os procedimentos descritos em farmacopeias ou outros procedimentos alternativos.

A USP tem uma proposta de revisão dos capítulos gerais <232> e <233>, que tratam de impurezas elementares, de modo que estes passem a ficar harmonizados com o guia Q3D do ICH. No entanto, estas revisões ainda não estão vigentes, apesar de o assunto estar em pauta no site da USP desde 2010. A nova previsão é que estas revisões entrem em vigor em 1 de Janeiro de 2018.

5.3. O arcabouço criado pela ANVISA para o controle de impurezas em insumos e produtos farmacêuticos

No Brasil, pode-se citar a RE n° 899/2003 que publica o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos como um marco regulatório de grande impacto para as análises de insumos e produtos farmacêuticos. Este Guia prevê os seguintes ensaios para validação de uma metodologia:

- Especificidade;
- Precisão;
- Exatidão;
- Linearidade;

- Robustez;
- Limite de detecção e limite de quantificação (Brasil, 2003).

A grande novidade da resolução foi o teste de especificidade, uma vez que muitas metodologias analíticas baseadas em técnicas titulométricas e de espectroscopia de UV-Visível tiveram que se adequar passando para técnicas mais seletivas, de forma dominante para CLAE.

A contribuição dada por esta Resolução para o controle de impurezas está no fato de solicitar que para validação da especificidade de um método analítico, deve ser demonstrado que a quantificação do ativo não sofra interferências pela presença de impurezas. E, caso estas impurezas não estejam disponíveis é necessário testar o produto armazenado sob condições de estresse (Brasil, 2003).

Em 2005, a ANVISA publicou o Guia para Estudos de Estabilidade de Produtos Farmacêuticos - a Resolução RE nº 01/2005. Este Guia evidencia que a estabilidade de produtos farmacêuticos é influenciada tanto por fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz, como por outros fatores intrínsecos ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (Brasil, 2005).

Este Guia ainda está vigente e prossegue demonstrando a preocupação da ANVISA com o controle de possíveis impurezas que podem ser formadas ao longo do período de validade de um produto, pois no item 2.9 de seu anexo, declara que a quantificação dos produtos de degradação durante os estudos de estabilidade deve ser considerada obrigatória para todas as formas farmacêuticas. (Brasil, 2005).

Em julho de 2008, após a publicação em 2006 dos Guias do ICH Q3A e Q3B, a ANVISA publicou em seu portal eletrônico o Informe Técnico nº 1, no qual visava esclarecer o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº 1. Este informe definiu as condições de estresse as quais o medicamento deveria ser exposto para se obter um perfil de degradação do composto(s) ativo(s). Além disso, estabeleceu critérios para a determinação dos limites de notificação, identificação e qualificação dependendo da máxima dose diária do medicamento (Brasil, 2008).

Cabe ressaltar que, este Informe estabeleceu um prazo inferior a um ano para que as empresas se adequassem quanto às metodologias para quantificação de produtos de degradação. Considerando o prazo tão curto estabelecido, muitas empresas farmacêuticas se uniram ao Sindicato das Indústrias Farmacêuticas para mobilizarem junto à ANVISA uma petição e demonstrar a incapacidade do setor farmacêutico em se adaptar a norma proposta (Castro, et al., 2012).

Desta forma, este Informe Técnico foi revogado no mesmo ano em que foi publicado, ficando no portal da ANVISA o seguinte esclarecimento:

“Visando a melhoria constante do relacionamento da Anvisa com a sociedade e, em especial, com o setor por ela regulado, informamos que os procedimentos definidos no Informe Técnico nº 1 de julho de 2008 estão em revisão e que dentro em breve serão disponibilizadas informações sobre novos procedimentos” (Brasil, 2015c).

Em 2012, a ANVISA abriu a Consulta Pública N° 11, a fim de recolher críticas e sugestões relativas à proposta de uma Resolução para estabelecer parâmetros para a notificação, a identificação e a qualificação de produtos de degradação em medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos (Brasil, 2012). Esta consulta pública apresentou uma proposta muito semelhante às orientações do Informe Técnico nº 1 de 2008, no entanto algumas informações estavam mais esclarecidas e foram acrescentadas propostas de alterações de alguns itens da RE nº 899/2003.

Quase dois anos após a finalização da Consulta Pública nº 11, a ANVISA publicou o texto final na RDC nº 58 de 20 de dezembro de 2013, com o seguinte teor:

“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”. (Brasil, 2013).

Esta norma entrou em vigor dois anos após a sua publicação, ou seja, em 20 de dezembro de 2015; e a partir desta data os processos protocolizados serão

analisados a luz desta norma e produtos já registrados deverão se adequar na primeira renovação de registro após a sua vigência (Brasil, 2013).⁵

Sendo assim, através desta resolução ficam definidos os seguintes limites para o monitoramento de produtos de degradação:

- ✓ Limite de notificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser reportado no(s) estudo(s) de estabilidade;
- ✓ Limite de identificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada;
- ✓ Limite de qualificação⁶: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser qualificado (Brasil, 2013).

Para determinação de cada um destes limites para um produto farmacêutico, deve-se considerar a dose máxima diária possível para o mesmo, conforme a Tabela 7.

⁵ No dia 07 de dezembro de 2015 foi publicado no Diário Oficial da União, seção 1, página 48, a RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015 que revoga a RDC nº 58/2013. A RDC nº 53/2015 altera a RDC 58/2013, principalmente em relação aos prazos para a adequação para os produtos com registros aprovados. Em 04 de dezembro de 2015, também tornou-se oficial o Guia para obtenção de perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação que foi apresentado na Consulta Pública nº68, sendo este nomeado de Guia nº 04.

⁶ A Qualificação de produtos de degradação é avaliação da segurança biológica de um produto de degradação individual ou de um dado perfil de degradação em um nível especificado (Brasil,2013).

Tabela 7: Determinação dos limites de notificação, identificação e qualificação para um produto farmacêutico.

Limites	Dose máxima diária*	Valores Limites**
Limites de Notificação	≤ 1 g	0,1%
	> 1 g	0,05%
Limites de Identificação	<1 mg	1,0% ou 5 µg o que for menor
	1 mg - 10 mg	0,5% ou 20 µg o que for menor
	>10 mg – 2 g	0,2% ou 2 mg o que for menor
	> 2 g	0,1%
Limites de Qualificação	<10 mg	1,0% ou 50 µg o que for menor
	10 mg - 100 mg	0,5% ou 200 µg o que for menor
	>100 mg – 2 g	0,2% ou 3 mg o que for menor
	> 2 g	0,15%

* Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia.

** Limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a ingestão total diária (ITD) de um produto de degradação.

Fonte: Brasil (2013)

Ao apresentar os parâmetros para níveis de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos, fica evidente a preocupação da ANVISA quanto à segurança dos produtos farmacêuticos considerando a possibilidade de aparecimento de produtos de degradação tóxicos.

O posicionamento da ANVISA quanto à definição de parâmetros para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos segue uma tendência da legislação mundial quanto a este assunto, já que eles são abordados nos Guias do ICH e FDA.

As definições trazidas pela RDC nº 58/2013, juntamente com o prazo de dois anos para adequação à norma, tem obrigado as indústrias farmacêuticas brasileiras a rever suas metodologias analíticas para não apenas o controlar o fármaco por um método seletivo, mas também controlar os produtos de degradação por um método indicativo de estabilidade.

Acrescenta-se ainda, que a RDC n° 58/2013 não esclarece a melhor forma de desenvolver e validar um método analítico a fim de demonstrar que este é indicativo de estabilidade e, portanto, capaz de avaliar todas as possíveis impurezas de serem geradas em um produto farmacêutico ao longo do período de sua validade. Por isso, com a finalidade de publicar futuramente um guia regulatório para obtenção do perfil de degradação, identificação e qualificação de produtos de degradação, a ANVISA abriu em 29 de agosto de 2014 a Consulta Pública n° 68 para obter no prazo de 30 dias comentários e sugestões ao texto da proposta (Brasil, 2014b).

A Consulta Pública foi encerrada e as contribuições recebidas foram disponibilizadas em uma planilha que pode ser acessada através do site da ANVISA. No entanto, até o momento, a ANVISA não efetuou a publicação da RDC com a respectiva aprovação do Guia para Produtos de Degradação. (Brasil, 2015d)

A ANVISA ainda não publicou legislação específica sobre o controle de qualidade dos demais tipos de impurezas como solventes residuais, impurezas inorgânicas e demais impurezas orgânicas (intermediárias e coprodutos de síntese).

Sobre os solventes residuais a ANVISA disponibiliza em seu site uma lista⁷ com a classificação e limites aceitáveis de solventes residuais, que está de acordo com o Guia QA3 do ICH. Recentemente, a ANVISA abriu a Consulta Pública n° 79 que trata do capítulo geral de solventes residuais para a Farmacopeia do Mercosul. Esta Consulta Pública foi divulgada em 24 de setembro de 2015 sendo aceito comentários e sugestões até meados do mês de outubro (Brasil, 2015e).

Neste capítulo geral, traz-se a classificação dos solventes residuais por avaliação de risco, esta classificação é apresentada na Tabela 8.

³ Lista disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/62d7060040e9caf0b361b39cca79f4cf/Solventes+residuais.pdf?MOD=AJPERES>

Tabela 8: Classificação dos solventes residuais por avaliação de risco.

Classe de solvente residual	Avaliação
Classe 1	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.
Classe 2	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.
Classe 3	Solventes com baixo potencial tóxico para os seres humanos; Não é necessário um limite de exposição com base no risco para a saúde.

Fonte: Brasil (2015e)

Para os demais tipos de impurezas, por mais que não haja uma legislação específica, a ANVISA vem demonstrando preocupação com o tema e solicitando estas informações no momento do registro do insumo farmacêutico ativo (IFA) ou no registro do medicamento.

Para o registro de insumos farmacêuticos ativos a RDC nº 57/ 2009 que “*Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências*”, define no item 5.2.2 do anexo, que a documentação para registro do insumo farmacêutico ativo deve conter as seguintes informações:

Perfil de Impureza:

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. (Brasil, 2009b)*

A 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.”* define no artigo 22 que é necessário apresentar documentação técnica da qualidade com informações sobre o processo de síntese com apresentação dos solventes e catalisadores e outras informações sobre impurezas (Brasil, 2014c).

6. Conclusões

O controle de impurezas é um teste de extrema importância no controle de qualidade de insumos ativos e medicamentos. Este teste apresenta grande destaque, pois está relacionado à segurança do produto farmacêutico, visto que muitas impurezas podem ser tóxicas para os pacientes, dependendo do nível em que se encontram. Tal tema merece destaque ainda maior quando se trata de medicamentos de uso crônico, nos quais os pacientes, pelo uso contínuo do medicamento associado a características das impurezas, pode ter a toxicidade agravada devido ao acúmulo destas no seu organismo.

Considerando a importância do tema, as agências reguladoras de produtos farmacêuticos no mundo buscam obrigar as indústrias farmacêuticas, através de normas, controlarem restritamente o nível de impurezas nos medicamentos desde a liberação do produto, após fabricação, até o final de seu prazo de validade, representado pelos estudos de estabilidade.

No Brasil, o posicionamento da ANVISA não é diferente da visão mundial. Isto pode ser demonstrado pela obrigatoriedade de controle de produtos de degradação previsto na RE nº 01/2005, que trata de estudos de estabilidade, e pela recente publicação da RDC nº 58/2013, que trata dos níveis para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos sintéticos e semissintéticos.

Apesar da notória relevância do tema e das legislações relacionadas, o adequado controle de impurezas em produtos farmacêuticos ainda é um grande desafio para as indústrias farmacêuticas. Sendo assim, este trabalho apresentou o arcabouço legal disponível sobre o tema a fim de esclarecer quais os direcionamentos devem ser seguidos para o controle de impurezas orgânicas, inorgânicas e solventes residuais.

Vale ressaltar que, além das normas regulatórias publicadas por Agências reguladoras, as farmacopeias e guias internacionais também são fontes de informação obrigatoriamente consultadas.

Quanto às farmacopeias, baseado nos levantamentos realizados na FB, USP e BP nota-se que estes compêndios ainda apresentam uma lacuna sobre o tema, pois

muitos dos testes citados para o controle de impurezas são testes inespecíficos e/ou ensaios limites.

No entanto, as monografias disponíveis nestes compêndios oficiais vêm apresentando constantes atualizações e, conseqüentemente, ensaios específicos de impurezas vem sendo acrescentados às monografias de análise de insumos farmacêuticos ativos e produtos acabados. Em relação a isto, a Farmacopeia Brasileira destoa dos demais compêndios, pois sua última edição foi publicada em 2010 e a maiorias de suas monografias ainda não apresentam testes específicos para impurezas.

Os guias internacionais publicados pelo ICH e consultados neste trabalho são fontes importantíssimas de pesquisa para as indústrias farmacêutica, pois apresentam direcionamentos harmonizados e de alto padrão sobre o controle de impurezas. O ICH apresenta guias específicos para o controle de impurezas em insumos ativos (Q3A) e em produtos farmacêuticos (Q3B), sobre o controle de solventes residuais (Q3C) e sobre o controle de impurezas elementares (Q3D).

Contudo, apesar do arcabouço legal existente e apresentado sobre o controle de impurezas, para indústria farmacêutica fica o desafio de nos próximos anos adequar suas metodologias, desenvolvendo e validando métodos adequados para o controle de todas as possíveis impurezas que possam estar presentes nos medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baertschi, Steven W. Analytical methodologies for discovering and profiling degradation-related impurities. s.l. : Trends in Analytical Chemistry. Vol. 25, 8. 758-767.2006

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Acessoria de imprensa. 2014. Acessado em 07 de Outubro de 2015a.

<http://websphere.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2014+noticias/agencias+reguladoras+de+medicamentos+do+espaco+lusofono+tem+reuniao+em+lisboa>.

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. Consulta Pública N° 68, de 29 de agosto de 2014. Proposta de guia para obtenção do perfil de degradação, identificação e qualificação de produtos de degradação. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF. 2014b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública N° 79, de 24 de setembro de 2015. Proposta de método geral “Farmacopeia MERCOSUL: Solventes Residuais”, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF. 2015e.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira 5ª Edição. Brasília,DF. 2010a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Acessado em 12 de outubro de 2015b.

http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/cont_saiba_mais.htm#10.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe Técnico N° 1. Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº 1 de 29/07/2005, que trata do Guia para Realização dos Estudos de Estabilidade. Brasília, DF 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informes técnicos. Acessado em 8 de outubro de 2015c.
<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/informes/2008/index.htm>

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 de Abril de 2010. Seção 1, p.97.2010b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução- RDC N º37, de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 de julho de 2009. Seção 1, p.40. 2009a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDCNº57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF.2009b.

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. 2014c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos

Farmacêuticos Ativos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 de Abril de 2010. Seção 1, p.43.2014a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE 01, de 29 de julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 1 de agosto de 2005. 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE 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, 2 de junho de 2003. 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Site: Regulação Sanitária / Assuntos de interesse / Consultas Públicas / Assuntos de interesse / Consultas Públicas encerradas / 2014. *Acessado em 8 de outubro de 2015d.* <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/regulacao+sanitaria/assuntos+de+interesse/consultas+publicas/assuntos+de+interesse/consultas+publicas+encerradas/2014/2014090168>.

BRASIL. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei 9.782. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 janeiro 1999. Seção 1, p.1 1999.

Castro, N.R.D. et. al. Estudos de produtos de degradação como forma de realizar vigilância sanitária em medicamentos. *TCC*. Goiais. 2012.

Cavalcanti, O.A. *Excipientes Farmacêuticos: Perspectivas dos polissacarídeos na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas de liberação*. s.l. : Arq. ciências saúde UNIPAR, Jan-abr 6 (1): 53-56. 2002

Constantino, M. G., SILVA, G. V. J. e DONATE, P. M. *Fundamentos de Química Experimental*. São paulo. Editora da Universidade de São Paulo, 2004.

Correa, Jose Carlos Valença. Qualidade dos Medicamentos Comercializados no Brasil segundo dados do Instiuto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e

Instituto Adolfo Lutz. Universidade de São Paulo - Dissertação de Mestrado, São Paulo.2003.

Gil, E.S, et. al. Controle Físico-químico de Qualidade de medicamentos. Sao Paulo. 3ª Ed. Pharmabooks, 2010.

Gorog, Sandor. Drug safety, drug quality, drug analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 48, Vol. 48, 247-253. 2008.

Gorog, Sandor. The changing face of pharmaceutical analysis. *Trends in Analytical Chemistry*. Vol. 26, 1. 2007.

Grobério, Tatiane Souza. Desenvolvimento de uma metodologia para comparação de amostras de sal de cocaína para determinação de solventes residuais e análise quimiométrica. *Dissertação de mestrado*. Brasília, Brasil. 2012.

ICH. Internacional Council on Harmonization. Hystory/ About ICH. Acessado em 12 de outubro de 2015. <http://www.ich.org/about/history.html>.

ICH. Internacional Council on Harmonization. Guideline Q3A - *IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES*. 2006a.

ICH. Internacional Council on Harmonization. Guideline Q3B - *IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS*.2006b.

ICH. Internacional Council on Harmonization. Guideline Q3C *IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS*. 2011.

ICH. Internacional Council on Harmonization. Guideline Q3D: *GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES*. 2014.

Kaczala, Suelem. 2013. Emprego da ET-ICP OES para determinação de impurezas inorgânicas em produtos farmacêuticos. Santa Maria, RS, Brasil. 2013.

Lenzi, E. et al. 2004. *Química Geral Experimental*. Editora Freitas Bastos, Rio de Janeiro. 2004.

Machado, Eliane dos Santos. 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. Rio de Janeiro. 2011.

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

Otero, Raquel; et. al. Static headspace gas chromatographic method for quantitative determination of residual solvents in pharmaceutical drug substances according to European Pharmacopoeia requirements. *Journal of Chromatography A*. Vol. 1057. 2004

Maggio Rubén M., et. al. Practical and regulatory considerations for stability-indicating methods for the assay of bulk drugs and drug formulations. *Trends in Analytical chemistry*. Vol. 49. Rosario, Argentina 2013.

Skoog, West, Holler and Crouch, “Fundamentos da Química Analítica”, 8ª Ed., p. 165.2006.

USP - United States Pharmacopeia 38. Capítulo geral <467> Solventes residuais. 2015.

USP - United States Pharmacopeia Acessado em 06 de janeiro de 2016.
<http://www.usp.org/usp-nf/key-issues/elemental-impurities>