

FARMANGUINHOS
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS
CURSO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS

ELIANE DOS SANTOS MACHADO

**ANÁLISE COMPARATIVA DAS METODOLOGIAS PARA PESQUISA E CONTROLE
DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO EM INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS E
PRODUTOS SÓLIDOS ORAIS DE UMA INDÚSTRIA ESTATAL FARMACÊUTICA DE
GRANDE PORTE SITUADA NO RIO DE JANEIRO**

RIO DE JANEIRO

2011

ELIANE DOS SANTOS MACHADO

**ANÁLISE COMPARATIVA DAS METODOLOGIAS PARA PESQUISA E CONTROLE
DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO EM INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS E
PRODUTOS SÓLIDOS ORAIS DE UMA INDÚSTRIA ESTATAL FARMACÊUTICA DE
GRANDE PORTE SITUADA NO RIO DE JANEIRO**

Monografia apresentada pela acadêmica Eliane dos Santos Machado como exigência do curso de Pós graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas de Farmanguinhos – Instituto de Tecnologia em Fármacos sob a orientação da Dra. Alessandra Lifstich Viçosa

RIO DE JANEIRO

2011

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

M149c Machado, Eliane dos Santos

Análise comparativa das metodologias para pesquisa e controle de produtos de degradação em insumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais de uma indústria estatal farmacêutica de grande porte situada no Rio de Janeiro. / Eliane dos Santos Machado. – Rio de Janeiro, 2011.

x, 31 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr^a. Alessandra Lifschitz Viçosa

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2011.

Bibliografia: f. 32-35

1. Produto de degradação. 2. Farmacopéia. 3. Insumos farmacêuticos ativos (IFA). 4. Produtos farmacêuticos sólidos orais. I. Título.

CDD 615.1

ELIANE DOS SANTOS MACHADO

ANÁLISE COMPARATIVA DAS METODOLOGIAS PARA PESQUISA E CONTROLE
DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO EM INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS E
PRODUTOS SÓLIDOS ORAIS DE UMA INDÚSTRIA ESTATAL FARMACÊUTICA DE
GRANDE PORTE SITUADA NO RIO DE JANEIRO

Orientadora: Dra. Alessandra Lifitsch Viçosa

BANCA EXAMINADORA

Dra. Luciana de Paula Barros Gonçalves
DNDi – Drug for Neglected Diseases Initiative

Msc. Maria Lucia de Brito Morley
Farmanguinhos

“Tenha em relação às doenças, duas coisas em vista: seja útil ou, ao menos, não prejudique.

(HIPÓCRATES, 420 AC)

AGRADECIMENTOS

À Deus pelas graças concebidas em minha vida.

Ao meu filho e amigo Gabriel pela sua compreensão.

Aos amigos e minha família, que me incentivaram e estiveram sempre ao meu lado.

A todos os professores pela dedicação ao longo do curso.

Aos demais idealizadores, coordenadores e funcionários da secretaria acadêmica do Centro Tecnológico de Medicamentos / Farmanguinhos / Fiocruz.

A minha coordenadora, Shirley Trajano e minha Gerente Maria Lucia Morley que me deram a oportunidade de concluir o curso.

Meu agradecimento em especial a Maria Guida da Síntese, que me ajudou com seus conhecimentos.

À minha orientadora Professora Dra. Alessandra Lifitch Viçosa por seu apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos que me levaram a execução e conclusão desta monografia.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo constatar e avaliar a deficiência de metodologias descritas nos compêndios oficiais mais utilizados no âmbito farmacêutico para produto de degradação de insumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais, utilizando como referência a lista de produtos sólidos orais e seus respectivos insumos ativos de uma indústria estatal farmacêutica de grande porte situada no Rio de Janeiro (Empresa A). Este assunto compõe hoje uma das importantes etapas para fins de registro sanitário do medicamento na ANVISA de forma a garantir sua qualidade, eficácia, quantidade do insumo farmacêutico ativo declarado e segurança durante o prazo de validade do produto farmacêutico. Considerando os estudos de estabilidade, tem-se em particular uma lacuna em termos da descrição de metodologias oficiais relativas à pesquisa e controle de produtos de degradação, desafio hoje a ser vencido pelos profissionais do ramo da indústria farmacêutica para a realização de um adequado e completo estudo de estabilidade de medicamentos. Foram consultadas três farmacopéias importantes no âmbito industrial farmacêutico no intuito de contabilizar e comparar as metodologias de produtos de degradação dos insumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais constantes numa lista selecionada de medicamentos da empresa A. Os resultados mostraram que dentro da metodologia proposta a Farmacopéia Britânica é a que possui maior representatividade no tema, seguida da Americana. Com relação à farmacopéia Brasileira a situação é preocupante e poucas são as metodologias publicadas para pesquisa e controle de produtos de degradação em insumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais. Esta defasagem é preocupante e confere risco à saúde pública brasileira já que muitos estudos de estabilidade não contemplam pesquisa dos possíveis produtos de degradação podendo os mesmos, se presentes, apresentarem propriedades tóxicas, que causam efeitos adversos à saúde humana.

Palavras-chaves: produto de degradação, farmacopéia, insumos farmacêuticos ativos (IFA) e produtos farmacêuticos sólidos orais.

ABSTRACT

This study aims to find and critically evaluate the deficiency of described official compendium methodologies commonly used in the pharmaceutical industry to research degradation products in active pharmaceutical ingredient (API) and pharmaceutical products, using as reference the list of APIs and oral solid products from a large government pharmaceutical industry located in Rio de Janeiro (Company A). This issue is nowadays one of the important steps for product registration in ANVISA to ensure their quality, efficiency, active pharmaceutical ingredient assay and safety during the pharmaceutical product shelf life. Considering the stability studies, in particular we have a gap in the official methodologies on research and control of degradation products, a challenge to be overcome by pharmaceutical industry professionals to conduct a proper and complete drug stability study. Three major pharmacopoeias in the industrial pharmacist were consulted in order to take account and compare the APIs and pharmaceutical degradation products methodologies of a selected list of company A. The results showed that with the proposed methodology the British Pharmacopoeia is the one with the largest representation in the theme, followed by The United State Pharmacopoeia. There is a concern about Brazilian Pharmacopoeia because there are a few published methodologies for research and control of degradation products in the APIs and pharmaceutical products. This gap indicates a Brazilian public health risk since many stability studies do not include degradation products studies that can present toxic properties and can cause adverse effects to human health.

Keywords: degradation product, pharmacopoeia, active pharmaceutical ingredient (API) and oral solid pharmaceutical products.

SUMÁRIO

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS	x
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. JUSTIFICATIVA	2
3. OBJETIVO.....	3
4. REFERENCIAL TEÓRICO	4
4.1. ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	4
4.1.1. <i>Definição.....</i>	<i>4</i>
4.1.2. <i>Tipos de estudo</i>	<i>5</i>
4.1.3. <i>Condições dos estudos de estabilidade.....</i>	<i>6</i>
4.1.4. <i>Fatores que influenciam na estabilidade.....</i>	<i>7</i>
4.2. TESTE DE ESTRESSE OU DEGRADAÇÃO FORÇADA.....	7
4.3. IMPUREZAS	9
4.3.1. <i>Impurezas orgânicas</i>	<i>10</i>
4.3.2. <i>Impurezas inorgânicas.....</i>	<i>10</i>
4.3.3. <i>Impurezas residuais.....</i>	<i>11</i>
4.4. PRODUTO DE DEGRADAÇÃO	11
4.4.1. <i>Identificação e quantificação dos produtos de degradação.....</i>	<i>14</i>
4.4.2. <i>Limites de identificação e quantificação</i>	<i>14</i>
4.4.3. <i>Metodologia para controle de insumos farmacêuticos Ativo</i>	<i>16</i>
4.4.4. <i>Metodologia para controle de produtos</i>	<i>16</i>
4.5. TOXICOLOGIA	17
4.5.1. <i>Compostos genotóxicos</i>	<i>17</i>
5. METODOLOGIA.....	19
5.1. EMPRESA A	20
5.2. LISTA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS E PRODUTOS SÓLIDOS ORAIS DA EMPRESA A.....	20
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
7. CONCLUSÕES.....	31
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS

HPLC	High Performance Liquid Chromatography
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RE	Resolução
ICH	International Conference on Harmonization
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
OVI	Impurezas Orgânicas Voláteis
IFAs	Insumos Farmacêuticos Ativos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
FTICR-MS	Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry
MS/MS	Tandem Mass Spectrometry
TDI	Ingestão Total Diária
EMEA	European Medicines Agency
MS	Mass Spectrometry
LC	Liquid Chromatography
USP	The United States Pharmacopeia
BP	British Pharmacopoeia
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
EUA	Estados Unidos da América

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de estudo de estabilidade	5
Tabela 2 - Tipos e objetivos e finalidades de estudo de estabilidade	6
Tabela 3 - Condições de estresse para realização do estudo de degradação forçada ...	8
Tabela 4 - Parâmetros e avaliação para produto de degradação	15
Tabela 5 - Aplicação de resultados para identificação e qualificação de um produto de degradação em medicamento	16
Tabela 6 - Lista de insumos farmacêuticos ativos selecionados da Empresa A em ordem alfabética.....	21
Tabela 7 - Lista de produtos sólidos orais selecionados da Empresa A em ordem alfabética	22
Tabela 8 - Cenário da descrição das metodologias de produtos de degradação para insumos farmacêuticos ativos nas farmacopéias avaliadas	23
Tabela 9 - Cenário da descrição das metodologias de produtos de degradação para produtos sólidos orais nas farmacopéias avaliadas	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cromatograma de trimetoprima analisada em HPLC a partir de diferentes fabricantes	9
Figura 2 - Produção de paracetamol a partir de intermediário p-aminofenol resultando como subproduto o paracetamol diacetilado	10
Figura 3 - Rota de degradação por duas vias paralelas na condição de pH básico do produto pralidoxima	12
Figura 4 - Rota de degradação da tetraciclina	13
Figura 5 - Epinefrina oxidada a adenocromo	13
Figura 6 - limites de notificação, identificação e qualificação de um produto de degradação em medicamento novo em função da dose máxima diária	15
Figura 7 - Estruturas de grupos funcionais que são conhecidos por reagir com DNA...	19
Figura 8 - Panorama da situação da descrição das metodologias de produtos de degradação para insumos farmacêuticos ativos na Farmacopéia Americana, Farmacopeia Britânica e Farmacopeia Brasileira	27
Figura 9 - Comparação das monografias de prednisona nas farmacopéias Americana, Européia e Brasileira	29
Figura 10 - Panorama da situação da descrição das metodologias de produtos de degradação para produtos sólidos orais na Farmacopéia Americana, Farmacopeia Britânica e Farmacopeia Brasileira	30

1. INTRODUÇÃO

A identificação e a quantificação de produtos de degradação são fatores importantes a serem investigados durante a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, através do estudo de estabilidade. Este estudo compõe hoje uma das importantes etapas para fins de registro sanitário do produto farmacêutico, garantindo assim a sua qualidade, eficácia, quantidade do insumo farmacêutico ativo declarado e segurança durante o prazo de validade do produto farmacêutico.

A ANVISA publicou normas para a execução destes estudos, nas quais são contemplados como um dos requisitos técnicos a pesquisa de produto de degradação das substâncias presentes na formulação ou qualquer uma que venha se desenvolver durante o prazo de validade definido pelo fabricante. A pesquisa de degradação, está prevista desde 2002, na publicação de Resolução-RE 560/02 e atualmente pela Resolução-RE nº 01/05, Guia para realização de estudos de estabilidade. O não cumprimento pode gerar uma exigência técnica ou até mesmo o indeferimento do registro do produto.

Alguns produtos de degradação podem interferir no efeito farmacológico do medicamento ou até mesmo acarretar reações adversas nos usuários, desta forma é necessário identificá-los no momento do seu desenvolvimento. As informações relativas a estes produtos ainda são vagas nos guias publicados. Este tema vem sendo alvo de grande preocupação nas indústrias, podendo ser um risco à saúde pública.

Este trabalho visa explicitar esses números, de forma a avaliar o atual cenário das metodologias apresentadas pelas farmacopéias mais comumente utilizadas nos laboratórios farmacêuticos para as práticas das análises dos produtos de degradação e seus possíveis impactos em termos de qualidade do produto final.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando os estudos de estabilidade, tem-se em particular uma lacuna em termos da descrição de metodologias oficiais relativas à pesquisa e controle de produtos de degradação, visto que as literaturas em relação a este tema são precárias ou ainda não existem, assim como são vagas as legislações publicadas sobre o tema.

Além disso, existe a dificuldade de se encontrar no mercado padrões de referência destes referidos produtos de degradação para fins de estudo. Estes são hoje grandes desafios a serem vencidos pelos profissionais do ramo da indústria farmacêutica para a realização de um adequado e completo estudo de estabilidade de medicamentos.

3. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo constatar e avaliar as metodologias descritas nos compêndios oficiais mais utilizados no âmbito farmacêutico para produto de degradação de insumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais, utilizando como referência a lista de produtos sólidos orais e seus respectivos insumos farmacêuticos ativos de uma indústria estatal farmacêutica de grande porte situada no Rio de Janeiro (Empresa A).

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

4.1.1. Definição

O estudo de estabilidade tem como objetivo avaliar a qualidade, identidade, pureza, segurança e eficácia dos produtos sólidos orais durante o prazo de validade ou até mesmo após este prazo. Entende-se como prazo de validade o período do tempo compreendido entre a fabricação do produto até aquele que a sua potência não seja inferior a 90%, desde que os produtos de degradação estejam todos seguramente identificados e previamente reconhecidos seus efeitos e que a qualidade do produto esteja dentro do especificado (ANSEL, 1999).

A qualidade do medicamento está relacionada às suas características físicas e químicas, a eficácia e a segurança estão relacionadas à dosagem terapêutica e a formação de produto de degradação. (Kommnabouyina & Rhodes, 1999) divulgam que o efeito mais evidente da instabilidade farmacêutica é a redução da potência do medicamento e se os produtos de degradação formados são tóxicos, seus acúmulos são tão importantes quanto à redução da potência.

Através do estudo de estabilidade pode-se determinar também a quantificação dos produtos de degradação e o método analítico correspondente, conforme Informe Técnico nº 1/2008 de 15 de julho de 2008, publicado pela ANVISA, cuja finalidade é esclarecer procedimentos a serem seguidos quando não há disponibilidade do padrão do produto de degradação ou da impureza. Para isto é necessário a realização de testes de estresse sob condições variadas (BRASIL, 2008).

As diretrizes para o estudo de estabilidade estão publicadas no Guia para Realização de Estudo de Estabilidade, publicada pela ANVISA, na Resolução-RE nº 01 de 29 de julho de 2005 (BRASIL, 2005a).

4.1.2. Tipos de estudo

Os tipos de estudo de estabilidade estão apresentados na Tabela 1

Tabela 1 – Tipos de estudo de estabilidade

Tipos de Estabilidade	Condição a manter dentro dos limites especificados durante o prazo de validade do produto farmacêutico
Química	A integridade química e a potência (doseamento e impureza/produto de degradação), indicadas na embalagem.
Física	Propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução, dispersibilidade, entre outras.
Microbiológica	A esterilidade ou resistência ao crescimento e a eficácia dos agentes antimicrobianos, quando presentes.
Terapêutica	O efeito terapêutico deve permanecer inalterado.
Toxicológica	Não deve ocorrer aumento da toxicidade.

Fonte: ANSEL et al (1999).

4.1.3. Condições dos estudos de estabilidade

Em função do posicionamento geográfico, o Brasil classifica-se como Zona climática IV, quente e úmida (WHO, 2004). Dentro desta classificação as condições utilizadas para estudo de estabilidade no Brasil estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Tipos e objetivos e finalidades de estudo de estabilidade.

Tipos de Estudo / Temperatura	Objetivos	Finalidades	Condições de Armazenamento
Estresse ou crítico 40, 50, 60 e 70°C e umidade 75% UR ou maior que	Identificar produtos de degradação e validar metodologia analítica	Desenvolvimento do produto	Forçada
Acelerado 40°C ± 2°C / 75% ± 5% UR	Determinar prazo de validade provisório e condições de armazenamento	Desenvolvimento do produto e Documentação de registro	Forçada
Longa duração 30°C ± 2°C / 75% ± 5% UR	Comprovar o prazo de estabilidade e as condições de armazenamento obtidas no estudo acelerado	Documentação de Registro	Ambiente
Acompanhamento 30°C ± 2°C / 75% ± 5% UR	Verificar se não ocorreu alguma mudança que possa impactar adversamente na formulação ou no processo de fabricação	Controle da Qualidade	Ambiente

Fonte: KIM HUYNH-BA, 2009.

4.1.4. Fatores que influenciam na estabilidade

A estabilidade de um fármaco e sua forma farmacêutica depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros fatores relacionados 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 embalagens (BRASIL, 2005a).

4.2. TESTE DE ESTRESSE OU DEGRADAÇÃO FORÇADA

O teste de estresse ou degradação forçada é uma parte importante no processo do desenvolvimento do produto, definido como um teste de estabilidade para fármacos e medicamentos sob condições extremas. Neste teste a investigação da estabilidade intrínseca do fármaco fornece abordagens de formulação e indica tipos de adjuvantes, aditivos de proteção específicos e de acondicionamento, que provavelmente melhorarão a integridade do fármaco e do produto (REYNOLD, 2002; AULTON, 2005).

Os principais objetivos alcançados nesse teste é demonstrar a especificidade ao desenvolver um método indicativo de estabilidade, fornecer informações sobre as rotas de degradação e dos produtos formados, que poderiam ser produzidos durante o período de armazenamento (REYNOLDS et al, 2002).

O teste de estresse realizado no fármaco dependerá das características intrínsecas e da forma farmacêutica a ser desenvolvida. Para o medicamento, o estudo deve ser baseado nas propriedades do fármaco e dos excipientes utilizados na formulação, assim como nas condições de armazenamento. Para isso é necessário utilizar condições mais severas do que as condições do estudo de estabilidade acelerado na fase de desenvolvimento da forma farmacêutica (Klick et al, 2005). Entretanto, não há necessidade desses testes no produto, se for demonstrado que o produto de degradação não é formado no fármaco durante o estudo de estabilidade de longa duração e acelerado (ICH, 2003).

Este estudo é definido pelo guia Q1A R2 de estabilidade do International Conference on Harmonization (ICH), assim como outros órgãos regulatórios, porém não apresentam informações detalhadas, causando assim, variações nos procedimentos utilizados pelas indústrias farmacêuticas para conclusão dos estudos, e com isto, podendo apresentar resultados duvidosos.

No Brasil, a ANVISA, através do Informe Técnico nº1 de 15 de julho de 2008, esclarece procedimentos a serem seguidos conforme tabela 3.

Tabela 3 – Condições de estresse para a realização do estudo de degradação forçada.

Testes	Condições
Aquecimento	60°C
Umidade	75% UR ou mais
Solução Ácida	0,1 N HCl
Solução Básica	0,1 N NaOH
Solução Oxidativa	3% H ₂ O ₂
Fotólise	UV-B fluorescente
Íons metálicos (opcional)	0,05M Fe ²⁺ ou Cu ²⁺

Fonte: ANVISA, 2008.

O objetivo do estudo não é degradar totalmente o composto, e sim promover uma degradação de 10-30%. Caso não ocorra degradação do composto após 10 dias, o fármaco é considerado estável e se a degradação for menor que 10%, deve-se aumentar as condições de estresse (BRASIL, 2008).

4.3. IMPUREZAS

Impureza farmacêutica é qualquer componente não desejável presente no insumo farmacêutico (BRASIL, 2005b).

Sem definição clara no mundo farmacêutico, pode ser caracterizada como: subproduto, produto de transformação, intermediários, substâncias relacionadas, produtos de interação ou produto de degradação. Embora não apresente uma terminologia precisa, tem grande importância na fabricação de um medicamento (ICH, 2008).

No processo de fabricação de um fármaco, podem surgir impurezas provenientes de várias fontes e fases do processo de síntese. A maioria das impurezas é em função da via de síntese do processo de fabricação, por existir várias possibilidades de sintetizar um medicamento. Conforme observado na Figura 1, dependendo da rota sintética de cada fabricante, o mesmo fármaco pode apresentar diferentes impurezas (NAGESWARA et al, 2003).

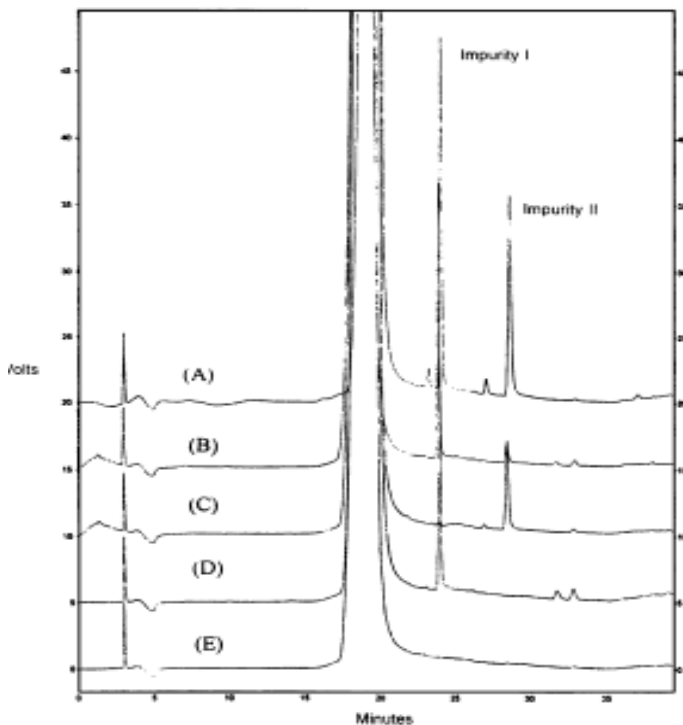


Figura 1 – Cromatograma da trimetoprima analisada em HPLC a partir de diferentes fabricantes (A, B) da China, (C) Israel e (D, E) Estados Unidos (NAGESWARA et al, 2003).

A qualidade e segurança de um produto é assegurada geralmente pelo monitoramento e pelo controle das impurezas de forma eficaz (NAGESWARA et al, 2003).

As impurezas provenientes dos insumos farmacêuticos ativos são classificadas como impurezas orgânicas, inorgânicas e solventes residuais (ICH, 2006).

4.3.1. Impurezas orgânicas

Impurezas orgânicas, comumente chamadas de substâncias relacionadas, resultam exclusivamente do processo de síntese do fármaco, da estabilidade do próprio produto, ou até mesmo durante a fase de armazenamento, e podem ou não estar identificadas, ser ou não voláteis, podendo englobar reagentes de partida, intermediários, reagentes intermédios (catalisadores), produtos secundários e produtos de degradação. São raras as possibilidades na química orgânica sintética, de encontrar um produto final 100% puro, como apresentado na Figura 2, na síntese do paracetamol, a formação do subproduto diacetilado aparece na reação do intermediário p-aminofenol com o ácido acético (ROY, 2002).

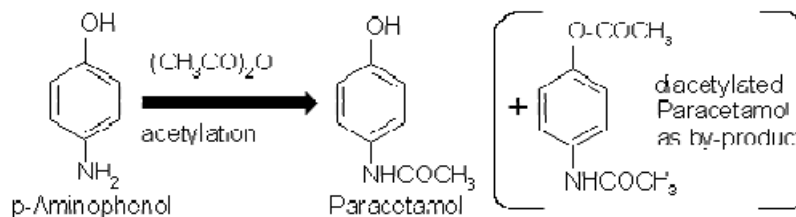


Figura 2 - Produção de paracetamol a partir do intermediário p-aminofenol (ALSANTE et al, 2001).

Impurezas também podem ser formadas pela degradação do produto final durante a fabricação de medicamentos a granel (ROY, 2002).

4.3.2. Impurezas inorgânicas

As impurezas inorgânicas que podem derivar de processos de fabricação de um fármaco. Elas são normalmente conhecidas e identificadas. Englobam:

- Reagentes, ligantes e catalisadores: O aparecimento é raro no processo, quando realizada a precaução correta.

- Metais pesados: Principal fonte é a água utilizada no processo e nos reatores onde ocorre a hidrólise ácida ou acidificação, podendo ser evitada com a utilização de água desmineralizada e reatores de vidro.
- Outros materiais (Ex. carvão, auxiliares de filtração): Utilizados rotineiramente no processo, o acompanhamento regular deve ser essencial para evitar a contaminação da matéria-prima (ROY, 2002).

4.3.3. Solventes residuais

Os solventes residuais são produtos químicos orgânicos voláteis utilizados durante o processo de fabricação ou gerados durante a produção do fármaco. São difíceis de remover completamente nas fases diversas de manipulação usadas para isolar e purificar o fármaco, entretanto esforços necessários devem ser tomados para cumprir os critérios de segurança. Os solventes tóxicos, caracterizados por classe 1, conhecidos como carcinogênicos, tais como benzeno e tetracloreto de carbono devem ser evitados. Solventes classe 2, metanol, piridina, tolueno, dimetilformamida e outros, comumente utilizados respeitando rigorosamente o limite e solvente da classe 3, acetona, etanol, e outros, com baixa toxicidade (ICH, 2009).

As impurezas relacionadas com solventes residuais utilizados na preparação de compostos farmacêuticos ou medicamentos comercializados são frequentemente referidos como impurezas orgânicas voláteis (IOV) e as impurezas relacionadas com os excipientes ou adjuvantes utilizados na produção de um medicamento, são raramente mencionadas. A inclusão da execução de testes rigorosos é necessária para controlar as impurezas provenientes dessas fontes diferentes, no desenvolvimento de um produto novo. Deve-se incluir testes físico-químicos para definir a pureza do composto, assegurando assim os efeitos farmacológicos do produto formulado e garantindo que o produto não venha desenvolver nenhuma impureza que venha causar danos aos seus usuários durante o prazo de validade (AHUJA & ALSANTE, 2003).

4.4. PRODUTO DE DEGRADAÇÃO

Conforme descrito no Informe Técnico nº 1, publicado em 15 de julho de 2008, produtos de degradação são impurezas resultantes de alterações químicas que surgem durante

a síntese do fármaco e/ou durante o armazenamento do medicamento devido aos efeitos da luz, temperatura, pH, umidade ou pela reação com um excipiente e/ou devido ao contato com a embalagem primária (ANVISA, 2008).

Um produto pode degradar a uma substância tóxica. Em alguns casos os produtos de degradação podem ter toxicidade conhecida, sendo importante determinar o quanto o produto perdeu de potência e quais são os degradantes. Na rota de degradação por duas vias paralelas do produto pralidoxima, na condição de pH básico, o produto tóxico formado é o cianeto, apresentado na Figura 3 (YOSHIDA & STELLA, 2002).

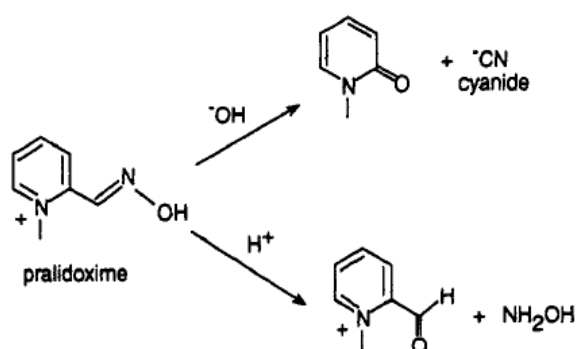


Figura 3 - Rota de degradação do produto pralidoxima (YOSHIDA & STELLA, 2002).

Na rota de degradação da tetraciclina, conforme mostra a Figura 4, o produto formado é o epianidrotetraciclina, conhecido por causar a síndrome de Fanconi, que é um distúrbio raro da função excretora renal, sem cura e que leva ao acúmulo de quantidades excessivas de glicose, de bicarbonato, de fosfatos e de determinados aminoácidos na urina.

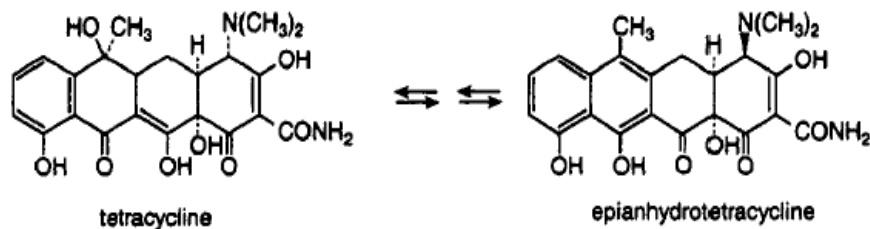


Figura 4 - Rota de degradação da tetraciclina (YOSHIDA & STELLA, 2002).

A degradação de um produto pode ter um aspecto inaceitável, com uma mudança significativa, tais como odor ou cor. A epinefrina quando oxidada forma o adenocrono, um

pigmento de coloração vermelha, sendo caracterizado como adulterado, apresentado na Figura 5 (YOSHIDA & STELLA, 2002).

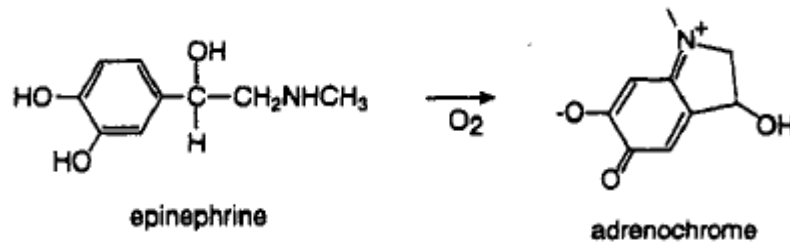


Figura 5 – Oxidação da epinefrina a adenocrono (YOSHIDA & STELLA, 2002).

Impurezas de medicamentos tem se tornado uma questão crítica para as indústrias farmacêuticas. É possível encontrar guias específicos nas regulamentações sanitárias que contemplam informações de impurezas de fármacos e medicamentos, como por exemplo: ICH Q3A (R2), Impurities in New Drug Substances, Normas da Anvisa, RDC nº 249 de setembro de 2005, que regulamenta Boas Práticas de Fabricação de empresas de Insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e a RDC nº 57 de novembro de 2009 que preconiza o registro destes IFAs.

A presença de impurezas em medicamentos vem recebendo uma atenção maior pelas autoridades regulatórias, porém este assunto vem sendo abordado lentamente pelas farmacopéias existentes. Alguns autores como Ahuja, 1998 & Gorog, 2000, publicaram livros que abordam diferentes aspectos de impurezas.

De acordo com o ICH Q3B, não há necessidade de identificar as impurezas de um produto novo quando ela apresentar um quantitativo abaixo de 0,1%, salvo se esta impureza apresentar potencial para ser excepcionalmente potente ou tóxica. Em todos os casos as impurezas devem ser qualificadas. Quando não existem dados disponíveis para qualificar o nível de especificação proposta de uma impureza, deve-se realizar estudos para se obter estes dados.

Conforme especificado no ICH, impurezas em medicamentos novos, o limite de qualificação da dose máxima diária é:

- $2\text{g/dia} \leq 0,1\%$ ou 1 mg por ingestão de dia (o que for menor).
- $\geq 2\text{g/dia}$ 0,05%.

4.4.1. Identificação e quantificação dos produtos de degradação

Um grande número de artigos vem sendo publicados descrevendo caminhos para isolamento e identificação de impurezas e produto de degradação, utilizando equipamentos como, espectrometria de massa, ressonância magnética nuclear (RMN), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), espectrometria de ressonância ciclotrônica de íons por transformação de fourier (FTICR-MS) e espectrometria de massa em tandem (MS/MS) para substâncias farmacêuticas (ALSANTE et al, 2001).

4.4.2. Limites de identificação e quantificação

O ICH Q3B define limites cuja utilização é de extrema utilidade para o desenvolvimento de uma nova substância, apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros e avaliação para produto de degradação

Máxima Dose Diária ¹	Limites ^{2,3}
Limite Notificação ^a	
≤ 1g	0,1%
> 1g	0,05%
Limite de Identificação ^b	
< 1mg	1,0% ou 5µg TDI, o que for menor
< 1mg – 10mg	0,5% ou 20µg TDI, o que for menor
> 10mg – 2g	0,2% ou 2mg TDI, o que for menor
>2g	0,10%
Limite de Qualificação ^c	
< 10mg	1,0% ou 50µg TDI, o que for menor
10mg – 100mg	0,5% ou 200µg TDI, o que for menor
> 100mg – 2mg	0,2% ou 3mg TDI, o que for menor
> 2g	0,15%

1 - Quantidade do fármaco administrada por dia.

2 - Limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do fármaco ou como a ingestão total diária (TDI) de um produto de degradação.

3 - Limites elevados devem ser cientificamente justificados.

a - Limite Notificação: Valor acima do qual um produto de degradação deverá ser reportado.

b - Limite de Identificação: Valor acima do qual um produto de degradação deverá ser identificado.

c - Limite de Qualificação: Valor acima do qual um produto de degradação deverá ser qualificado.

Fonte: ICH, 2006

A Figura 6 ilustra os limites de notificação, identificação e qualificação de um produto de degradação em um medicamento novo em função da dose máxima diária.

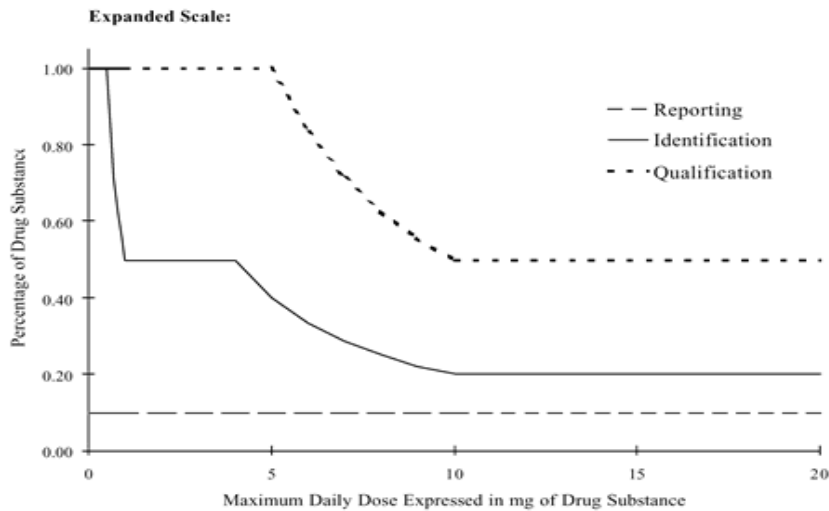


Figura 6 – limites de notificação, identificação e qualificação de um produto de degradação em medicamento novo em função da dose máxima diária (ICH, 2006).

O ICH Q3B exemplifica a aplicação de resultados para identificação e qualificação de um produto de degradação em medicamento para máxima dose diária de 50mg , conforme a tabela 5.

Tabela 5 – Exemplo de uma aplicação de resultados para identificação e qualificação de um produto de degradação em medicamento

Resultado (%)	Resultado Reportado	Cálculo da Dose Diária Total Ingerida (TDI) de Produtos de Degradação (mcg)	Ação	
	Informativo > 0,1%		Identificar (> 0,2%)	Qualificar (>200mcg TDI)
0,214	0,2	100	Não	Não
0,349	0,3	150	Sim	Não
0,550	0,6	300	Sim	Sim

Fonte: ICH, 2006

4.4.3. Metodologia para controle de insumos farmacêuticos Ativos

É necessário estabelecer limites para cada tipo de impureza, baseando-se na natureza toxicológica. Para impurezas como metais pesados e solventes residuais, a definição desses limites é mais simples de se estabelecer, devido aos documentos normativos propostos.

De acordo com o ICH, as metodologias utilizadas para controlar as impurezas devem apresentar um limite de quantificação no mínimo de 0,05%, quando a dose máxima diária da substância ativa administrada for inferior a 2g, e de 0,03% se a dose for superior do que 2g (CERDEIRA, 2005).

Um método analítico deve apresentar uma resolução adequada entre os sinais dos produtos a quantificar em um determinado tempo de corrida e ter a capacidade de quantificar as diferentes impurezas. Em um processo de síntese de um fármaco, não é possível conhecer todas as potenciais impurezas nas primeiras fases, e muitas vezes as características físico-químicas de algumas impurezas não possibilitam a obtenção de padrões, ou quando possível a sua síntese produz quantidades exíguas, dificultando assim o desenvolvimento de um método para impurezas desconhecidas. É possível contornar a ausência de padrões de algumas impurezas, mediante a quantificação das impurezas seguindo as seguintes metodologias: % da área do padrão do pico de cada impureza relativamente ao somatório das áreas de todos os picos que apareçam no cromatograma e pelo método do padrão externo (CERDEIRA, 2005).

Todas as metodologias de análise físico-química utilizadas devem ser validadas, seguindo as recomendações do guia de validação de métodos analíticos (BRASIL, 2003). A validação analítica tem como finalidade confirmar que os métodos são apropriados para o uso pretendido.

A ANVISA ressalta a importância da qualidade analítica dos resultados como um dos instrumentos fundamentais para a proteção e promoção da saúde da população.

4.4.4. Metodologia para controle de produtos

A degradação da substância ativa com o surgimento de impurezas pode aparecer, durante a transformação de um fármaco em uma forma farmacêutica, tal fato pode ocorrer quando a substância ativa isolada não degrada. Neste caso deverá ser seguida a mesma linha de pensamento no desenvolvimento do método para quantificar a matéria-prima e os seus produtos de degradação.

4.5. TOXICOLOGIA

Durante um processo de síntese de insumos farmacêuticos, conforme exposto anteriormente, é necessário utilizar diversos materiais, alguns desses materiais podem apresentar propriedades tóxicas, que causam efeitos adversos para a saúde humana. Estes compostos tóxicos podem apresentar potencial de genotoxicidade.

4.5.1. Compostos genotóxicos

Compostos genotóxicos são caracterizados por sua habilidade de induzir mutações genéticas e/ou rearranjos cromossômicos, podem ser carcinogênicos para os humanos (McGOVERN & JACOBSON-KRAN, 2006).

O Comitê da Agência Européia de Medicamentos (EMEA, 2006a), publicou um guia para limite de impurezas genotóxicas, recomendando a divisão dessas impurezas, por aquelas em que há provas experimentais suficientes para a existência das mesmas e as que não possuem evidência. O primeiro grupo seria regulamentado pelo ICH Q3C, para classe de solventes 2 e o segundo grupo, propõe a política de fazer o possível para evitar a formação de tais compostos, que são os que interagem com o DNA, direta ou indiretamente, como agentes alquilantes, intercalantes ou agentes geradores de radicais livres (KUSHWAHA, 2010).

A avaliação toxicológica e a determinação dos limites aceitáveis desses compostos, são questões difíceis. Não são encontrados ainda detalhes suficientes nos guias existentes. Os dados disponíveis são variáveis (EMEA, 2006b).

O ICH S2B descreve teste de genotoxicidade para insumos farmacêuticos: Teste de mutação genética em bactérias; Teste in vitro com citogenética de avaliação de danos cromossômicos em células mamíferos e um teste in vivo de danos cromossômicos em células de roedores hematopoiéticas.

Alguns exemplos de grupos estruturais funcionais apresentados na figura 7, são conhecidos por se envolver em reações com DNA. A genotoxicidade estes grupos (MULLER et al, 2006).

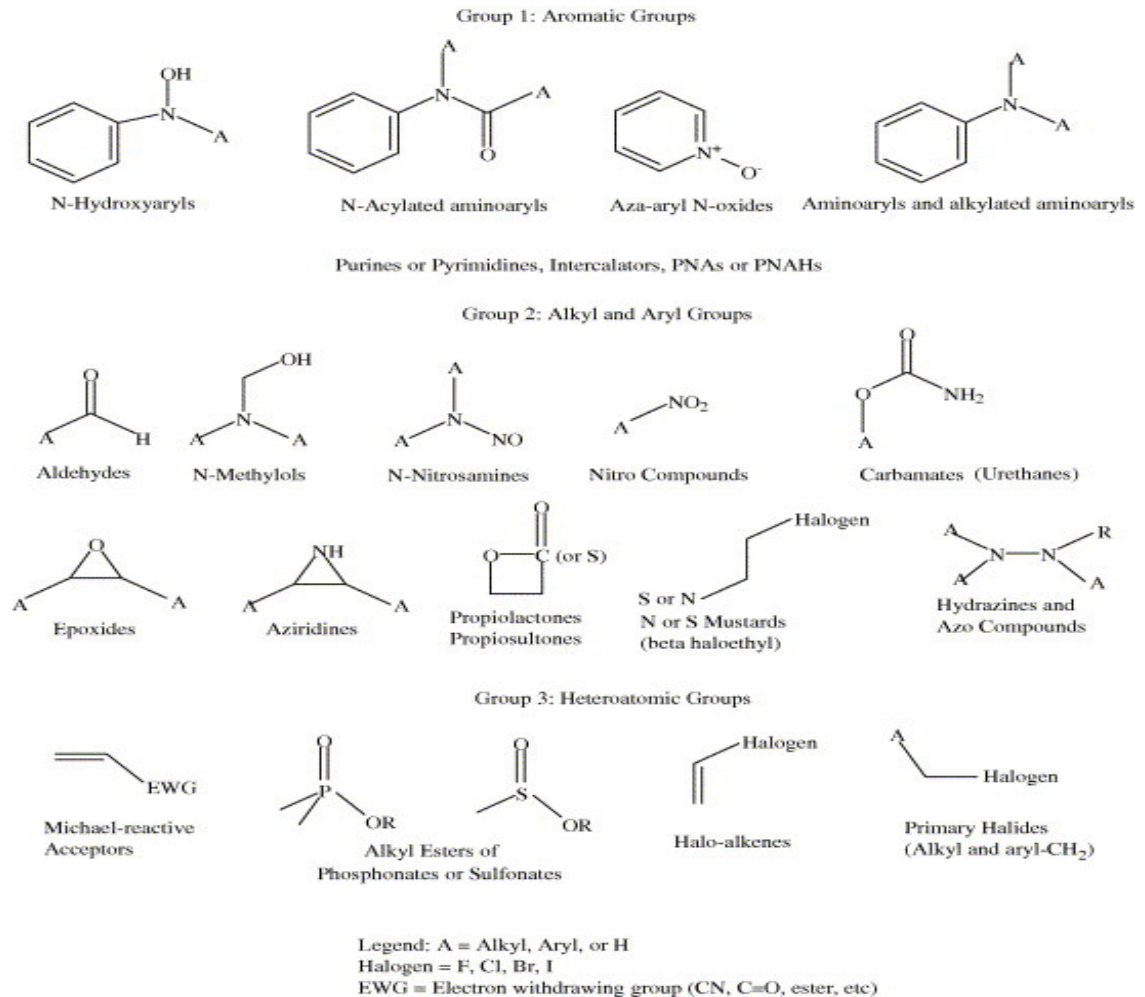


Figura 7 – Grupos funcionais conhecidos por reagir com o DNA (MULLER et al, 2006).

De acordo com as diretrizes do ICH Q3A(R2), as impurezas devem ser qualificadas em níveis $\geq 0.03\%$ ou 0,05 por peso e ser controlada a níveis inferiores de 0,03 - 0,05%, relatados nos ensaios de impureza.

Para qualificar impurezas genotóxicas, são necessários métodos muito sensíveis e seletivos para separar os baixos níveis de impureza. A sua quantificação é a parte mais complicada, somente com a utilização de detectores específicos, tais como MS, MS-MS com LC, pode-se melhorar a seletividade do método. O objetivo é sempre identificar o potencial genotóxico no início do desenvolvimento, pois quanto mais cedo for detectado, mais fácil é o seu controle, assegurando assim que seu produto se encontre puro, livre de impurezas genotóxicas (KUSHWAHA, 2010).

5. METODOLOGIA

Como parte essencial da pesquisa, três farmacopéias muito utilizadas no âmbito farmacêutico foram consultadas no intuito de comparar as metodologias dos insumos e produtos constantes na lista selecionada de uma empresa estatal farmacêutica de grande porte situada no Rio de Janeiro (Empresa A). Destas três, uma é nacional (Farmacopéia Brasileira, 2010) e representa o Código Oficial Farmacêutico do Brasil, o qual define os parâmetros mínimos para a fabricação e o controle da qualidade de insumos e especialidades farmacêuticas. As outras duas que são de âmbito internacional, Farmacopéia Americana (USP 34) e Britânica (BP 2008), além de serem muito difundidas e importantes mundialmente foram também escolhidas pela maior facilidade de acesso às mesmas já que fazem parte da biblioteca do departamento de controle de qualidade da Empresa A, local no qual a autora desta monografia faz parte do corpo de trabalho.

A empresa A foi escolhida por se tratar do ambiente de trabalho da autora assim como por representar uma grande diversidade de produtos fabricados, cujo objetivo é fornecer soluções para doenças de grande importância para a população brasileira, tais como: Doenças negligenciáveis (Chagas, Tripanossomíase, Leishmaniose, Malária, Tuberculose e Hanseníase), Doenças de alto custo (Aids, Câncer e Diabetes) e Doenças de alta incidência (Problemas cardiovasculares e Infecções respiratórias).

A lista de produtos contemplou somente os sólidos orais por ser a forma farmacêutica mais produzida pela empresa A e também por possuir maior representação no mercado farmacêutico mundial. Os produtos sólidos orais que possuíam mais de uma concentração foram selecionados pela concentração de maior quantidade de insumo ativo por representar a situação de pior caso quanto à estabilidade do produto acabado. A lista de insumos farmacêuticos ativos foi elaborada como um espelho da lista de produtos sólidos orais, ou seja, todo produto teve seu respectivo insumo farmacêutico ativo citado na referida lista.

As listas foram avaliadas e classificadas em três categorias: Insumos ou produtos que apresentam metodologia para produto de degradação descritos na monografia farmacopéica, insumos ou produtos que não apresentam metodologia de produto de degradação descritos na monografia farmacopéica, e insumos ou produtos que não constam na farmacopéia consultada, ou seja, que não possuem uma monografia descrita na mesma.

Os dados obtidos foram tabulados, representados e comparados através de gráficos.

O referencial teórico deste trabalho foi realizado através de levantamento bibliográfico, incluindo livros, periódicos científicos da área farmacêutica, constantes em banco de dados de bibliotecas virtuais.

5.1. EMPRESA A

A empresa A, utilizada como referência desta pesquisa, é uma empresa brasileira de grande porte, localizada no Rio de Janeiro, considerada como centro de excelência na área farmacêutica, destinada a desenvolver tecnologia e produzir medicamentos de interesse da saúde pública. Seu principal objetivo é garantir à população o acesso a medicamentos essenciais para uma parte da população brasileira mais carente, através de programas estratégicos do Ministério da Saúde.

5.2. LISTA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS E PRODUTOS SÓLIDOS ORAIS DA EMPRESA A

A partir da metodologia proposta as listas de insumos e produtos sólidos orais foram geradas e serviram de base para a análise comparativa deste trabalho.

Tabela 6 - Lista de insumos farmacêuticos ativos selecionados da Empresa A em ordem alfabética.

Insumos Farmacêuticos Ativos		
<u>amoxicilina</u>	<u>enalapril (maleato)</u>	<u>oseltamivir (fosfato)</u>
<u>artesanato</u>	<u>estavudina</u>	<u>paracetamol</u>
<u>ácido fólico</u>	<u>etambutol (dicloridrato)</u>	<u>pirazinamida</u>
<u>alopurinol</u>	<u>etionamida</u>	<u>praziquantel</u>
<u>captopril</u>	<u>fenobarbital</u>	<u>prednisona</u>
<u>cetoconazol</u>	<u>glibenclamida</u>	<u>primaquina</u>
<u>cloroquina (difosfato)</u>	<u>haloperidol</u>	<u>propranolol (cloridrato)</u>
<u>clorpromazina (cloridrato)</u>	<u>hidroclorotiazida</u>	<u>ribavirina</u>
<u>clorpropamida</u>	<u>isoniazida</u>	<u>sulfadiazina</u>
<u>dapsone</u>	<u>lamivudina</u>	<u>sulfametoxazol</u>
<u>diazepam</u>	<u>mefloquina (cloridrato)</u>	<u>sulfato ferroso</u>
<u>diclofenaco de potássio</u>	<u>metildopa</u>	<u>trimetoprima</u>
<u>dietilcarbamazina (citrato)</u>	<u>metronidazol</u>	<u>zidovudina</u>
<u>efavirenz</u>	<u>nevirapina</u>	

Nota: Total 41 insumos farmacêuticos ativos

Tabela 7 - Lista de produtos sólidos orais selecionados da empresa A e forma farmacêutica em ordem alfabética.

Produtos Sólidos Orais	Forma Farmacêutica
amoxicilina 500mg	cápsula
artesunato + mefloquina 100 + 220mg	comprimido revestido
ácido fólico 5mg	comprimido
alopurinol 100mg	comprimido
captopril 25mg	comprimido
cetoconazol 100mg	comprimido
cloroquina 150mg	comprimido
clorpromazina 100mg	comprimido
clorpropamida 250mg	comprimido
dapsona 100mg	comprimido
diazepam 10mg	comprimido
diclofenaco de potássio 50mg	comprimido revestido
dietilcarbamazina 50mg	comprimido
efavirenz 600mg	comprimido revestido
enalapril 5mg	comprimido
estavudina 30mg	cápsula
etambutol 400mg	comprimido
etionamida 250mg	comprimido revestido
fenobarbital 100mg	comprimido
glibenclamida 5mg	comprimido
haloperidol 5mg	comprimido
hidroclorotiazida 25mg	comprimido
isoniazida 100mg	comprimido
lamivudina + zidovudina 150 + 300mg	comprimido revestido
lamivudina 150mg	comprimido revestido
metildopa 500mg	comprimido revestido
metronidazol 250mg	comprimido
nevirapina 200mg	comprimido
oseltamivir 75mg	cápsula
paracetamol 500mg	comprimido
pirazinamida 500mg	comprimido
praziquantel 600mg	comprimido
prednisona 20mg	comprimido
primaquina 15mg	comprimido
propranolol 40mg	comprimido
ribavirina 250mg	cápsula
sulfadiazina 500mg	comprimido
sulfametoxazol + trimetoprima 400 + 80mg	comprimido
sulfato ferroso 40mg	comprimido revestido

Tabela 7 - Lista de produtos sólidos orais selecionados da empresa A e forma farmacêutica em ordem alfabética.

(Continuação)

Produtos Sólidos Orais	Forma Farmacêutica
zidovudina 100mg	cápsula

Nota: Total 40 produtos sólidos orais

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir da metodologia proposta obteve-se o seguinte cenário para insumos farmacêuticos ativos representados pela tabela 8.

Tabela 8 – Cenário da descrição das metodologias de produtos de degradação para insumos farmacêuticos ativos nas farmacopéias avaliadas.

Insumos Farmacêuticos Ativos	Farmacopéias Avaliadas		
	Farmacopéia Americana 34	Farmacopéia Britânica 2008	Farmacopéia Brasileira 2010
amoxicilina	C	C	□
artesanato	X	X	C
ácido fólico	C	C	C
alopurinol	C	C	X
captopril	C	C	C
cetoconazol	C	X	X
cloroquina (difosfato)	□	C	X
clorpromazina (cloridrato)	C	C	X
clorpropamida	□	C	C
dapsona	C	C	C
diazepam	C	C	X
diclofenaco de potássio	C	C	C
dietilcarbamazina (citrato)	C	C	X
efavirenz	X	X	C
enalapril (maleato)	C	C	C
estavudina	C	X	X
etambutol (cloridrato)	C	C	C
etionamida	□	C	C

Legenda:

C – Apresenta metodologia para produto de degradação na monografia.

□ – Não apresenta metodologia de produto de degradação na monografia.

X – O insumo farmacêutico ativo não consta na farmacopéia.

Tabela 8 – Cenário da descrição das metodologias de produto de degradação para insumos farmacêuticos ativos nas farmacopéias avaliadas.

(Continuação)

Insumos Farmacêuticos Ativos	Farmacopéias Avaliadas		
	Farmacopéia Americana 34	Farmacopéia Britânica 2008	Farmacopéia Brasileira 2010
fenobarbital	☐	C	C
glibenclamida	C	C	C
haloperidol	C	C	C
hidroclorotiazida	C	C	☐
isoniazida	☐	C	C
lamivudina	C	C	C
mefloquina (cloridrato)	X	X	C
metildopa	C	C	C
metronidazol	C	C	☐
nevirapina	C	C	X
oseltamivir (fosfato)	C	X	X
paracetamol	C	C	C
pirazinamida	☐	X	C
praziquantel	C	C	C
prednisona	C	C	C
primaquina	☐	C	C
propranolol (cloridrato)	☐	C	C
ribavirina	C	C	X
sulfadiazina	C	C	C
sulfametoxazol	C	C	C
sulfato ferroso	☐	☐	☐
trimetoprima	C	C	X
zidovudina	C	C	C

Legenda:

C – Apresenta metodologia para produto de degradação na monografia.

☐ – Não apresenta metodologia de produto de degradação na monografia.

X – O insumo farmacêutico ativo não consta na farmacopéia.

A partir da metodologia proposta obteve-se o seguinte cenário para produtos sólidos orais representados pela tabela 9.

Tabela 9 – Cenário da descrição das metodologias de produtos de degradação para produtos sólidos orais nas farmacopéias avaliadas.

Produtos Sólidos Orais	Farmacopéias Avaliadas		
	Farmacopéia Americana	Farmacopéia Britânica	Farmacopéia Brasileira
	34	2008	2010
amoxicilina 500mg	<input type="checkbox"/>	C	<input type="checkbox"/>
artesanato + mefloquina 100 + 220mg	X	X	X
ácido fólico 5mg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
alopurinol 100mg	<input type="checkbox"/>	C	X
captopril 25mg	C	C	C
cetoconazol 100mg	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
cloroquina 150mg	<input type="checkbox"/>	C	<input type="checkbox"/>
clorpromazina 100mg	C	C	X
clorpropamida 250mg	<input type="checkbox"/>	C	<input type="checkbox"/>
dapsona 100mg	<input type="checkbox"/>	C	X
diazepam 10mg	<input type="checkbox"/>	C	C
diclofenaco de potássio 50mg	C	C	C
dietilcarbamazina 50mg	C	C	X
efavirenz 600mg	X	X	C
enalapril 5mg	C	C	C
estavudina 30mg	C	X	X
etambutol 400mg	C	C	C
etionamida 250mg	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
fenobarbital 100mg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
glibenclamida 5mg	<input type="checkbox"/>	C	C
haloperidol 5mg	<input type="checkbox"/>	C	C
hidroclorotiazida 25mg	C	C	<input type="checkbox"/>
isoniazida 100mg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lamivudina + zidovudina 150 + 300mg	C	X	<input type="checkbox"/>
lamivudina 150mg	X	X	<input type="checkbox"/>
metildopa 500mg	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
metronidazol 250mg	<input type="checkbox"/>	C	C
nevirapina 200mg	C	X	X

Legenda:

C – Apresenta metodologia para produto de degradação na monografia.

– Não apresenta metodologia de produto de degradação na monografia.

X – O produto sólido oral não consta na farmacopéia.

Tabela 9 – Cenário da descrição das metodologias de produtos de degradação para produtos sólidos orais nas farmacopéias avaliadas.

(Continuação)

Produtos sólidos orais	Farmacopéias Avaliadas		
	Farmacopéia Americana 34	Farmacopéia Britânica 2008	Farmacopéia Brasileira 2010
oseltamivir 75mg	C	X	X
paracetamol 500mg	□	C	C
pirazinamida 500mg	□	X	C
praziquantel 600mg	□	X	□
prednisona 20mg	□	X	X
primaquina 15mg	□	X	□
propranolol 40mg	□	C	C
ribavirina 250mg	X	X	X
sulfadiazina 500mg	□	X	C
sulfametoxazol + trimetoprima 400 + 80mg	□	□	□
sulfato ferroso 40mg	□	□	□
zidovudina 100mg	C	X	C

Legenda:

C – Apresenta metodologia para produto de degradação na monografia.

□ – Não apresenta metodologia de produto de degradação na monografia.

X – O produto sólido oral não consta na farmacopéia.

Com base nos resultados obtidos realizou-se uma avaliação gráfica no intuito de facilitar a análise comparativa.

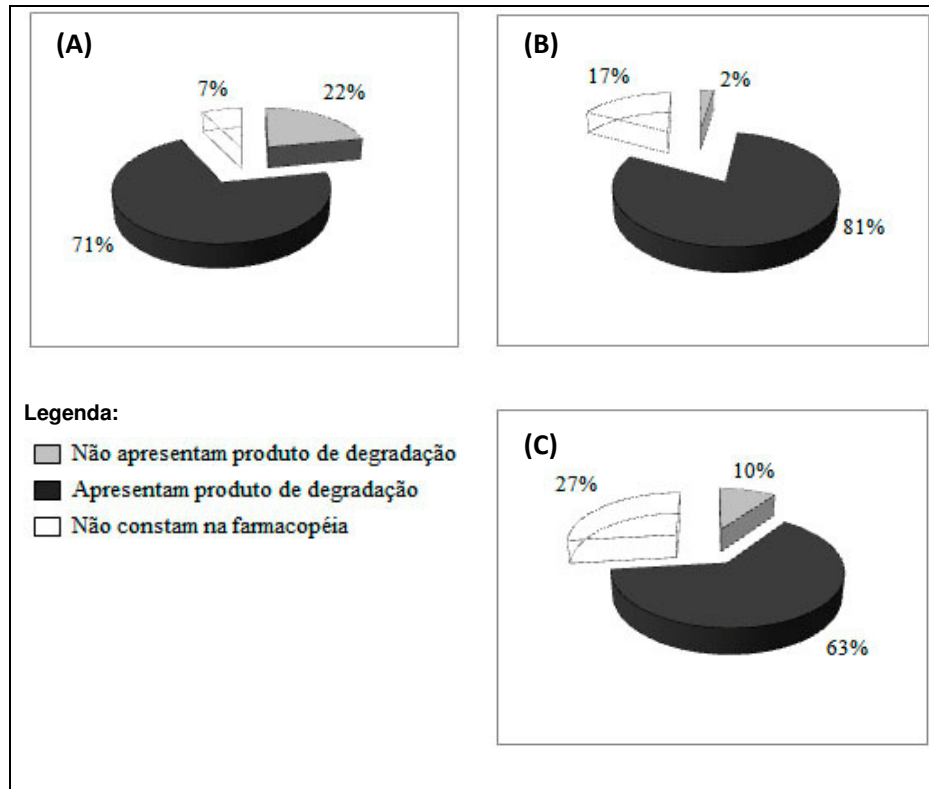


Figura 8 – Panorama da situação da descrição das metodologias de produtos de degradação para insumos farmacêuticos ativos na Farmacopéia Americana (A), Farmacopeia Britânica (B) e Farmacopeia Brasileira (C).

A Figura 8 representa os resultados obtidos através da pesquisa dos produtos de degradação nas Farmacopéias Americana, Britânica e Brasileira dos insumos farmacêuticos ativos que fazem parte da lista de produtos da Empresa A. Foram analisados 41 insumos e o maior percentual de insumos que apresentam metodologia de produtos de degradação é representado pela Farmacopeia Britânica (81%), seguido da Americana (71%) e da Brasileira (63%).

Pode-se observar que a quantidade de insumos que não possuem metodologia de produto de degradação descrita na monografia farmacopéica (22%) é significativa e representada pela Farmacopeia Americana. Em relação à quantidade de produtos que não

constam na farmacopéia (27%), é representada pela Farmacopéia Brasileira, ressaltando a defasagem do referido compêndio nacional.

Nenhum comparativo entre farmacopéia Americana, Britânica e Brasileira para insumos farmacêuticos ativos foi encontrado na literatura. Maria Souza (2000), através da figura 8, demonstrou as diferenças existentes entre as farmacopéias Americana, Britânica e Brasileira para o insumo prednisona, corticóide utilizado com anti-inflamatório. Na referida figura, podemos verificar que, somente a farmacopéia Européia cita a metodologia analítica e especificação para a determinação de substâncias relacionadas. A técnica indicada é a cromatografia líquida de alta eficiência e a especificação é somente relacionada à razão do pico principal do fármaco sem explicitar qualquer valor limite de produto de degradação específico, muito provavelmente em função do mesmo não estar disponível no mercado de padrões de referência (SOUZA, 2000).

Figura 9 – Comparação das monografias de prednisona nas farmacopéias Americana, Européia e Brasileira.

PARÂMETRO		TÉCNICA ANALÍTICA SUGERIDA			ESPECIFICAÇÕES		
		USP 23	Européia (1997)	Brasileira (1977)	USP 23	Européia (1997)	Brasileira (1977)
Identificação	Método A	espectro no infravermelho	espectro no infravermelho	espectro no infravermelho	concordância com espectro do padrão	concordância com espectro do padrão	concordância com espectro do padrão
	Método B	teste qualitativo	teste qualitativo	teste qualitativo	obtenção de cor específica	obtenção de cor específica	obtenção de cor específica
	Método C	—	cromatografia de camada delgada	—	—	mancha de tamanho e em posição similar à do padrão	—
	Método D	—	—	absorção no UV	—	—	conforme padrão
Rotação óptica específica		polarímetro fotoelétrico	polarímetro	polarímetro fotoelétrico ou visual	entre +167° e +175°	entre +167° e +175°	entre +167° e +175°
Perda por secagem		gravimetria	gravimetria	gravimetria	≤ 1%	≤ 1%	≤ 1%
Resíduo de ignição		calcinação	—	calcinação	negligenciável para 100 mg	—	negligenciável para 100 mg
Impurezas ordinárias		cromatografia de camada delgada	—	—	visualização: 5	—	—
Pureza (*)		HPLC (**)	Espectrofotometria	Cromatografia de camada delgada e volumetria	97 a 102%	97 a 103%	97 a 102%
Substâncias relacionadas		—	HPLC(**)	—	—	não apresentar qualquer pico com área 0,25 vezes a área do pico principal; a soma das áreas de todos os picos, exceto o principal, é inferior 0,75 vezes a área deste último	—
Ponto de fusão		—	—	—	—	—	~ 230°C
Selênio		—	—	—	—	—	≤ 0,003 %

(*) calculada em relação à substância seca; (**) High Performance Liquid Chromatography

Fonte: SOUZA, 2000

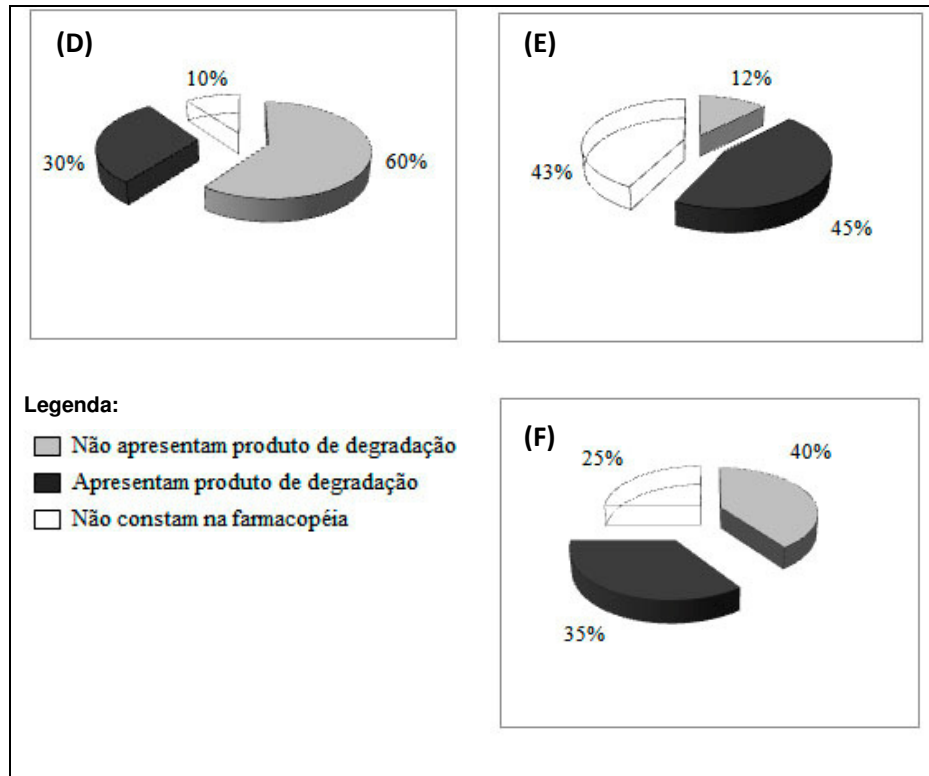


Figura 10 – Panorama da situação da descrição das metodologias de produtos de degradação para produtos sólidos orais na Farmacopéia Americana (D), Farmacopeia Britânica (E) e Farmacopeia Brasileira (F).

A Figura 10 representa os resultados obtidos através da pesquisa dos produtos de degradação na farmacopéia Americana dos produtos que fazem parte da lista de produtos da Empresa A. Foram analisados 40 produtos e o maior percentual de produtos que apresentam metodologia de produtos de degradação é representado pela Farmacopeia Britânica (45%), seguido da Brasileira (35%) e da Americana (30%). Este baixo valor para a Farmacopéia Americana não surpreende tanto quanto ao percentual de metodologias que não apresentam produtos de degradação (60%). Um número elevado, para um país de grande tecnologia e subsídios para pesquisa como os Estados Unidos. Comparando este resultado com a figura 8 no qual o percentual de metodologias constantes na farmacopéia americana é de 71%, supõe-se que tais metodologias para análise do insumo farmacêutico ativo não devam ser aplicadas para a análise do respectivo produto farmacêutico.

Segundo a figura 10, 43% dos produtos pesquisados não constam nas monografias da farmacopéia Britânica, contrastando com os resultados obtidos na pesquisa para insumos farmacêuticos ativos, onde 81% apresentam a metodologia de produtos de degradação descrita na mesma. Assim como para a farmacopéia Americana, supõe-se que, tais metodologias para análise do insumo ativo não devam se aplicar para a análise do respectivo produto farmacêutico.

Nenhum comparativo entre farmacopéia Americana, Britânica e Brasileira para produtos sólidos orais foi encontrado na literatura. Sandir Gorog (2008) realizou um comparativo entre a farmacopéia Européia e Americana que constata que ambas realizam alterações freqüentes para os testes de pureza de insumos farmacêuticos ativos, sem nenhuma menção, no entanto, quanto aos testes de substâncias relacionadas para os mesmos. Em contra partida observam-se poucas mudanças nos métodos de ensaio de produtos sólidos orais, onde métodos não seletivos ainda são amplamente utilizados os quais sabemos, hoje em dia, que possuem limitações quanto à abrangência do estudo de produtos de degradação (GOROG, 2008).

A partir das análises das figuras 8 e 10 fica evidenciado que as farmacopéias, principalmente a farmacopéia Brasileira apresenta um déficit em relação a metodologia de produto de degradação para insumos. Recentemente foi publicado no portal eletrônico da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que a farmacopéia Americana (EUA) e ANVISA assinaram um acordo para a capacitação dos profissionais que atuam na padronização da farmacopéia Brasileira no país. A troca desse conhecimento é fundamental para que os medicamentos apresentem qualidade cada vez mais elevada no mercado globalizado e importante passo para correção do cenário destacado nesta monografia (BRASIL, 2011).

7. CONCLUSÕES

Este trabalho conseguiu fazer uma fotografia do atual cenário das metodologias analíticas para produtos de degradação para insumos farmacêuticos ativos e produtos sólidos orais da empresa A e mostrou que a farmacopéia Britânica hoje é a que tem mais representatividade neste tema. O que mais preocupa são os valores obtidos para a farmacopéia Brasileira. Em todos os casos esta última esteve com os menores valores de participação, o que mostra quanto estamos frágeis e dependentes de compêndios internacionais. Isto mostra também que não há investimento na área de desenvolvimento de metodologias analíticas no Brasil deixando assim os estudos de estabilidade vulneráveis e pouco confiáveis. Para tentar preencher esta lacuna muitas empresas acabam desenvolvendo internamente seus métodos para avaliação de produto de degradação em insumos ou produtos, o que dispensa da empresa, pessoal qualificado, tempo para a pesquisa, desenvolvimento e validação do método e custo com os materiais de laboratório. Todo este esforço não é, no entanto compartilhado com a comunidade científica sendo apresentado diretamente nos processos da ANVISA para fins de registro de produto, perdendo assim a pesquisa brasileira informações importantes e ficando cada vez mais a farmacopéia Brasileira desatualizada.

Considerando que este tema vem sendo discutido cada vez mais no âmbito farmacêutico, sugere-se a ampliação deste estudo inserindo outras farmacopéias de grande relevância, tais como Européia, Francesa, e Japonesa, a ser incluído como perspectiva para trabalhos futuros.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHUJA S.; ALSANTE, M. K. **Handbook of isolation and characterization of impurities in pharmaceuticals**. 1. ed. Elsevier Science, Volume 5. Califórnia, 2003.

Alsante, K.M.; Hatajik, T.D.; Lohr, L.L.; Sharp, T.R.; **Isolation and identification of process related impurities and degradation products from pharmaceutical drug candidates**. Part 1. Amer. Pharm. Review, 4(1): 70-78, 2001.

ANSEL, H. C.; Loyd V. A.; POPOVICH, N. G. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System**. 7. ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

AUGSBURGER, L.L.; Hoag W. S. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**, 3. ed., volume 1. New York, 2008.

AULTON ME. **Pré-formulação farmacêutica: delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; p. 677, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução RE nº 899 de 29.05.2003, Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 02 junho 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução RE nº 01 de 29.07.2005, Guia para a realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 01 agosto 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução RDC nº 249 de 13.08.2005, Regulamento técnico das boas práticas de fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 setembro 2005b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Informe Técnico nº 01, de 15.07. 2008. Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº1 de 29/07/2005, que trata do Guia para realização dos estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 julho 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução RDC nº 57, de 17.11.2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília:, DF, 18 novembro 2009.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**, Agencia Nacional de vigilância Sanitária. 5.ed. Brasília: ANVISA, 2010.

BRASIL. Anvisa divulga. **Novo site da farmacopéia entra no ar.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/110808_3.htm. Acesso em: 30 junho 2011.

BRITISH PHARMACOPEIA. London, 2008. CARSTENSEN, J.T.; RHODES, C.T. **Drug Stability: Principles and Practices (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)**. 3. ed. Marcel Dekker. New York, 2000.

CERDEIRA, R. **Metodologias Analíticas para o Controle de Produtos sólidos orais**. Sociedade Portuguesa de Química, Boletim nº 099, dez 2005.

EMA, European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. **Guideline on the limits of genotoxic impurities**. London, 2006a.

EMA, European Medicines Agency. **Evaluation of medicines for human use**. London, 2006b.

FDA, Guidance for Industry, S2B Genotoxicity: **A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals**. July, 1997.

GOROG, S. **Identification and Determination of Impurities in Drugs**. 1. ed. Elsevier Science, v. 4. Amsterdam, 2000.

GOROG, S. **Drug safety, drug quality, drug analysis, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.48, set. 2008.

HUYNH-BA. **Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulations, Methodologies and Best Practices**. Ed Springer. Pharmalytik, Newark, DE, 2009.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH) Topic Q3 A **Impurities Testing Guideline: Impurities in New Drug Substances**, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines Evaluation Unit, 1995

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH), **Validation of Analytical Methods Definitions and Terminology**. Q2A, nov. 1996.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH), **A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals**. S2B, nov. 1997.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH) **Stability Testing of New Drug Substances and Products**. Q1A(R2), nov. 2003.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH), **Impurities in New Drug Products** Q3B, jun. 2006.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH), **Impurities in New Drug Products** Q3A, jun. 2008.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH), **Impurities: Guiderline for Residual Solvents**. Q3C (R4), fev. 2009.

KLICK, S.; MUIJSELAAR, P. G.; WATERVAL, J.; EICHINGER, T.; KORN, C.; GERDING, T.K.; DEBETS, A.J.; De GRIEND, C.S.; SOMSEN, G.W.; De JONG GJ. **Towards a generic approach for stress testing of drug substances and drug products**. Pharm Technol, 2005.

KOMMANABOYINA.B. e RHODES C.T. Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 25, n.7, 857-868. 1999.

KUSHWAHA, P. **Genotoxic Impurities In Pharmaceuticals**. mai 2010. Disponível em: <<http://www.pharmainfo.net/reviews/genotoxic-impurities-pharmaceuticals>>. Acesso em: 19 setembro 2011.

LEITE, G. E. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos**. Monografia. Curso de Pós-graduação em ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2005.

McGOVERN, T; KRAM, J. D. **Regulation of genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products** .Trends in analytical chemistry, vol 25, nº 8 , 2006.

MULLER, L.; MAUTHE, R.J. **A rationale for determining, testing and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity**. Regulatory Toxicology and Pharmacology 44, 198-211, 2006

NAGESWARA, R.; RAO, N.; NAGARAJU, V. **An overview of the recent trends in development of HPLC methods for determination of impurities in drugs.** J. Pharm. Biomed. Anal. 33, 335/337; 335/377, 2003

PORTAL BRASIL, **Estados unidos oferecem capacitação para Farmacopéia Brasileira.** 17 agosto 2011. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/noticias/arquivos/2011/08/17/estados-unidos-oferecem-capacitacao-para-a-farmacopeia-brasileira>>. Acesso em: 25 setembro 2011.

REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA, **Doenças negligenciadas: estratégias no Ministério da Saúde.** Vol 44. no. 1, São Paulo, fev. 2010.

REYNOLDS D. W.; FACCHINE K. L.; MULLANEY F.J.; ALSANTE K. M.; HATAJIK T. D.; MICHEL M.G. **Available guidance and best practices for conducting forced degradation studies.** Pharm Technol, 26(2):48-56, feb. 2002.

ROY, J. **Pharmaceutical Impurities, A Mini Review.** AAPS PharmSciTech, Article 6, abril 2002.

SOUZA, S. M. **Linhas farmacêuticas tem controle oficial.** Revista química e Derivados, out 2000. Disponível em: <<http://www.quimica.com.br/revista/qd387/farmacia2.htm>>. Acesso em: 28 setembro 2011.

YOSHIDA, S.; STELLA, V.J. **Stability of Drugs and Dosage Forms.** ed. Kluwer Academic, New York, 2002.

U.S. PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY. USP 34. NF 29, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Aspects of Quality Assurance. **Who Drug Information.** v.18, n.2, 113-116, 2004.