

Filipa Andreia Ferraz Machado

Controlo de Impurezas nos Medicamentos de Uso Humano

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Filipa Andreia Ferraz Machado, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009021, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de Julho de 2014.

(Filipa Andreia Ferraz Machado)

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
ABSTRACT.....	3
INTRODUÇÃO	4
1. Controlo das impurezas em substâncias farmacopeicas.....	4
2. Controlo das impurezas em novas SA e PA	5
2.1. Impurezas em novas SA.....	6
2.2. Impurezas em novos PA.....	7
2.3. Procedimentos analíticos.....	7
2.4. Indicação do teor de impurezas e produtos de degradação.....	8
2.5. Listagem das impurezas e produtos de degradação nas especificações	9
2.6. Qualificação de impurezas e produtos de degradação.....	10
3. Solventes residuais	12
3.1. Classificação dos solventes residuais.....	12
3.2. Procedimentos analíticos.....	13
3.3. Nível de indicação para solventes residuais.....	13
3.4. Limites para solventes residuais, de acordo com a classe.....	14
4. Impurezas Genotóxicas.....	14
4.1. Base Toxicológica.....	15
4.2. Classificação das impurezas genotóxicas	16
4.3. Avaliação Farmacêutica.....	16
4.4. Avaliação Toxicológica.....	17
4.5. Aplicação de um Limite de Interesse Toxicológico.....	17
5. Resíduos metálicos: Catalisadores ou reagentes metálicos.....	18
5.1. Classificação de resíduos metálicos.....	19
5.2. Limites de exposição para resíduos metálicos	20
5.3. Cálculo das concentrações limite para resíduos metálicos.....	20
5.4. Procedimentos analíticos.....	20
5.5. Resultados dos lotes, frequência dos testes e eliminação de um teste das especificações.....	21
5.6. Listagem de resíduos metálicos nas especificações.....	21
6. Antibióticos.....	22
6.1. Perfil de impurezas e limites para antibióticos	23
6.2. Especificações para novos PA (antibióticos).....	24
6.3. Procedimentos analíticos.....	24
CONCLUSÃO.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	26
ANEXOS.....	29

ABREVIATURAS

ADI - *Acceptable daily intake*

ADN - *Ácido Desoxirribonucleico*

AIM - *Autorização de Introdução no Mercado*

ALARP - *As low as reasonably practicable*

CEP - *Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia*

CHMP - *Committee on Herbal Medicinal Products*, agora **CPMP** - *Committee for Proprietary Medicinal Products*.

EDQM - *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*

EM - *Estado-Membro*

EMA - *European Medicines Agency*

GMP - *Good distribution practices*

GMP - *Good manufacturing practices*

HPLC - *High Performance/ Pressure Liquide Chromatography*

ICH - *International Conference on Harmonisation*

LOD - *Limit of detection*

LOEL - *Lowest Observed Effect Level*

LOQ - *Limit of quantification*

NOEL - *No Observed Effect Level*

PA - *Produto(s) acabado(s)*

PDE - *Permitted Daily Exposure*

QWP - *Quality Working Party*

SA - *Substância(s) Ativa(s)*

TD50 - *Median toxic dose*

TTC - *Threshold of Toxicological Concern*

RESUMO

A presença de impurezas pode afetar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Assim, o controlo destas é atualmente um tópico de grande importância para a indústria farmacêutica.

Nesse âmbito, o CPMP em conjunto com as autoridades regulamentares dos EM da UE criaram algumas *guidelines* de forma a auxiliar os requerentes a preparar os pedidos de AIM de medicamentos de uso humano e promovendo a harmonização da interpretação e aplicação desses requisitos de modo a ser assegurada a qualidade dos medicamentos. Estas *guidelines* são ainda complementares às monografias e capítulos da Farmacopeia Europeia. Nalguns casos, essas surgem ainda da harmonização entre a Europa, Japão e EUA por meio ICH.

ABSTRACT

As it is well known the presence of impurities on a pharmaceutical product may affect its quality, efficacy and safety. According to this the control of such impurities becomes a critical aspect for the pharmaceutical industry.

The CPMP, in consultation with regulatory authorities in the European Union Member States created guidelines in order to help applicants prepare marketing-authorisation applications for human use pharmaceuticals. These guidelines promote the harmonization how these requirements should be interpreted and applied in order to ensure the quality of pharmaceuticals. Such guidelines are complementary with the European Pharmacopoeia's monographs and chapters. Some of these guidelines arise from the harmonization between Europe, Japan and USA by the ICH.

INTRODUÇÃO

Uma impureza é definida como qualquer componente da SA que não seja a entidade química definida como SA ou qualquer componente do PA que não seja a entidade química definida como PA^{1,2}. Por outras palavras, definem-se como substâncias químicas indesejáveis que permanecem na SA, que se desenvolvem durante a formulação do PA ou que resultam do envelhecimento da SA ou PA³. Assim, para estes deve ser descrito um perfil de impurezas, isto é, a descrição de todas as impurezas identificadas e não identificadas em resultado da utilização de procedimentos analíticos seletivos que permitam detetar, elucidar a estrutura e determinar quantitativamente as impurezas orgânicas e inorgânicas, bem como os solventes residuais da SA ou PA^{1,2,4}.

A longo das últimas décadas tem sido dada uma relevância crescente à qualidade dos medicamentos que entram no mercado. Assim, as indústrias foram conduzidas a realizar controlos de qualidade mais rigorosos desde o desenvolvimento das SA à formulação do PA, tendo em vista a deteção de potenciais fontes destas impurezas e o desenvolvimento da sua monitorização através da utilização de métodos analíticos de acordo com o conhecimento científico atual^{4,5}.

Uma vez que as impurezas precisam ser monitorizadas para garantir a qualidade dos medicamentos, os seus limites devem então estar de acordo com os estabelecidos nas *guidelines* adotadas pelo CPMP.

I. Controlo das impurezas em substâncias farmacopeicas

De forma a facilitar a aplicação das restantes *guidelines* e fazer a ligação com a Farmacopeia Europeia, foi criada a “*Guideline* para o controlo de impurezas em substâncias farmacopeicas: de acordo com a monografia geral da Farmacopeia Europeia “Substâncias de uso farmacêutico” e o capítulo geral “Controlo de impurezas em substâncias de uso farmacêutico”³.

A monografia geral “Substâncias para uso farmacêutico”, apresentada como a base de muitas outras monografias mais específicas, dita que substâncias para uso farmacêutico sejam fabricadas por procedimentos que garantam uma qualidade consistente e que cumpram os requisitos da monografia individual ou especificações aprovadas para a substância. Com esse fim, foi adicionado um capítulo geral sobre “Controlo de impurezas nas substâncias de uso farmacêutico” o qual determina como devem ser testadas as impurezas nas substâncias

farmacopeias de forma a que estas sejam incluídas nas monografias. Este também explica como os limites das impurezas descritos nas monografias específicas devem ser interpretados. Com base neste capítulo, a ICH criou a *guideline* Q3A, a primeira sobre o controlo de impurezas, descrevendo conceitos gerais e os limites para a sua identificação e qualificação em novas SA^{6,7,8}.

Apesar do monografia geral e o capítulo geral serem mandatórios no que diz respeito às especificações das SA, ainda existem “velhas monografias” que não cumprem o declaração de transparência ou que apresentam métodos de análise das impurezas pouco adequados. Para além disso, com a crescente globalização cada vez existem mais fontes para a mesma SA, não conseguindo sempre as monografias cobrir todas as fontes. Nesses casos é necessário recorrer-se aos melhores métodos analíticos para detetar os diferentes perfis de impurezas, nem sempre sendo os métodos farmacopeicos os mais adequados. Por todas estas razões, a Comissão da Farmacopeia Europeia decidiu adotar a ICH Q3A⁶.

Sendo fulcral que as monografias estejam de acordo com o conhecimento científico atual, as “velhas” monografias devem então ser revistas. Para tal, o EDQM/Farmacopeia Europeia deve continuar com o seu programa de revisão, podendo as autoridades auxiliar na identificação das SA prioritárias e/ou o QWP identificar SA para as quais a revisão da “velha monografia” não é considerada necessária. O CEP apenas deve ser concedido a monografias que estejam de acordo com a monografia e capítulos gerais da Farmacopeia Europeia. Assim, sempre que for pedido um CEP para uma “velha monografia”, ou durante a sua renovação, a revisão da monografia deve ser iniciada⁶.

Em relação às autoridades competentes, sempre que surgir um pedido de AIM para um medicamento contendo uma substância farmacopeica, o EM de referência deve verificar a qual monografia é feita a referência e se essa monografia está de acordo a monografia e capítulo gerais da Farmacopeia Europeia. Sempre que uma nova monografia é proposta por um requerente e aceite pela autoridade competente, a Farmacopeia Europeia deve ser informada de forma a iniciar uma revisão dessa monografia. Estas orientações aplicam-se apenas a novos pedidos, extensões de linha ou outras alterações e não precisam ser aplicadas a produtos já comercializados⁶.

2. Controlo das impurezas em novas SA e PA

De forma geral, as *guidelines* ICH relativas ao controlo de impurezas não se aplicam a novas SA ou novos PA cujo desenvolvimento ainda se encontre na fase de pesquisa clínica, origem biológica/biotecnológica, péptidos, oligonucleótidos, produtos radiofarmacêuticos,

produtos de fermentação ou produtos semissintéticos derivados destes, produtos à base de plantas ou crude. Alguns destes são abordados em *guidelines* específicas^{1,2}.

Para além disso, são excluídos das especificações dos novos PA: contaminantes externos, formas polimórficas e impurezas enantioméricas².

2.1. Impurezas em novas SA

As orientações relativamente ao conteúdo e qualificação de impurezas para pedidos de registo de novas SA, produzidas por síntese química e sem registo prévio em nenhuma região ou EM, são dadas pela ICH Q3A (R2) - “Normas orientadoras no controlo de impurezas: Impurezas em novas SA”. Estas impurezas podem ser abordadas sobre o ponto de vista: químico - remetendo para a sua indicação, identificação, listagem nas especificações e discussão dos procedimentos analíticos; ou da segurança - remetendo para a sua qualificação¹.

As impurezas classificam-se em impurezas orgânicas, inorgânicas ou solventes residuais¹.

A) Impurezas Orgânicas: Podem surgir durante o fabrico e/ou armazenamento da nova SA. Incluem matérias-base, produtos relacionados, produtos intermédios e de degradação, reagentes, ligandos e catalisadores¹.

O requerente da AIM deve descrever as impurezas tanto presentes como as mais suscetíveis a aparecer durante a síntese, purificação e armazenamento da nova SA, de acordo com o conhecimento científico atual sobre o processo de síntese e as condições envolventes (tais como as relacionadas com as matérias-primas ou possíveis produtos de degradação). Para tal devem ser sumariados os estudos laboratoriais realizados nos lotes de desenvolvimento, lotes produzidos pelo processo comercial proposto e lotes de testes em stress acelerado¹.

Impurezas orgânicas podem ser identificadas ou não identificadas. Sempre que uma impureza se encontre presente, num lote produzido pelo processo comercial proposto, numa concentração superior ao limite de identificação, deve ser identificada. Se tal não for possível deve ser demonstrado o esforço feito para a sua identificação. O mesmo se aplica aos produtos de degradação observados nos estudos de estabilidade nas condições recomendadas de armazenamento. Se forem realizadas tentativas de identificar impurezas que se encontrem abaixo do limite de identificação, os resultados devem ser incluídos¹.

Para impurezas mais potentes, que produzam efeitos tóxicos e farmacológicos mesmo a níveis não superiores ao limite de identificação, devem ser desenvolvidos métodos analíticos que as permitam caracterizar¹.

B) Impurezas Inorgânicas: Impurezas inorgânicas podem resultar do processo do fabrico e incluem reagentes, ligandos e catalisadores, metais pesados e outros metais residuais, sais inorgânicos e outros materiais (tais como auxiliares da filtração e carvão ativado). A utilização destas deve ser tida em conta durante o desenvolvimento de modo a minimizar a sua presença na nova SA¹.

São normalmente conhecidas e identificadas. Podem ser detetadas e quantificadas através de procedimentos farmacopeicos ou outros que se adequem. Os critérios de aceitação destas devem ser baseados em padrões farmacopeicos ou dados de segurança conhecidos¹.

C) Solventes Residuais: Classificam-se como solventes residuais líquidos orgânicos voláteis usados como veículos para a preparação de soluções ou suspensões na síntese de uma nova SA, excipientes ou PA. O controlo destes é feito de acordo com uma *guideline* específica, a ICH Q3C¹.

2.2. Impurezas em novos PA

Em complemento à ICH Q3A surge a ICH Q3B - “Normas orientadoras para impurezas em novos produtos acabados”. Esta fornece as orientações para pedidos de registo, relativamente ao conteúdo e qualificação de impurezas em novos PA, produzidos a partir de novas SA².

Esta *guideline* dirige-se apenas a impurezas no novo PA classificadas como produtos de degradação da SA ou impurezas com origem nos excipientes do novo PA ou extraídas/lixiviadas do sistema de acondicionamento primário. Para mais fácil abordagem, nas *guidelines* ICH, este tipo de impurezas são classificadas globalmente como “produtos de degradação”².

Impurezas presentes na nova SA não precisam ser monitorizadas nem especificadas no novo PA, excepto se também forem produtos de degradação².

2.3. Procedimentos analíticos

O requerente deve incluir evidência documentada de que os procedimentos analíticos estão validados e são adequados para a detecção e quantificação de impurezas e produtos de degradação, de acordo com as *guidelines* ICH Q2^{1,2}. Os teste nas impurezas podem ser quantitativos ou consistir num ensaio-limite para a impureza na amostra. Embora apresentando características de validação diferentes, ambos devem ser precisos³.

Por vezes os critérios de aceitação e os procedimentos analíticos são escolhidos de acordo com hipóteses analíticas as quais devem ser também discutidas aquando do pedido

de registo. É crucial que o LOQ do procedimento analítico seja menor do que os limites de indicação. Diferenças nos procedimentos analíticos durante o desenvolvimento e no processo proposto para o fabrico à escala comercial devem ser discutidas no pedido de registo. Técnicas de mais baixa precisão só podem ser utilizadas se devidamente justificadas e validadas^{1,2}.

Em relação aos novos PA, os procedimentos analíticos devem demonstrar especificidade para produtos de degradação tanto especificados como não especificados. Para tal a sua validação deve incluir amostras armazenadas sobre condições de stress relevantes tais como luz, calor, humidade, ácido/base, hidrólise e oxidação².

Quando um procedimento analítico revela picos adicionais para além dos correspondentes aos produtos de degradação, esses picos devem ser identificados no cromatograma e a sua origem discutida aquando do processo de validação do método².

2.4. Indicação do teor de impurezas e produtos de degradação

Impurezas e produtos de degradação seguem os limites descritos no Anexo I para a sua indicação, identificação e qualificação.

Devem ser fornecidos pelo requerente os resultados analíticos de todos os lotes da nova SA e novo PA testados quer a nível clínico, de segurança ou de estabilidade, assim como dos lotes representativos do processo à escala comercial^{1,2}.

Cada resultado deve estar associado ao procedimento analítico utilizado para o determinar. Quando o procedimento analítico é mudado durante o desenvolvimento, aos resultados deve acrescentar-se o novo procedimento utilizado, com informação adicional da validação do novo método^{1,2}.

Resultados quantitativos devem ser apresentados numericamente. O uso de duas casas decimais no limite não reflete necessariamente a precisão do procedimento analítico. Abaixo de 1% os resultados devem ser apresentados com duas casas decimais. Valores superiores a 1% devem ser indicados apenas com uma casa decimal. E recomendada a elaboração de uma tabela para apresentação dos dados^{1,2}.

Impurezas e produtos de degradação devem ser identificados pelo seu número de código ou por um descritor adequado (como, por exemplo, o tempo de retenção em HPLC). Se proposto um limite superior para a impureza, esse deve ser justificado. Todas as impurezas/produtos de degradação com níveis superiores ao limite de identificação devem ser somadas de modo a ser indicado o total de impurezas/produtos de degradação^{1,2}.

O requerente deve garantir que o perfil de impurezas completo de um lote individual esteja disponível, se pedido. Essa informação deve estar na forma de tabela, com cada lote associado aos testes clínicos e de segurança nos quais tenha sido utilizado^{1,2}.

Devem ser apresentados os cromatogramas correspondentes aos lotes representativos dos estudos de validação analítica demonstrando a capacidade de separação e deteção das impurezas. A estes podem estar associados outros tipos de testes rotineiros para o controlo das impurezas. Para o controlo dos produtos de degradação de PA devem ainda ser apresentados os cromatogramas dos lotes representativos com os picos identificados (ou identificação equivalente se outro procedimento analítico for utilizado), incluído a validação dos métodos analíticos usados nos estudos de estabilidade a longo-prazo e de envelhecimento acelerado^{1,2}.

Cada lote deve ter descrito a sua identificação e tamanho, a data de fabrico, local de fabrico, o processo de fabrico, o conteúdo de impurezas/produtos de degradação individual e total, o uso dos lotes (em testes de segurança e clínicos) e a referência ao procedimento analítico utilizado^{1,2}. Para os novos lotes de PA deve ainda ser descrito o número do lote de SA utilizado e as condições de armazenamento para os estudos de estabilidade².

2.5. Listagem das impurezas e produtos de degradação nas especificações

As especificações de uma nova SA devem incluir uma lista de impurezas¹.

Quanto às especificações de um novo PA, estas devem incluir uma lista produtos de degradação suscetíveis de aparecerem durante o fabrico do produto e segundo as condições de armazenamento recomendadas².

Estudos de estabilidade, estudos de desenvolvimento químico e os testes de rotina aos lotes podem ser utilizados para prever as impurezas que podem ocorrer no produto comercial¹. Os estudos de estabilidade, conhecimento das vias de degradação, estudos de desenvolvimento do produto e os estudos laboratoriais devem ser utilizados para caracterizar o perfil de degradação². Quando individualmente incluídos nas especificações com um critério de aceitação específico denominam-se como “impurezas especificadas” ou “produtos de degradação especificados”, conforme o caso. Estes podem ser identificados ou não identificados^{1,2}.

Para impurezas/produtos de degradação conhecidos como sendo extraordinariamente potentes ou como produzindo efeitos tóxicos ou farmacológicos inesperados, o LOQ/LOD dos procedimentos analíticos deve ser compatível com o nível em que esses devem ser controlados. Para impurezas ou produtos de degradação não identificados, os procedimentos utilizados e as premissas feitas para estabelecer o seu nível devem ser

claramente indicadas. Impurezas/produtos de degradação especificados e não identificados devem ser referidos por um rótulo analítico qualitativo descritivo adequado. Deve ser incluído um critério de aceitação geral não superior ao limite de identificação para qualquer impureza/produto de degradação não especificado e um critério de aceitação para o total de impurezas/produtos de degradação. Os critérios de aceitação não devem ser superiores ao nível justificável pelos dados de segurança, e devem ser consistentes com o alcançável pelo processo de fabrico e capacidade analítica^{1,2}.

Para um determinado produto de degradação, o seu critério de aceitação deve ser fixado tendo em conta o seu critério de aceitação na SA (se aplicável), o seu nível qualificado, o seu aumento durante os estudos de estabilidade, o prazo de validade proposto e condições de armazenamento recomendadas para o novo PA. Além disso, cada um dos critérios de aceitação deve ser definido como não sendo maior que o nível qualificado do produto de degradação em questão².

Deve ser tida em conta a produção normal, a variação analítica e as características de estabilidade da nova SA/novo PA. Embora variações normais durante o fabrico sejam esperadas, variações significativas nos níveis de impurezas/produtos de degradação de lote para lote podem indicar que o processo de fabrico não está adequadamente controlado e validado².

Em resumo, as especificações devem incluir, quando aplicável:

- Impurezas orgânicas: Cada impureza ou produto de degradação especificados identificados, especificados não identificados, não especificados com um critério de aceitação não superior (\leq) ao limite de identificação e total de impurezas ou produtos de degradação;
- Impurezas inorgânicas;
- Solventes residuais^{1,2}.

2.6. Qualificação de impurezas e produtos de degradação

Qualificação é o processo de aquisição e avaliação de dados que estabelecem a segurança biológica de uma impureza individual ou de um determinado perfil de impurezas/produtos de degradação ao nível especificado. O requerente deve fornecer uma justificação para o estabelecimento de critérios de aceitação de impurezas/produtos de degradação o que inclui considerações de segurança. O nível de qualquer impureza/produto de degradação presente numa nova SA ou PA que tenha sido adequadamente testado em estudos de segurança e/ou clínicos é considerado qualificado. Essa informação deve ser incluída nas especificações. As impurezas/produtos de degradação que sejam também metabolitos significativos presentes nos estudos em seres humanos/animais são geralmente

considerados qualificados. A existência de um nível mais elevado de uma impureza qualificada numa nova SA ou PA, conforme o caso, também pode ser justificado com base na análise da quantidade real de impurezas ou produtos de degradação administrados em anteriores estudos de segurança relevantes^{1,2}. Para o novo PA também pode ser tido em conta o aumento da quantidade de produtos de degradação e outros factores de segurança, se considerado apropriado².

Limites de qualificação mais altos ou mais baixos podem ser apropriados para algumas SA/PA com base na fundamentação científica e nível de preocupação, incluindo os efeitos da classe a que pertence e experiência clínica. Por exemplo, a qualificação pode ser especialmente importante quando existe evidência de que tais impurezas/produtos de degradação nessas SA/PA ou classes terapêuticas têm sido associadas com reacções adversas nos doentes. Nestes casos, um limite de qualificação inferior pode ser apropriado. Por outro lado, um limite de qualificação mais elevada pode ser apropriado para as SA/PA quando o nível de preocupação com a segurança é menor do que o habitual com base em considerações semelhantes (por exemplo, tipo de doentes, efeitos de classe do fármaco, considerações clínicas). As propostas de limites de alternativas devem ser consideradas caso-a-caso^{1,2}.

Nalguns casos, diminuir o nível de impureza para que não seja superior ao limite pode ser mais simples do que o fornecimento de dados de segurança. Se se optar pela segunda hipótese, dados adequados para qualificar uma impureza podem já estar disponíveis na literatura científica. Se não for o caso, testes de segurança adicionais devem ser considerados. A determinação dos estudos considerados adequados para qualificar uma impureza irá depender de uma série de factores, incluindo a população de doentes, a dose diária, e a via e duração da administração do medicamento^{1,2}.

Embora as *guidelines* ICH Q3 não se destinem a ser aplicadas durante a fase de desenvolvimento clínico, nas fases posteriores do desenvolvimento os limites destas podem ser úteis na avaliação de novas impurezas e/ou produtos de degradação observados nos lotes preparados pelo processo comercial proposto. Qualquer nova impureza ou produto de degradação observados nas fases posteriores de desenvolvimento devem ser identificados se o seu nível for maior que o limite de identificação. Da mesma forma, a qualificação da impureza deve ser considerada se o seu nível for superior ao limite de qualificação. Estudos de avaliação da segurança com o intuito de qualificar uma impureza/produto de degradação devem comparar a nova SA/novo PA contendo uma quantidade representativa da nova impureza/ novo produto de degradação com material previamente qualificado. Estudos de avaliação de segurança, utilizando uma amostra com a impureza ou produto de degradação

isolados também podem ser considerados^{1,2}.

3. Solventes residuais

A seleção do solvente é por vezes crítica para o processo de síntese pois pode ajudar a melhorar o rendimento ou determinar características tais como a forma cristalina, a pureza e solubilidade¹⁰.

De forma a promover o uso de solventes menos tóxicos e determinar níveis toxicologicamente aceitáveis para os solventes residuais, surge a ICH Q3C - "Impurezas: *guideline* para solventes residuais". Esta surge como complemento às *guidelines* ICH Q3A e Q3B e aplica-se a todas as formas farmacêuticas e vias de administração. Não se aplica a PA atualmente no mercado. Também não se aplica a solventes deliberadamente usados como excipientes nem a solvatos. No entanto, mesmo nesses casos, o seu teor deve ser avaliado e justificado¹⁰.

É apenas necessário testar solventes que tenham sido usados ou produzidos durante fabrico ou purificação de SA, excipientes ou PA. Se for utilizado um solvente durante o fabrico do PA, este deve ser sempre testado. Caso contrário, o fabricante pode optar entre testar o PA ou utilizar um método cumulativo a partir dos níveis de solventes nos ingredientes usados no fabrico do PA. Se do cálculo resultar um nível igual ou inferior ao estabelecido, então o PA não precisa de ser testado. Se tal não se verificar, o PA deve ser testado a fim de determinar se o processo de formulação reduziu o nível dos solventes relevantes para quantidades aceitáveis¹⁰.

Tendo em conta que os solventes não são completamente removidos pelas técnicas normais de fabrico, devem ser realizados todos os esforços para que estes sejam eliminados tanto quanto possível. Os seus níveis não devem ser superiores aos suportados pelos dados de segurança existentes. Níveis mais elevados podem ser aceites nalgumas situações como o uso a curto prazo (30 dias ou menos) ou aplicação tópica. Estes devem ser justificados com base numa análise caso-a-caso¹⁰.

3.1. Classificação dos solventes residuais

De forma a evitar confusões, como a existência de diferentes ADI's para a mesma substância, a ICH Q3C apresenta um novo termo, "exposição diária permitida" (PDE) para definir a ingestão farmacologicamente aceitável¹⁰. Este foi estabelecido com base em dados de toxicidade, publicados na *Pharmeuropa*. Vol.9, No.1, Suplemento, Abril 1997. Calcula-se então:

$$\text{PDE (mg/dia)} = [(\text{NOEL ou LOEL(mg/kg)} \times \text{ajuste de peso (50kg)}) / \text{fatores de segurança}]^{11}$$

De acordo com a avaliação quanto ao seu possível risco para a saúde humana os solventes podem ser classificados como:

- Solventes classe 1: solventes a serem evitados. Conhecidos cancerígenos humanos, fortemente suscetíveis de serem cancerígenos humanos e perigos ambientais¹⁰.
- Solventes classe 2: solventes a serem limitados. Não cancerígenos em animais e não possíveis agentes causadores de outra tipo de toxicidade irreversível, como neurotoxicidade ou teratogenicidade. Podem ser solventes suspeitos de outras toxicidades significativas, mas reversíveis¹⁰.
- Solventes classe 3: solventes com baixo potencial tóxico. Solventes com baixo potencial tóxico para o homem; não é necessário nenhum limite de exposição baseado em questões de saúde. Têm PDE's por dia de 50mg ou mais¹⁰.

Contudo, mesmo dentro da mesma classe as especificações a aplicar podem ser diferentes¹².

3.2. Procedimentos analíticos

Os solventes residuais são tipicamente determinados utilizando técnicas cromatográficas, como por exemplo, a cromatografia gasosa.¹⁰

Para determinar os níveis de solventes residuais, deve ser utilizado, se possível, um procedimento harmonizado, conforme descrito nas farmacopeias. Caso contrário, os fabricantes podem escolher o procedimento analítico validado mais adequado para um determinado pedido. Se só estiverem presentes solventes classe 3, podem ser utilizados métodos não específicos, tal como a perda por secagem¹⁰.

3.3. Nível de indicação para solventes residuais

Fabricantes devem fornecer informações sobre o conteúdo de solventes residuais nos excipientes, SA ou PA. Devem vir indicados os solventes “susceptíveis de estarem presentes”, isto é, aqueles que são utilizados no último passo do fabrico ou usados em etapas anteriores mas não completamente removidos pelos processos validados¹⁰. A informação deve vir apresentada sobre uma das seguintes formas:

- Somente é suscetível a presença de solventes classe 3. Perda por secagem inferior a 0,5 %¹⁰.

- Apenas é suscetível a presença dos solventes de classe 2: X , Y... Todos estão abaixo do limite segundo a Opção I. (“X , Y, ... “devem ser identificados) ¹⁰.

- Apenas é suscetível a presença dos solventes de classe 2: X , Y... e solventes classe 3. Solventes residuais classe 2 estão abaixo do limite segundo a Opção I e os classe 3 estão abaixo de 0,5 %¹⁰.

Se estiverem presentes solventes classe I estes devem ser identificados e quantificados. O mesmo se aplica para solventes classe 2 que estejam acima dos limites da Opção I e solventes classe 3 acima de 0,5% (ver Anexo 2) ¹⁰.

3.4. Limites para solventes residuais, de acordo com a classe

Os limites para os solventes residuais podem ser consultados no Anexo 2. ¹⁰ Estes encontram-se de acordo com os dados de segurança atuais, pelo que podem ser modificados se surgirem novas informações. Da mesma forma, a lista de solventes incluídos encontra-se de acordo com a informação atual. Deve ter-se em conta que outros solventes podem ser posteriormente adicionados¹⁰.

4. Impurezas Genotóxicas

Entende-se como impureza genotóxica aquela que apresenta resultados positivos em testes de genotoxicidade *in vivo* ou *in vitro*. Dentro destas têm especial destaque as substâncias reativas com o ADN, capazes de provocar danos diretos neste¹³.

As impurezas com potencial genotóxico são consideradas um caso particular pelo que as orientações relativas ao conteúdo e qualificação destas não são abordadas com suficiente detalhe pelas *guidelines* ICH Q3. Assim, de forma a avaliar mais especificamente este tipo de impurezas, e em complemento às anteriores, o CHMP criou a “*Guideline* para limites de impurezas genotóxicas”. Esta é também complementada pela *guidelines* ICH Q3C e 2S¹³.

No âmbito desta *guideline* estão novas SA, mas também novos pedidos de SA já existentes quando a avaliação da via de síntese, controlo do processo ou perfil de impurezas não garanta a inexistências de novas impurezas genotóxicas ou mais altos níveis das já determinadas, comparativamente com os produtos contendo a mesma SA, já previamente autorizados na UE. O mesmo se aplica a alterações, no que diz respeito à síntese, de produtos já comercializados. Esta não precisa ser aplicada retrospectivamente a produtos autorizados caso não exista uma causa específica de preocupação¹³.

Como indicado na ICH Q3A, impurezas presentes e suscetíveis a surgir durante a síntese, purificação e armazenamento da nova SA devem ser identificadas. De acordo com

dados de genotoxicidade existentes ou com alertas estruturais, impurezas potencialmente genotóxicas devem ser identificadas. Quando uma impureza com alerta estrutural é considerada como suscetível de aparecer, testes de genotoxicidade devem ser realizados. Tais testes devem preferencialmente ser feitos utilizando apenas a impureza isolada, embora também possam ser feitos na SA que contem a impureza a ser controlada¹³.

A avaliação da mutagenicidade é frequentemente feita através de um Teste de Mutação Genética Reversa Bacteriana, capaz de detetar alterações genéticas relevantes e a maioria dos genotóxicos em roedores ou carcinogéneos humanos¹⁴. A genotoxicidade deve também ser avaliada em células de mamíferos *in vitro* e/ou *in vivo*. Espécies que tenham apresentado genotoxicidade *in vitro* devem ser isoladas e depois testadas *in vivo* de modo a analisar a relevância do achado. Na ausência de tais dados, agentes genotóxicos *in vitro* são considerados como presumíveis carcinogéneos e mutagénicos *in vivo*¹³.

4.1. Base Toxicológica

Actualmente assume-se que compostos genotóxicos *in vivo* têm potencial para danificar o ADN a qualquer nível de exposição, podendo o dano conduzir ou contribuir para o desenvolvimento de um tumor. Assim, para genotóxicos cancerígenos é prudente assumir que qualquer nível de exposição acarreta risco. No entanto, apesar de não existir um limite discernível de ausência de risco, é cada vez mais reconhecida a existência de mecanismos que levam a um limiar para efeitos biologicamente significativos. Isto é válido em particular para os compostos que interagem com alvos não-ADN e também para potenciais agentes mutagénicos que são rapidamente purificados, antes de entrarem em contato com alvos críticos. A abordagem a esses compostos pode então basear-se na identificação de um nível para o qual não são observados efeitos (NOEL), em conjunto com o uso de fatores de segurança¹³.

Para os compostos que são capazes de reagir com a molécula de ADN, a extrapolação linear dos efeitos em estudos com doses elevadas para um nível muito baixo de exposição (humano) não pode ser justificada devido aos vários mecanismos de protecção que operam eficazmente para doses baixas. Dado isto, no presente, é extremamente difícil comprovar experimentalmente a existência de limite para a genotoxicidade de um dado mutagénico. Assim, na ausência de provas adequadas que apoiem existência de um limite para um composto genotóxico, tornando difícil definir uma dose segura, é necessária a adopção de um conceito correspondente um nível de exposição que acarrete um risco aceitável. Esse deve ter em consideração possíveis mecanismos de ação e a relação dose-resposta¹³.

4.2. Classificação das impurezas genotóxicas

A) Compostos genotóxicos com evidência (experimental) suficiente da existência de um mecanismo associado ao estabelecimento do limite:

Exemplos de mecanismos de genotoxicidade que se possa demonstrar que levam à determinação do limite através de relações não-lineares ou de dose-resposta. Exemplos disso incluem a interação com o fuso de divisão celular, a inibição da topoisomerase, a inibição da síntese de ADN, a sobrecarga dos mecanismos de defesa, a sobrecarga metabólica e perturbações fisiológicas¹³.

Para esta classe, níveis de exposição sem risco apreciável de genotoxicidade podem ser estabelecidos, de acordo com o procedimento descrito para os solventes classe 2 segundo a *guideline* ICH Q3C (ver Anexo 2).

B) Compostos genotóxicos sem evidência (experimental) suficiente da existência de um mecanismo associado ao estabelecimento do limite:

A avaliação da aceitabilidade de impurezas desta classe deve ser feita tanto de um ponto de vista farmacêutico como toxicológico. Em geral, a avaliação farmacêutica deve ser orientada por uma política de controlo seguindo a procura de níveis de acordo com o princípio ALARP, quando não possíveis de evitar¹³. Contudo, se uma impureza genotóxica se encontrar abaixo do TTC, não se considera necessário aplicar o princípio ALARP a menos que seja uma substância de especial preocupação¹⁵.

4.3. Avaliação Farmacêutica

Aquando de um pedido de AIM, devem ser justificadas as estratégias de formulação e produção propostas com base nas opções e tecnologias de formulação disponíveis. O requerente deverá destacar, dentro do processo de síntese, o perfil de impurezas da SA, todas as substâncias químicas utilizadas como reagentes, presentes como intermediárias ou produtos secundários conhecidos como genotóxicos e/ou cancerígenos. Alternativas possíveis que não originem resíduos genotóxicos no PA, devem ser usadas sempre que possível¹³.

Deve comprovar-se a inexistência de uma alternativa viável na via de síntese, formulação ou na escolha das matérias-base. Isto pode incluir casos em que a estrutura responsável pela genotoxicidade seja equivalente à necessária na síntese química. Se uma impureza genotóxica é considerada inevitável, esforços técnicos, tal como a purificação, devem ser realizados para reduzir o teor de resíduos genotóxicos no PA, de acordo com as necessidades de segurança ou princípio ALARP. Dados sobre a estabilidade química de intermediários reativos, reagentes e outros componentes devem ser incluídos nesta avaliação¹³.

A detecção e/ou quantificação destas impurezas deve ser feita de acordo com as técnicas analíticas mais atuais¹³.

4.4. Avaliação Toxicológica

A impossibilidade de definir um nível de exposição seguro para os agentes genotóxicos e a percepção de que a completa eliminação destes das SA é muitas vezes inatingível, requer a implementação de um conceito para um nível de risco aceitável, ou seja, uma estimativa de exposição diária humana abaixo da qual existe um risco insignificante para a saúde humana. Procedimentos para a derivação de níveis aceitáveis de risco são baseados na *guideline* ICH Q3C, mais propriamente nos limites para solventes Classe I. No entanto, esta abordagem requer a disponibilidade de dados adequados sobre estudos de carcinogenicidade a longo prazo. Na maioria dos casos de avaliação toxicológica das impurezas genotóxicas, apenas dados limitados de estudos *in vitro* estão disponíveis e as abordagens assim estabelecidas para determinar os níveis de ingestão aceitáveis não podem ser aplicadas. O cálculo através de "fatores de segurança" a partir de dados *in vitro* é considerado inadequado para a justificação de limites aceitáveis. Para além disso, resultados negativos de carcinogenicidade e genotoxicidade em testes com uma SA que contenha a impureza a níveis baixos não são garantia suficiente para o estabelecimento de limites aceitáveis para a impureza devido à falta de sensibilidade destes testes. Mesmo mutagêneos e cancerígenos potentes são propensos a permanecer escondidos quando testados como parte da SA, ou seja, a níveis de exposição muito baixos¹³.

4.5. Aplicação de um Limite de Interesse Toxicológico

Um limite de risco toxicológico (TTC) foi desenvolvido para definir um nível comum de exposição para qualquer produto químico não estudado que não represente um risco de carcinogenicidade ou outros efeitos tóxicos significativos. Este TTC foi estimado em 1,5µg/pessoa/dia¹³. Quando presentes mais de que uma impureza genotóxica, o valor TTC de 1,5µg/dia pode ser aplicado a cada impureza individualmente desde que elas não sejam estruturalmente relacionadas¹⁴.

Este nível de exposição diária prevê, para a maioria dos carcinogêneos, uma probabilidade máxima de vir a ter cancro menor que 1×10^{-6} em consequência de uma exposição contínua.⁷ Uma análise mais aprofundada de um subconjunto de agentes cancerígenos de alta potência levou à sugestão de um TTC dez vezes menor (ou seja, de 0,15 µg/dia), para produtos químicos com alertas estruturais. No entanto, mesmo para esses, a aplicação de um TTC de 1,5 µg/dia, correspondente a um risco de cancro de $1 \times$

10^{-5} , o qual pode ser justificado com base numa análise benefício/risco. Para além disso, o método de determinação do valor TTC admite várias suposições no sentido do "pior caso"¹³.

Alguns grupos estruturais, como as aflotoxinas, grupos N-nitroso e compostos azoxi, foram identificados como sendo de tão elevada potência que a sua ingestão mesmo abaixo do TTC estaria associada com uma alta probabilidade de risco carcinogénico significativo. Estes têm de ser excluídos da abordagem TTC, sendo que a avaliação de risco dos compostos membros desses grupos requer dados de toxicidade específicos¹³.

Um valor de TTC superior a $1,5 \mu\text{g}/\text{dia}$ pode ser aceite sob certas condições, por exemplo, a exposição a curto prazo, para o tratamento de uma condição de risco de vida, quando a esperança de vida é inferior a 5 anos, ou quando a impureza é uma substância conhecida e à qual a exposição humana será muito maior a partir de outras fontes (por exemplo alimentares). Impurezas genotóxicas que também sejam metabolitos significativos podem ser avaliadas com base na aceitabilidade dos metabolitos. Pode haver ainda razões para o desvio do valor TTC com base no perfil dos resultados nos testes de genotoxicidade¹³.

A concentração limite de uma impureza genotóxica numa SA é calculada a partir da TTC e da dose diária prevista para o doente, usando a equação:

$$\text{Concentração limite (ppm)} = \text{TTC } [\mu\text{g}/\text{dia}] / \text{dose (g/dia)}^{13}.$$

Sempre que existam dados de toxicidade adequados (como estudos a longo prazo) que possibilitem uma avaliação específica para um determinado agente cancerígeno, o conceito TTC não deve ser aplicado¹³.

5. Resíduos metálicos: Catalisadores ou reagentes metálicos.

Catalisadores metálicos e reagentes metálicos são definidos como substâncias químicas que são usadas para alterar a velocidade de reacções químicas ou que atuam sobre outras substâncias químicas em reacções químicas¹⁶.

De forma a recomendar limites máximos de concentração aceitável para os resíduos metálicos que estejam presentes nas substâncias farmacêuticas (ativas ou excipientes) ou PA, o CHMP criou a "Guideline para as especificações de limites para resíduos de catalisadores metálicos e reagentes metálicos". Esta deve ser lida em conjunto com as *guidelines* ICH Q3. Pretende garantir a segurança absoluta, sem nenhum risco associado¹⁶.

Segundo as orientações atuais, para produtos já comercializados, é dado um prazo limite de 5 anos para a implementação da *guideline*, sendo que, passado esse prazo, apenas produtos que contivessem substâncias farmacêuticas conformes poderiam estar no mercado. Contudo, a aplicação desta a produtos comercializados foi adiada até à finalização da *guideline* ICH Q3D – “*Guideline* para impurezas elemento”, à qual a atual *guideline* serve de molde. A ICH Q3D sugere uma abordagem por processos regulamentares regionais. Tendo em conta as limitações da atual *guideline*, a *guideline* Q3D será mais focalizada na avaliação do risco, englobará mais fontes de mais e determinará limites para mais elementos.^{17,18}

Fora do seu âmbito estão metais deliberadamente componentes da substância farmacêutica ou utilizadas como excipiente no produto acabado¹⁶.

Os resíduos metálicos podem ser provenientes de várias fontes. Dado que a fonte dos resíduos não é o fator determinante, é preciso ter em conta que a *guideline*, em princípio, também é aplicável a resíduos provenientes de outras fontes. A sua aplicação é apenas necessária em casos em que estes não sejam suficientemente limitados pelas GMP, GDP ou outras orientações¹⁶.

Uma vez que os resíduos metálicos não fornecem qualquer benefício terapêutico, os riscos devem ser compatíveis com o nível de benefício do medicamento. Assim, as especificações de uma substância farmacêutica ou PA podem necessitar de incluir um limite e método de análise validado para os resíduos metálicos¹⁶.

5.1. Classificação de resíduos metálicos

Resíduos metálicos devem ser avaliados quanto ao seu risco potencial para a saúde humana e colocados numa das três classes seguintes:

- Classe 1: Metais de significativa preocupação em termos de segurança. Este grupo inclui os metais que são conhecidos ou suspeitos de serem cancerígenos humanos, ou possíveis agentes causadores de outra toxicidade significativa¹⁶.
- Classe 2 : Metais de baixa preocupação de segurança. Este grupo inclui os metais com menor potencial tóxico para o homem. São geralmente bem tolerados até ao tipo de exposição normalmente encontrada com administração de medicamentos. Estes podem ser traços de metais necessários para fins nutricionais ou metais frequentemente presentes nos alimentos ou em suplementos nutricionais¹⁶.
- Classe 3 : Metais de preocupação mínima em termos de segurança. Este grupo inclui os materiais metálicos sem toxicidade significativa. O seu perfil de segurança está bem estabelecido. Estes são geralmente bem tolerados até doses muito superiores às tipicamente

encontradas após a administração de medicamentos. Normalmente são omnipresentes no meio ambiente ou nos reinos animal e vegetal¹⁶.

5.2. Limites de exposição para resíduos metálicos

Os limites para resíduos metálicos, definidos com base em dados de segurança, podem ser consultados no Anexo 3. Actualmente estão incluídos nesta análise 14 metais, sendo que para cada um foi estabelecido um PDE, segundo a definição da *guideline* ICH Q3C¹⁶.

Os metais que estão incluídos na classe I são subdivididos em três subclasses denominadas classe IA, IB e IC. Os limites de exposição da classe IA (platinóides) e IC dizem respeito a cada metal individualmente. Para os metais platinóides da classe IB, uma abordagem conservadora foi adotada uma vez que os dados de toxicidade atualmente disponíveis sobre estes são bastantes limitados, pelo que os limites de exposição para estes dizem respeito ao total dos metais listados nesta classe¹⁶.

5.3. Cálculo das concentrações limite para resíduos metálicos

Os métodos utilizados para os estabelecimento dos limites para compostos metálicos pode ser consultados no Anexo 3.

A via de administração pode influenciar a exposição real ao metal a que o corpo humano é sujeito. Assim, dado a menor biodisponibilidade oral de muitos metais, esta via apresenta diferentes limites da via parenteral. A via inalatória também apresenta limites específicos¹⁶.

5.4. Procedimentos analíticos

Na determinação de resíduos metálicos deve ser utilizado um método analítico adequado e validado. Deve ter-se em conta que os resíduos metálicos podem estar presentes sob uma forma que não a do elemento no catalisador ou reagente original. Se justificado, um método analítico mais geral que englobe um ou mais tipos de resíduos metálicos pode ser adoptado, desde que demonstrado que nenhum dos limites de exposição individual dos metais referidos será ultrapassado. Caso contrário, o teste deve ser específico para cada elemento¹⁶.

Um procedimento harmonizado, conforme descrito nas farmacopeias deve ser usado. Se tal não for possível, os fabricantes podem escolher o procedimento analítico validado mais adequado. Se apenas resíduos metálicos da classe 2 ou classe 3 estiverem presentes, pode ser utilizado um método não específico. Para os platinóides Classe IB, onde se aplica

um limite de grupo, considera-se que, devido a limitações técnicas, o limite inferior de detecção não pode ser inferior a 0,5 ppm para platinóides individuais¹⁶.

Testes gerais semi-quantitativos para determinação de limites com base na precipitação a pH 3,5 de sulfuretos metálicos coloridos não são adequados para determinar quantitativamente os níveis reais de um resíduo metálico numa substância farmacêutica. No entanto, podem ser, nalguns casos, adequados para testes de rotina, se ajustados (por exemplo, usando métodos de adição padrão) e adequadamente validados (incluindo a validação cruzada com um teste específico do elemento)¹⁶.

5.5. Resultados dos lotes, frequência dos testes e eliminação de um teste das especificações

Se os processos de síntese costumam ou são suspeitos de provocar resíduos metálicos, devem ser feitos ensaios específicos para o elemento de forma a determinar a quantidade real de tais resíduos, particularmente durante o desenvolvimento do processo de síntese¹³.

Se os processos de síntese ou fabrico já tiverem demonstrado ser capazes de remover um resíduo metálico potencial, os testes de rotina podem ser substituídos por testes não rotineiros. Um resíduo metálico pode ser considerado adequadamente removido se, em 6 lotes à escala piloto consecutivos ou três lotes à escala industrial consecutivos, for encontrado numa concentração inferior a 30% da concentração limite apropriada. Para metais classe 3 com a passagem para teste não-rotineiro, este pode ser excluído das especificações caso o fabricante do PA demonstre que a remoção adequada do resíduo metálico da substância farmacêutica ou do PA está assegurada. Para os restantes estes testes devem ser mantidos nas especificações¹⁶.

5.6. Listagem de resíduos metálicos nas especificações

Os fabricantes de medicamentos devem fornecer informações sobre o conteúdo de metais nas substâncias farmacêuticas. A informação deve vir apresentada sobre uma das seguintes formas:

- Somente é suscetível a presença de metais classe 3. Todos estão abaixo do limite segundo a Opção I para a exposição <oral> ou <parental> (aqui o requerente deve definir a aplicabilidade oral ou parental do produto)¹⁶.

- Apenas é suscetível a presença dos metais classe 2 X, Y... Todos estão abaixo do limite segundo a Opção I para a exposição <oral> ou <parental> (“X, Y, ...”deveriam ser identificados e deve ser definida a aplicabilidade oral ou parental do produto)¹⁶.

- É susceta presença do metal Z da classe I. O metal está presente numa concentração de zzz ppm que é inferior a <critério de aceitação> (Z deve ser identificado, deve ser indicada a concentração real encontrada e o critério de aceitação aplicado. Se o metal se encontrar abaixo do LOD ou LOQ do método analítico aplicado, o LOD e LOQ desse método devem ser apresentados)¹⁶.

6. Antibióticos

Os antibióticos que existem actualmente no mercado são produzidos por fermentação, fermentação seguida por um ou mais passos sintéticos (substâncias semi-sintéticas) ou por síntese química¹⁹.

O processo de fermentação envolve sistemas biológicos que são menos controláveis e mais complexos do que as reações químicas simples. O perfil de impurezas dos antibióticos produzidos por fermentação ou semi-síntese derivada da fermentação pode assim ser mais complexo e menos previsível comparativamente aos obtidos por síntese química. Desta forma, dada a não abrangência destes pela monografia geral “Substâncias de uso farmacêutico”, nem pelas *guidelines* ICH Q3, surgiu a necessidade da criação da “*Guideline* para estabelecimento de especificações para impurezas relacionadas em antibióticos”. Esta foi elaborada pelo CHMP e deve ser aplicada a novas SA ou novas fontes de SA existentes. Para outros aspectos, quando a orientação não é dada nesta *guideline* específica, é feita referência aos princípios descritos nas ICH Q3¹⁹.

Esta *guideline* não precisa ser aplicada retrospectivamente, no entanto deve ser interpretada como um estímulo ao estabelecimento de melhores práticas assim como à revisão das monografias da Farmacopeia Europeia¹⁹.

Resíduos do processo de fermentação, isto é, resíduos do microorganismo produtor, meios de cultura, substratos e precursores são orientados pela monografia da Farmacopeia Europeia “Os produtos de fermentação” e não são abrangidos pela *guideline* do CHMP. Substâncias semi-sintéticas não estão dentro do âmbito dessa monografia, no entanto as especificações da matéria-base devem ser justificadas com referência a essa, se necessário. Quanto menor for a via sintética após a fermentação e mais complexa a matéria-base fermentada, mais relevante se torna a monografia. Por conseguinte, deve ser feita uma descrição detalhada dos passos de fermentação, bem como outros aspectos abordados na monografia da Farmacopeia Europeia, e devem ser especialmente apresentados para antibióticos semi-sintéticos os passos de purificação, a não ser se justificados pela não complexidade da matéria-base fermentada e pelo número e/ou a natureza dos passos

sintéticos posteriores à fermentação, não sendo, por exemplo, a esterificação, eterificação e salificação dos produtos de fermentação consideradas como suficientes para a omissão¹⁹.

Para as SA fabricadas por semi-síntese, o perfil de impurezas da matéria-base fermentada deve ser avaliado criticamente e tida em conta sua contribuição para o perfil de impurezas da SA final¹⁹.

Para antibióticos produzidos por fermentação, a SA pode ser constituída por uma mistura de compostos relacionados. Em tais casos, pode ser difícil determinar se um composto é parte da SA ou se deve ser considerado uma impureza. A definição das substâncias que são componentes da SA deve ser baseada em estudos pré-clínicos e clínicos, a menos que a SA esteja descrita na Farmacopeia Europeia¹⁹.

Impurezas relacionadas observadas após a fermentação incluem subprodutos, produtos intermediários e produtos de degradação. Por semi-síntese as impurezas incluem a matéria-base fermentada e as impurezas relacionadas nessa matéria-base, os subprodutos de síntese (incluindo os derivados de impurezas nas matérias-base e intermediários de síntese) e os produtos de degradação¹⁹.

As especificações devem incluir quaisquer intermediários críticos. Impurezas que contribuam para o perfil de impurezas da SA devem ser especificadas. O requerente deve fornecer uma discussão sobre potenciais impurezas, como essas são removidas e quais aparecem na SA¹⁹.

Para qualificação de uma impureza ou de um determinado perfil de impurezas no nível especificado, existem várias possibilidades: testes não-clínicos, dados baseados em literatura; comparação com os níveis de impureza/perfil da fonte da SA /produtos aprovados na UE; ou provando que a impureza relevante é um metabolito importante da SA¹⁹.

De modo geral, considera-se preferível otimizar os passos de purificação tanto quanto possível, a fim de diminuir o nível de impureza abaixo do limite de qualificação, do que para fornecer dados de segurança adicionais¹⁹.

6.1. Perfil de impurezas e limites para antibióticos

O perfil de impurezas da SA em antibióticos deve ser caracterizado de acordo com a *guideline* ICH Q3A. Excepcionalmente, se se provar que na prática não é possível identificar uma impureza, devem ser apresentadas provas suficientes da sua estrutura de forma a mostrar que ela pode ser satisfatoriamente classificada como uma substância relacionada do composto original. Neste caso, deve ser especificada usando um marcador analítico apropriado¹⁹.

Caso não se prove que a impureza é estruturalmente relacionadas com o composto original, os limites a aplicar são dados pela *guideline* ICH Q3A. Caso se prove a relação, os limites para a impureza são estabelecidos de acordo com as orientações descritas no Anexo 3. Tendo em conta que os tratamentos são geralmente curtos, os limites de impurezas permitidos são, regra geral, maiores aos estabelecidos pela ICH Q3A¹⁹.

A classificação aplicada aos antibióticos para definição dos seus limites é feita, principalmente, de acordo com razões técnicas, Assim, as classes variam de acordo com o método de preparação (se são produzidos por fermentação ou fermentação seguida de um passo sintético).e pela sua composição (se o antibiótico é uma substância monocomponente ou se é um mistura de compostos da mesma família) ¹⁹.

6.2. Especificações para novos PA (antibióticos)

Os limites para os produtos de degradação encontram-se estabelecidos conforme o apresentado no Anexo 3.

Apenas devem ser definidas especificações para impurezas relacionadas que sejam produtos de degradação. Impurezas provenientes da SA não devem ser especificadas a menos que também sejam produtos de degradação. As informações sobre o perfil de impurezas podem ainda ser obtidas a partir da fonte da SA¹⁹.

Dentro da validade, as mesmas especificações devem ser aplicadas ao PA após qualquer abertura/reconstituição/diluição, a menos que seja justificado por dados de qualificação adequados. Devem ser fornecidos dados para o prazo de validade após reconstituição/diluição. Novos produtos de degradação não incluídos nas especificações do PA devem ser listados numa especificação para o produto reconstituído. Critérios de aceitação menos restritos para a identificação e qualificação podem ser definidos de acordo com os limites da ICH Q3B para doses baixas (Anexo I) ¹⁹.

6.3. Procedimentos analíticos

Ao analisar a SA final e o PA, um padrão externo deve ser usado sempre que possível para calcular índice massa/massa de forma a avaliar e excluir eventuais desequilíbrios de massa¹⁹.

A área normalizada pode (em vez de usar um padrão externo) ser aceite para determinadas SA constituídas por uma família de compostos. Esta pode também ser usada na análise de intermediários relevantes. Quando usada a área normalizada, a linearidade para a faixa pretendida deve ser demonstrada e deve ser dado um critério de desrespeito

claramente definido. Componentes relevantes e impurezas relacionadas devem dar respostas semelhantes no detetor. Caso contrário, fatores de correção devem ser usados¹⁹.

Ao realizar a qualificação de um perfil de impurezas por comparação com um produto aprovado, um procedimento analítico suficientemente específico deve ser usado. Para misturas complexas a técnica de separação (por exemplo HPLC), deve ser combinada com espectrometria de massa ou outras técnicas. Para os testes de rotina, podem ser utilizados procedimentos mais simples, se justificado¹⁹.

Para substâncias com cromóforos fracos, devem ser utilizados outros métodos de detecção que não a absorção de UV. Se existirem casos nos quais não seja possível indicar ou quantificar impurezas nos limites indicados, isso deve ser tido em conta na avaliação¹⁹.

CONCLUSÃO

A indicação, identificação e qualificação de impurezas é uma tarefa de extrema importância durante o fabrico de novas SA ou PA³. Essas fornecem informações relativamente à qualidade do medicamento.

Um perfil de impurezas deve dar o máximo possível de informações sobre as impurezas presentes numa nova SA ou num novo PA⁴. Dada a sua importância, os procedimentos analíticos para identificação e quantificação de impurezas assim como os campos relativos à sua qualificação têm evoluído bastante, pelo que as suas atualizações devem ser aproveitadas tendo em vista a monitorização dos medicamentos⁵.

As *guidelines* referentes aos limites para impurezas numa nova SA e/ou novo PA fornecem critérios de qualidade para os fabricantes⁴. Assim, é extremamente necessário que os requerentes de pedidos de AIM sigam as *guidelines* adotadas pelo CPMP, sendo necessário que justifiquem alterações a estas aquando da submissão do pedido. Por outro lado, têm importância no sentido que permitem a harmonização dos requerimentos relativos ao controlo das impurezas pela autoridades regulamentares²⁰.

Estas *guidelines* sofreram diversas atualizações nos últimos anos, o que penso que continuará a acontecer, verificando-se constantemente mais pontos para atualização e clarificação, de acordo com as restantes inovações científicas.

BIBLIOGRAFIA

1. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **Q3A (R2): Impurities in New Drug Substances**. CPMP/ICH: 2737/99, Outubro 2006. [Acedido a 18 de janeiro de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002675.pdf
2. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **Q3B(R2): Impurities in New Drug Products**. CPMP/ICH: 2738/99, Junho 2006. [Acedido a 18 de janeiro de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002676.pdf
3. RAO, N., KIRAN, M., PRASANTHI, N. - **Pharmaceutical Impurities: An Overview**. Indian J Pharm. Educ Res. Vol. 44, 3, (2010) p.
4. AYRE, A., VARPE, D., NAYAK, R., VASA, N. - **Impurity profiling of pharmaceuticals**. ARPB. Vol 1, 2, (2011), p. 76-90
5. CHARDE, M., KUMAR, J., WELANKIWAR, A., CHAKOLE, R. - **Recent approaches for impurity profiling of pharmaceuticals**. International Journal of Advances in Pharmaceutics, Vol. 2, 3, (2013)
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances: Compliance with the European Pharmacopoeia General Monograph “Substances for Pharmaceutical Use” and General Chapter “Control of Impurities in Substances for Pharmaceutical Use”**. CPMP/QWP:1529/04, Abril 2004. [Acedido a 2 de fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002924.pdf
7. EUROPEAN PHARMACOPOEIA - **Substances for pharmaceutical use**. 01/2005:2034, p. 586-587. [Acedido a 28 de abril de 2014]. Disponível na Internet: http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP501E/06_general_monographs/substances_for_pharmaceutical_use/2034e.pdf
8. EUROPEAN PHARMACOPOEIA - **Control of Impurities in Substances for Pharmaceutical Use**. 01/2005:51000, p. 559-561 [Acedido a 28 de abril de 2014]. Disponível na Internet:

http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/05_general_texts/5.10._control_of_impurities_in_substances_for_pharmaceutical_use/5.10.%20Control%20of%20impurities%20in%20substances%20for%20pharmaceutical%20use.pdf

9. **INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - Q2(RI) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.** ICH: Outubro 1994/Novembro 1996. [Acedido a 28 de abril de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_RI/Step4/Q2_RI__Guideline.pdf
10. **INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - Q3C (R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents.** EMA/CHMP/ICH: 82260/2006, agosto de 2011 [Acedido a 28 de janeiro de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/03/WC500104258.pdf
11. CONNELLY, J., HASEGAWA, R., MCARDLE, J., TUCKER, M. - **ICH Guideline - Residual Solvents.** Pharmeuropa: Vol.9, No.1, Suplemento, Abril 1997. P.1-4
12. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Annexes to Specifications for Class 1 and Class 2 Residual Solvents in Active Substances.** CPMP/QWP: 450/03 -Rev.1, Fevereiro 2013. [Acedido a 13 de fevereiro de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002979.pdf
13. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on the limits of genotoxic impurities.** EMEA/CHMP/QWP: 251344/2006 , junho de 2006. [Acedido a 28 de janeiro de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf
14. **INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - S2(RI) Guidance on Genotoxicity Testing and Data interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.** Novembro 2011 [Acedido a 28 de janeiro de 2014]. Disponível na Internet:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S2_RI/Step4/S2RI_Step4.pdf
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Questions and answers on the 'Guideline on the limits of genotoxic impurities.** EMA/CHMP/SWP: 431994/2007 Rev. 3, Setembro 2010 [Acedido a 28 de janeiro de 2014]. Disponível na Internet:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002907.pdf
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents**. EMEA/CHMP/SWP: 4446/2000, fevereiro 2008. [Acedido a 28 de janeiro de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf
 17. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/gener> [Acedido a 15 de janeiro de 2014].
 18. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **Q3D - Guideline on elemental impurities** (conforme apresentada): EMA/CHMP/ICH: 353369/2013, julho de 2013. [Acedido a 4 de julho de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/08/WC500147599.pdf
 19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Setting Specifications for Related Impurities in Antibiotics**. CHMP/CVMP/QWP: 199250/2009, julho 2012. [Acedido a 6 de fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129997.pdf
 20. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000081.jsp&mid=WC0b01ac0580027546 [Acedido a 10 de julho de 2014].

ANEXOS

ANEXO I - LIMITES PARA IMPUREZAS E PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

Tabela 1: Limites para impurezas em novas SA. Adaptada de (1).

Dose diária máxima	Limite de indicação	Limite de identificação	de	Limite de quantificação	de
≤ 2g/dia	0,05%	0,10% 1,0mg/dia ¹	ou	0,15% 1,0mg/dia ¹	ou
> 2g/dia	0,03%	0,05%		0,05%	

1. Conforme o menor valor.

Tabela 2: Limites para produtos de degradação em novos PA. Adaptada de (2).

Limites de indicação	
Dose Diária Máxima	Limite ¹
≤ 1g	0,1%
> 1g	0,05%
Limites de identificação	
Dose Diária Máxima	Limite ¹
< 1mg	1,0% ou 5µg/dia ²
1mg – 10mg	0,5% ou 20µg/dia ²
> 10mg – 2g	0,2% ou 2mg/dia ²
> 2g	0,10%
Limites de qualificação	
Dose Diária Máxima	Limite ¹
< 10mg	1,0% ou 50µg/dia ²
10mg – 100mg	0,5% ou 200µg/dia ²
> 100mg – 2g	0,2% ou 3mg/dia ²
> 2g	0,15%

1. Limites para os produtos de degradação são expressos na forma de percentagem da SA ou na forma de TDI do produto de degradação.

2. Conforme o menor valor.

ANEXO 2 - LIMITES PARA SOLVENTES RESIDUAIS

A lista de solventes aqui apresentada encontra-se de acordo com a informação científica atual. É preciso ter em conta que outros solventes podem ser, posteriormente, adicionados a esta¹⁰.

Da mesma forma, a classificação dos solventes e os limites aqui apresentados encontram-se de acordo com os dados de segurança atuais, pelo que podem ser modificados se surgirem novas informações¹⁰.

A) SOLVENTES CLASSE I

Solventes classe I não devem ser utilizados no fabrico de produtos farmacêuticos devido à sua toxicidade inaceitável ou ao seu efeito ambiental prejudicial. No entanto, se o seu uso for inevitável a fim de produzir um medicamento que corresponda a um avanço terapêutico significativo, então os seus níveis devem ser restringidos segundo os limites abaixo. Limites alternativos devem ser justificados¹⁰.

Tabela 3: Concentração limite e classificação de solventes classe I. Adaptada de (10).

Solvente	Concentração (ppm)	Limite	Classificação
Benzeno	2		Carcinogéneo
Tetracloroeto de carbono	4		Tóxico e perigo ambiental
1,2-dicloroetano	5		Tóxico
1,1-Dicloroetano	8		Tóxico
1,1,1-Tricloroetano	1500		Perigo ambiental

B) SOLVENTES CLASSE 2

Solventes classe 2 devem ser limitados nos produtos farmacêuticos devido à sua toxicidade inerente. As PDE's estabelecidas são dadas com a aproximação de 0,1mg/dia, e as concentrações são dadas aproximadas a 10ppm¹⁰.

Tabela 4: Concentrações limite e classificação de solventes classe 2. Adaptada de (10).

Solvente	PDE (mg/dia)	Concentração (ppm)	Limite
Acetonitrilo	4,1	410	
Clorobenzeno	3,6	360	
Clorofórmio	0,6	60	
Ciclohexano	38,8	3880	
1,2-Dicloroetano	18,7	1870	
Diclorometano	6,0	600	
1,2-Dimetoxietano	1,0	100	
N, N-Dimetilacetamida	10,9	1090	
N, N- Dimetilformamida	8,8	880	
1,4-Dioxano	3,8	380	
2-Etoxietanol	1,6	160	
Etilenoglicol	6,2	620	
Formamida	2,2	220	
Hexano	2,9	290	
Metanol	30,0	3000	
2-Metoxietanol	0,5	50	
Metilbutilcetona	0,5	50	
Metilciclohexano	11,8	1180	
N-metil-pirrolidona	5,3	530	
Nitrometano	0,5	50	
Piridina	2,0	200	
Sulfolano	1,6	160	
Tetraidrofurano	7,2	720	
Tetralina	1,0	100	
Tolueno	8,9	890	
1,1,2-Tricloroetano	0,8	80	
Xileno *	21,7	2170	

COMO SE ESTABELECEM ESTES LIMITES?

Podem ser utilizadas 2 opções.

Opção 1: Concentração (ppm) = $(1000 \times \text{PDE}(\text{mg/dia})) / \text{dose}(\text{g/dia})$ - Equação 1¹⁰.

As concentrações limite da Tabela 4 foram calculadas utilizando a Equação 1 e assumindo a dose diária de 10g¹⁰.

Estes limites são considerados aceitáveis para todas as SA, excipientes ou PA. Portanto, esta opção pode ser aplicada se a dose diária não for conhecida. Se a SA e todos os excipientes numa formulação satisfizerem os limites apresentados na Opção 1, então estes componentes podem ser utilizados em qualquer proporção. Não é necessário mais nenhum cálculo se a dose diária não exceder as 10g. Produtos que são administrados em doses superiores a 10g diárias devem ser considerados na Opção 2¹⁰.

Opção 2: Não é necessário que todos os componentes do PA cumpram os limites de acordo com a Opção 1. A PDE pode ser utilizada com a Dose Diária Máxima conhecida e a Equação 1 para determinar a concentração do solvente residual permitida no PA. Tais limites são considerados aceitáveis, desde que tenha sido demonstrado que o solvente residual foi reduzido a um mínimo prático. Os limites devem ser realistas em relação à precisão analítica, capacidade de fabrico e ter em conta a variação razoável no processo de fabrico. Para além disso, os limites devem refletir os padrões de fabrico contemporâneos.

A Opção 2 pode ser aplicada por adição das quantidades de um solvente residual presente em cada um dos componentes do PA. A soma das quantidades de solvente por dia deve ser menor do que o indicado pela PDE¹⁰.

C) SOLVENTES CLASSE 3

Solventes classe 3 são considerados menos tóxicos e de baixo risco para a saúde humana. Esta classe não inclui nenhum solvente perigoso para a saúde humana nos níveis normalmente aceites nos produtos farmacêuticos. No entanto, não existem estudos de toxicidade e carcinogenicidade a longo prazo para muitos deles. Dados disponíveis indicam que estes são menos tóxicos em estudos agudos ou de curto prazo e apresentam resultados negativos nos estudos de genotoxicidade. Considera-se que quantidades desses solventes iguais ou menores que 50 mg (correspondentes a 5000 ppm, ou 0,5%, segundo a Opção 1) são aceitáveis sem justificação. Quantidade maiores também podem ser aceites desde que sejam realistas em relação à capacidade de fabrico e GMP¹⁰.

Tabela 5: Listagem de solventes classe 3. Adaptada de (10).

Solventes classe 3	
Ácido acético	Heptano
Acetona	Acetato de Isobutilo
Anisol	Acetato de isopropilo
1-Butanol	Metil Acetato
2-Butanol	3-Metil-1-butanol
Acetato de butilo	Metiletilcetona
Éter metil-terc-butílico	Metilisobutilcetona
Cumeno	2-Metil-1-propanol
Dimetilsulfóxido	Pentano
Etanol	1-Pentanol
Acetato de etilo	1-Propanol
Éter de etilo	2-Propanol
Formato de etilo	Propil Acetato
Ácido fórmico	

D) SOLVENTES PARA OS QUAIS NÃO EXISTEM DADOS TOXICOLÓGICOS ADEQUADOS

Esta classe inclui solventes de possível interesse para os fabricantes de excipientes, SA e PA. No entanto, não foram encontrados dados toxicológicos adequados para fundamentar uma PDE, pelo que os fabricantes devem justificar níveis residuais destes solventes nos produtos farmacêuticos¹⁰.

Tabela 6: Listagem de solventes não classificados. Adaptada de (10).

Solventes sem dados toxicológicos	
1,1-dietoxipropano	Metilisopropilcetona
1,1-Dimetoximetano	Metiltetrahidrofurano
2,2-dimetoxipropano	Éter de petróleo
Isooctano	Ácido tricloroacético
Éter isopropílico	Ácido trifluoroacético

ANEXO 3 - LIMITES PARA RESÍDUOS METÁLICOS**Tabela 7:** Listagem e limites para resíduos metálicos, conforme a classe. Adaptado de (16).

Classificação	Exposição Oral		Exposição Parenteral		Exposição Inalatória
	PDE (µg/dia)	Concentração (ppm)	PDE (µg/dia)	Concentração (ppm)	PDE (ng/dia)
Classe 1A: Pt, Pd	100	10	10	1	Pt:70
Classe 1B: Ir, Rh, Ru, Os	100 ¹	10 ¹	10 ¹	1 ¹	
Classe 1C: Mo, Ni, Cr, V	250	25	25	2,5	Ni:100 Cr(VI):10
Classe 2: Cu, Mn	2500	250	250	25	
Classe 3: Fe, Zn	13000	1300	130	130	

¹.Limite para a subclasse, ou seja, o total dos metais desta classe não deve exceder o limite indicado.

COMO SE ESTABELECEM AS CONCENTRAÇÕES LIMITE PARA RESÍDUOS METÁLICOS?

Os seguintes premissas e/ou valores-padrão foram usados durante o estabelecimento dos limites de concentração:

- Peso corporal de um adulto de 50 kg;
- Volume inspiratório de um adulto: 20 m³ por dia (24 h);
- Exposição inalatória ocupacional (local de trabalho): 8 h por dia (24 h) ¹⁶.

Se o processo de síntese de uma substância farmacêutica leva ou é propenso a levar à presença de resíduos metálicos devido ao uso de um catalisador ou de um reagente metálico, deve ser ajustado um limite de concentração e um teste validado para os resíduos de cada metal específico. Todos os limites de concentração devem ser realistas em relação à precisão analítica, capacidade de produção, e variação razoável no processo de fabrico. Uma vez que o uso de catalisadores ou reagentes metálicos durante a síntese é restrita a reações químicas definidas, a limitação dos seus resíduos das próprias substâncias farmacêuticas será normalmente suficiente. Um limite para um resíduo metálico na substância farmacêutica pode, contudo, ser substituído por um limite para o resíduo metálico no PA, tal como descrito abaixo ¹⁶.

A) Produtos farmacêuticos aplicados por via oral, parentérica ou por inalação:

Estão disponíveis duas opções para configurar um limite para um resíduo de metálico¹⁶.

Opção 1: Para cada metal, o limite de concentração deve ser expresso em partes por milhão (ppm). Os limites de concentração na Tabela 7 foram calculados utilizando a equação (I) abaixo, assumindo uma dose diária de 10 g de PA¹⁶.

$$(I) \text{ Concentração (ppm)} = \text{PDE } (\mu\text{g / dia}) / \text{dose diária (g/dia)}$$

Se todas as substâncias farmacêuticas num produto farmacêutico satisfizerem o limite de concentração da Opção 1 para todos os metais suscetivelmente presentes, então, todas essas substâncias podem ser utilizadas em qualquer proporção no PA, desde que a dose diária desse não exceda 10 g por dia. Quando a dose diária é maior do que 10 g por dia, a Opção 2 deverá ser aplicada¹⁶.

Opção 2a: A PDE, como indicada na Tabela 7 pode ser usada em conjunto com a dose diária efetiva de uma substância farmacêutica no PA para calcular a concentração máxima de resíduos metálicos presente na substância farmacêutica¹⁶.

Opção 2b: A PDE também pode ser utilizada com a dose diária máxima conhecida do PA para determinar a concentração de um resíduo metálico proveniente de qualquer das substâncias farmacêuticas do PA. Esta abordagem é considerada aceitável, desde que tenha sido demonstrado a redução dos resíduos metálicos para o mínimo praticável em cada substância. Segundo esta, os níveis máximos de um metal em certas substâncias podem ser superiores aos limites da Opção 1 ou Opção 2a, mas isso deve ser compensado reduzindo os níveis máximos nas outras substâncias¹⁶.

B) Produtos farmacêuticos aplicados por outras vias de administração:

Os limites de concentração devem ser definidos tendo em consideração a via de administração¹⁶.

Sem a devida justificação, os limites parenterais devem ser usados para as substâncias farmacêuticas que são administradas por outras vias de administração, incluindo a inalação. Limites orais podem ser aplicados se a absorção por outras vias de administração não ultrapassar a absorção após a administração oral, como por exemplo, para a administração cutânea¹⁶.

Sais de platina têm demonstrado potencial alergénico, sendo o ácido hexacloroplatínico o mais alergénico, o que justifica o limite específico para a exposição por inalação fixado em 70 ng/dia. Cromo VI e níquel, quando inalados, têm sido associados a carcinogenicidade,

limitando-se a sua exposição por inalação para 10 ng/dia no caso do Cromo VI e 100 ng/dia para o níquel¹⁶.

C) Produtos farmacêuticos utilizados a curta duração ou em situações de risco de vida

PDE's e limites de concentração mais elevados podem ser aceites em casos de uso a curto prazo (30 dias ou menos), se nem a Opção 1 nem a Opção 2 forem praticáveis. Por exemplo, isto pode ser aplicável a agentes de contraste, antídotos, ou para produtos para utilização em diagnóstico¹⁶.

Considerações específicas de risco-benefício, como em indicações em que este pode salvar a vida, também podem justificar o uso de limites mais altos. Justificações devem ser feitas caso-a-caso¹⁶.

ANEXO 4 - PERFIL DE IMPUREZAS E SEUS LIMITES PARA OS DIFERENTES TIPOS DE ANTIBIÓTICOS

I. Novas SA

I.1. SA fabricadas por semi-síntese

Substâncias semi-sintéticas são obtidas a partir de matérias-primas fermentadas por um processo que envolva pelo menos a clivagem e formação de ligações covalentes, e incluindo os passos de extração/purificação. São aplicados os limites da ICH Q3A para a indicação, identificação e qualificação das impurezas¹⁹.

Se a SA semi-sintética consistir numa família de compostos intimamente relacionados, pode ser necessário aplicar os limites descritos para substâncias produzidas por fermentação, família de compostos. Deve ser justificado¹⁹.

I.2. SA fabricadas por fermentação, apenas de um composto (mais fáceis de purificar)

Limite de indicação: 0,10%

Limite de identificação e qualificação: 0,15%¹⁹

I.3. SA fabricadas por fermentação, família de compostos

Limite de indicação: 0,10%

Limite de identificação: 0,15%

Limite de qualificação: 0,50% / 0,2%¹⁹

O limite de qualificação de 0,50% aplica-se a impurezas estruturalmente estreitamente relacionadas. O limite de qualificação de 0,2% aplica-se às outras impurezas relacionadas. A justificação para afirmar que uma impureza é estruturalmente estreitamente relacionada com o composto de origem, pelo menos, deve ser baseada em evidências, tais como HPLC/espectrometria de massa, ou na utilização de materiais de referência¹⁹.

I.4. Péptidos fabricados por fermentação/semi-síntese

Para antibióticos que são péptidos é aceitável considerar sem qualquer justificação os mesmos limites aplicados para peptídeos sintéticos, dados pela Farmacopeia Europeia na monografia geral “Substâncias para uso farmacêutico”. Esses limites não se aplicam a certos péptidos modificados contendo porções que não aminoácidos (por exemplo, glicopéptidos). Outros limites devem ser justificados¹⁹.

1.5. Casos especiais para perfis de impurezas muito complexos

No caso de um perfil de impurezas muito complexo ou quando duas impurezas são muito semelhantes, pode não ser tecnicamente viável obter uma separação de picos. Em tais casos, pode ser necessário estabelecer um limite para uma combinação de picos não resolvidos, o qual deve ser aplicado sempre que possível. Para a qualificação, deve ser tida em conta a composição dos lotes utilizados nos estudos toxicológicos¹⁹.

Excepcionalmente, para controlar perfis de impurezas muito complexos, quando a identificação de picos individuais é impossível, o requerente deve propor uma combinação de diferentes testes que em conjunto darão uma consistência razoável no que diz respeito às impurezas no lote. Se um requerente qualificar uma SA (vinda de um determinado fabricante) e precisar garantir a coerência com lotes futuros, em seguida, no mínimo deverá caracterizar os perfis de impureza por uma especificação descritiva com base num número suficiente de lotes fabricados¹⁹.

2. Novos PA

Tabela 8: Limites para produtos de degradação em novos antibióticos. Adaptado de (19).

*	Limite de indicação	Limite de identificação	de	Limite de qualificação	de
SA produzidas por semi-síntese	0,1%	0,2%		0,2%	
SA produzidas por fermentação, composto	0,15%	0,2%		0,2%	
SA produzidas por fermentação, família de compostos	0,15%	0,2%		0,5% ¹ / 0,2%	

I. Para impurezas estruturalmente estreitamente relacionadas.