

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE A HARMONIZAÇÃO DOS REQUISITOS  
TÉCNICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO

MANUAL TRIPARTITE HARMONIZADO DO ICH

# IMPUREZAS EM NOVAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS Q3A(R2)

Versão atual da *Fase 4*  
datada de 25 de outubro de 2006

*Este manual foi desenvolvido pelo Grupo de Trabalho apropriado de Peritos do ICH e foi objeto de consulta pelas partes reguladoras, de acordo com o Processo do ICH. Na fase 4 do Processo, recomenda-se que o texto final seja adotado pelos organismos reguladores da União Europeia, do Japão e dos EUA.*

**Q3A(R2)**  
**Histórico de documentos**

Primeira Codificação	Histórico	Data	Nova codificação <b>Novembro de 2005</b>
Q3	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 2</i> e divulgação para consulta pública.	15 de março de 1994	Q3A
Q3A	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Fase 4</i> e recomendação para adoção aos três órgãos reguladores do ICH.  Q3 foi renomeado Q3A.	30 de março de 1995	Q3A
Q3A(R)	Aprovação pelo Comitê Diretor da primeira Revisão da <i>Fase 2</i> e divulgação para consulta pública.	7 de outubro de 1999	Q3A(R1)
Q3A(R)	Aprovação pelo Comitê Diretor da primeira Revisão da <i>Fase 4</i> e recomendação para adoção às três entidades reguladoras do ICH.	6 de fevereiro de 2002	Q3A(R1)

**Versão atual da *Fase 4***

Q3A(R2)	Aprovação pelo Comitê Diretor da revisão do Anexo 2 diretamente na <i>Fase 4</i> , sem nova consulta pública.	25 de outubro de 2006	Q3A(R2)
---------	---	-----------------------	---------

# IMPUREZAS EM NOVAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS

## Manual Tripartite Harmonizado do ICH

Tendo alcançado a *Fase 4* do Processo do ICH na reunião do Comitê Diretor do ICH em 7 de fevereiro de 2002, este manual é recomendado para adoção às três partes reguladoras do ICH.

O Anexo 2 foi revisado em 25 de outubro de 2006.

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. CLASSIFICAÇÃO DAS IMPUREZAS .....	1
3. FUNDAMENTAÇÃO PARA A COMUNICAÇÃO E CONTROLE DAS IMPUREZAS .....	2
3.1 Impurezas Orgânicas .....	2
3.2 Impurezas Inorgânicas .....	2
3.3 Solventes .....	3
4. PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS .....	3
5. REGISTRO DO TEOR DE IMPUREZAS DOS LOTES .....	3
6. LISTAGEM DE IMPUREZAS NAS ESPECIFICAÇÕES .....	4
7. QUALIFICAÇÃO DAS IMPUREZAS .....	5
8. GLOSSÁRIO .....	6
ANEXO 1 .....	8
ANEXO 2 .....	9
ANEXO 3 .....	10

# IMPUREZAS EM NOVAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS

## 1. INTRODUÇÃO

Este documento tem por objetivo orientar os pedidos de registro sobre o conteúdo e a qualificação das impurezas em novas substâncias medicamentosas produzidas por sínteses químicas e não registradas anteriormente em uma região ou estado membro. Não se destina a ser aplicado a novas substâncias medicamentosas utilizadas durante a fase de desenvolvimento da investigação clínica. Não são abrangidos por este manual os seguintes tipos de substâncias medicamentosas: biológicos/ biotecnológicos, peptídeos, oligonucleótidos, radiofármacos, produtos de fermentação e produtos semissintéticos deles derivados, produtos fitoterápicos e produtos brutos de origem animal ou vegetal.

As impurezas das novas substâncias medicamentosas são abordadas sob duas perspectivas:

*Aspectos Químicos* incluem classificação e identificação de impurezas, geração de relatórios, listagem de impurezas nas especificações e uma breve discussão dos procedimentos analíticos; e

*Aspectos de segurança* incluem orientações específicas para qualificar as impurezas que não estavam presentes, ou estavam presentes a níveis substancialmente inferiores, em lotes de uma nova substância medicamentosa utilizada em estudos clínicos e de segurança.

## 2. CLASSIFICAÇÃO DAS IMPUREZAS

As impurezas podem ser classificadas nas seguintes categorias:

- Impurezas orgânicas (relacionadas a processos e medicamentos)
- Impurezas inorgânicas
- Solventes residuais

As impurezas orgânicas podem surgir durante o processo de fabricação e/ ou armazenamento da nova substância medicamentosa. Podem ser identificadas ou não identificadas, voláteis ou não voláteis, e incluem:

- Matérias-primas
- Subprodutos
- Intermediários
- Produtos de degradação
- Reagentes, ligantes e catalisadores

As impurezas inorgânicas podem resultar do processo de fabricação. Elas são normalmente conhecidas e identificadas, e incluem:

- Reagentes, ligantes e catalisadores
- Metais pesados ou outros metais residuais
- Sais inorgânicos
- Outros materiais (por exemplo, auxiliares de filtração, carvão vegetal)

Os solventes são líquidos inorgânicos ou orgânicos utilizados como veículos para a preparação de soluções ou suspensões na síntese de uma nova substância medicamentosa. Uma vez que estes são

## IMPUREZAS EM NOVAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS

geralmente de toxicidade conhecida, a seleção dos controles adequados é facilmente realizada (ver Diretriz Q3C do ICH sobre Solventes Residuais).

Estão excluídos deste documento: (1) contaminantes estranhos que não devem ocorrer em novas substâncias medicamentosas e que são tratados mais adequadamente como questões de Boas Práticas de Fabricação (BPF), (2) formas polimórficas e (3) impurezas enantioméricas.

### 3. FUNDAMENTAÇÃO PARA A COMUNICAÇÃO E CONTROLE DAS IMPUREZAS

#### 3.1 Impurezas Orgânicas

O requerente deve resumir as impurezas reais e potenciais mais suscetíveis de surgir durante a síntese, purificação e armazenamento da nova substância medicamentosa. Esse resumo deve basear-se numa sólida avaliação científica das reações químicas envolvidas na síntese, nas impurezas associadas às matérias-primas que possam contribuir para o perfil de impurezas da nova substância medicamentosa e nos possíveis produtos de degradação. Tal discussão pode ser limitada às impurezas que podem ser razoavelmente esperadas com base no conhecimento das reações e condições químicas envolvidas.

Além disso, o requerente deve resumir os estudos laboratoriais realizados para detectar impurezas na nova substância medicamentosa. Esse resumo deve incluir os resultados dos testes dos lotes fabricados durante o processo de desenvolvimento e dos lotes do processo comercial proposto, bem como os resultados dos testes de estresse (ver Diretriz Q1A do ICH sobre Estabilidade) utilizados para identificar potenciais impurezas que possam surgir durante o armazenamento. O perfil de impurezas dos lotes de substâncias medicamentosas destinadas à comercialização deve ser comparado com os utilizados no desenvolvimento e quaisquer diferenças discutidas.

Devem ser descritos os estudos realizados para caracterizar a estrutura das impurezas reais presentes na nova substância medicamentosa a um nível maior que ( $>$ ) o limiar de identificação indicado no Anexo 1 (por exemplo, calculado utilizando o fator de resposta da substância medicamentosa). Nota-se que qualquer impureza a um nível maior que ( $>$ ) o limiar de identificação em qualquer lote fabricado pelo processo comercial proposto deve ser identificada. Além disso, deve ser identificado qualquer produto de degradação observado em estudos de estabilidade nas condições de armazenagem recomendadas, a um nível maior que ( $>$ ) o limiar de identificação. Quando a identificação de uma impureza não for viável, deve ser incluído na petição um resumo dos estudos laboratoriais comprovando o esforço infrutífero. Nos casos em que tenham sido feitas tentativas para identificar impurezas presentes em níveis não maiores que ( $\leq$ ) os limiares de identificação, é igualmente útil relatar os resultados desses estudos.

A identificação das impurezas presentes a um nível aparente não maior que ( $\leq$ ) o limiar de identificação geralmente não é considerada necessária. No entanto, devem ser desenvolvidos procedimentos analíticos para as impurezas potenciais que se prevê serem excepcionalmente potentes, produzindo efeitos tóxicos ou farmacológicos a um nível não maior que ( $\leq$ ) o limiar de identificação. Todas as impurezas devem ser qualificadas conforme descrito mais adiante neste manual.

#### 3.2 Impurezas Inorgânicas

As impurezas inorgânicas são normalmente detectadas e quantificadas utilizando procedimentos farmacopeicos ou outros procedimentos adequados. A transferência de catalisadores para a nova substância medicamentosa deve ser avaliada durante o desenvolvimento. A necessidade de inclusão ou exclusão de impurezas inorgânicas na nova especificação da substância medicamentosa deve ser discutida.

Os critérios de aceitação devem basear-se em padrões farmacopeicos ou em dados de segurança conhecidos.

### **3.3 Solventes**

O controle de resíduos dos solventes utilizados no processo de fabricação da nova substância medicamentosa deve ser discutido e apresentado de acordo com a Diretriz Q3C do ICH para Solventes Residuais.

## **4. PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS**

A petição de registro deve incluir provas documentadas de que os procedimentos analíticos são validados e adequados para a detecção e quantificação de impurezas (ver Diretrizes Q2A e Q2B do ICH para Validação Analítica). Os fatores técnicos (por exemplo, capacidade de fabricação e metodologia de controle) podem ser considerados como parte da justificativa para a seleção de limiares alternativos com base na experiência de fabricação com o processo comercial proposto. A utilização de duas casas decimais para os limiares (ver Anexo 1) não reflete necessariamente a precisão do procedimento analítico utilizado para efeitos de controle de qualidade de rotina. Assim, a utilização de técnicas de menor precisão (por exemplo, cromatografia em camada fina) pode ser aceitável quando justificada e devidamente validada. As diferenças entre os procedimentos analíticos utilizados durante o desenvolvimento e os propostos para o produto comercial devem ser discutidas na petição de registro.

O limite de quantificação para o procedimento analítico não deve ser maior que ( $\leq$ ) o limiar de relato.

Os níveis de impureza orgânica podem ser medidos por meio de várias técnicas, incluindo as que comparam uma resposta analítica para uma impureza com a de um padrão de referência adequado, ou com a resposta da própria substância medicamentosa nova. Os padrões de referência utilizados nos procedimentos analíticos de controle das impurezas devem ser avaliados e caracterizados de acordo com as utilizações previstas. A substância medicamentosa pode ser utilizada como padrão para estimar os níveis de impurezas. Nos casos em que os fatores de resposta da substância medicamentosa e da impureza relevante não forem próximos, essa prática pode ainda assim ser adequada, desde que seja aplicado um fator de correção ou que as impurezas estejam, de fato, sobrestimadas. Os critérios de aceitação e os procedimentos analíticos utilizados para estimar as impurezas identificadas ou não identificadas podem se basear em pressupostos analíticos (por exemplo, resposta equivalente do detector). Tais pressupostos devem ser discutidos na petição de registro.

## **5. RELATÓRIO DO TEOR DE IMPUREZAS DOS LOTES**

Os resultados analíticos devem ser fornecidos na petição para todos os lotes da nova substância medicamentosa utilizada para ensaios clínicos, de segurança e de estabilidade, bem como para os lotes representativos do processo comercial proposto. Os resultados quantitativos devem ser apresentados numericamente, e não em termos gerais, como "cumprir", "cumprir limite" etc. Qualquer impureza a um nível maior que ( $>$ ) o limiar do relatório (ver Anexo 1) e as impurezas totais observadas nesses lotes da nova substância medicamentosa devem ser relatadas com os procedimentos analíticos indicados. Abaixo de 1,0%, os resultados devem ser relatados com duas casas decimais (por exemplo, 0,06%, 0,13%); a 1,0% e acima, os resultados devem ser relatados com uma casa decimal (por exemplo, 1,3%). Os resultados devem ser arredondados segundo as regras convencionais (ver Anexo 2). Recomenda-se uma tabulação (por exemplo, planilha eletrônica) dos dados. As impurezas devem ser designadas por um número de código ou por um descritor adequado, por exemplo, tempo de retenção. Se for proposto um limiar de relato mais elevado, este deve

ser plenamente justificado. Todas as impurezas a um nível maior que ( $>$ ) o limiar de relato devem ser somadas e relatadas como impurezas totais.

Se os procedimentos analíticos sofrerem alterações durante o desenvolvimento, os resultados relatados devem ser associados ao procedimento utilizado, devendo ser fornecidas informações de validação adequadas. Devem ser fornecidos cromatogramas representativos. Os cromatogramas de lotes representativos de estudos de validação analítica que demonstrem separação e detectabilidade de impurezas (por exemplo, em amostras enriquecidas), juntamente com quaisquer outros testes de impureza realizados rotineiramente, podem servir de perfis de impurezas representativos. O requerente deve assegurar-se de que estão disponíveis perfis completos de impurezas (por exemplo, cromatogramas) de cada lote, se tal lhe for solicitado.

Deve ser fornecido um quadro que ligue o lote específico da nova substância medicamentosa a cada estudo de segurança e a cada estudo clínico em que a nova substância medicamentosa tenha sido utilizada.

Para cada lote da nova substância medicamentosa, o relatório deve incluir:

- Identidade e tamanho do lote
- Data de fabricação
- Local de fabricação
- Processo de fabricação
- Teor de impurezas, individual e total
- Utilização dos lotes
- Referência ao procedimento analítico utilizado

## **6. LISTAGEM DE IMPUREZAS NAS ESPECIFICAÇÕES**

A especificação de uma nova substância medicamentosa deve incluir uma lista de impurezas. Estudos de estabilidade, estudos de desenvolvimento químico e análises de rotina de lotes podem ser usados para prever as impurezas que podem ocorrer no produto comercial. A seleção de impurezas na especificação da nova substância medicamentosa deve basear-se nas impurezas encontradas nos lotes fabricados pelo processo comercial proposto. As impurezas individuais com critérios de aceitação específicos incluídos na especificação da nova substância medicamentosa são referidas como "impurezas especificadas" neste guia. As impurezas especificadas podem ser identificadas ou não identificadas.

Deve ser apresentada uma justificação para a inclusão ou exclusão de impurezas na especificação. Esse raciocínio deve incluir uma discussão dos perfis de impurezas observados nos lotes de segurança e desenvolvimento clínico, juntamente com uma consideração do perfil de impurezas dos lotes fabricados pelo processo comercial proposto. As impurezas especificadas identificadas devem ser incluídas juntamente com as impurezas especificadas não identificadas estimadas como estando presentes a um nível maior que ( $>$ ) o limiar de identificação indicado no Anexo 1. No caso de impurezas que se saiba serem excepcionalmente potentes ou produzirem efeitos farmacológicos tóxicos ou inesperados, o limite de quantificação/ detecção dos procedimentos analíticos deve ser proporcional ao nível a que as impurezas devem ser controladas. Para as impurezas não identificadas, o procedimento utilizado e os pressupostos considerados para estabelecer o nível da impureza devem ser claramente indicados. As impurezas especificadas, não identificadas, devem ser referidas por um rótulo descritivo analítico qualitativo adequado (por exemplo, "A não identificado", "não identificado com retenção relativa de 0,9"). Deve ser incluído um critério de aceitação geral não maior que ( $\leq$ ) o limiar de identificação (Anexo 1) para qualquer impureza não especificada e um critério de aceitação para as impurezas totais.

Os critérios de aceitação não devem ser estabelecidos a um nível superior ao que pode ser justificado por dados de segurança e devem ser coerentes com o nível alcançável pelo processo de fabricação e pela capacidade analítica. Quando não houver problemas de segurança, os critérios de aceitação de impurezas devem se basear em dados gerados em lotes da nova substância medicamentosa fabricada pelo processo comercial proposto, permitindo uma latitude suficiente para lidar com a variação normal da fabricação e da análise e com as características de estabilidade da nova substância medicamentosa. Embora sejam esperadas variações normais de fabricação, uma variação significativa nos níveis de impureza entre lotes pode indicar que o processo de fabricação da nova substância medicamentosa não está adequadamente controlado e validado (ver Diretriz Q6A do ICH sobre Especificações, Árvore de Decisão #1, para estabelecer um critério de aceitação para uma impureza especificada numa nova substância medicamentosa). A utilização de duas casas decimais para os limiares (ver Anexo 1) não indica necessariamente a precisão dos critérios de aceitação para impurezas especificadas e impurezas totais.

Em resumo, a especificação da nova substância medicamentosa deve incluir, quando aplicável, a seguinte lista de impurezas:

#### *Impurezas Orgânicas*

- Cada uma das impurezas especificadas identificadas
- Cada uma das impurezas especificadas não identificada
- Qualquer impureza não especificada com um critério de aceitação não maior que ( $\leq$ ) o limiar de identificação
- Impurezas totais Impurezas

#### *Solventes Residuais*

#### *Impurezas inorgânicas*

## **7. QUALIFICAÇÃO DAS IMPUREZAS**

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 impureza ao nível ou níveis especificados. O requerente deve apresentar uma justificação para estabelecer critérios de aceitação de impurezas que incluam considerações de segurança. O nível de qualquer impureza presente numa nova substância medicamentosa que tenha sido adequadamente testada em estudos de segurança e/ou clínicos será considerado qualificado. As impurezas que são também metabolitos significativos presentes em estudos com animais e/ ou humanos são geralmente consideradas qualificadas. Um nível de impureza qualificada superior ao presente em uma nova substância medicamentosa também pode ser justificado com base em uma análise da quantidade real de impureza administrada em estudos de segurança relevantes anteriores.

Se não estiverem disponíveis dados que permitam qualificar o critério de aceitação proposto para uma impureza, os estudos para obter esses dados podem ser adequados quando forem excedidos os limiares de qualificação habituais indicados no Anexo 1.

Limiares mais elevados ou mais baixos para a qualificação das impurezas podem ser adequados para alguns medicamentos individuais com base na fundamentação científica e no nível de preocupação, incluindo efeitos de classe do medicamento e a experiência clínica. Por exemplo, a qualificação pode ser particularmente importante quando há evidências de que tais impurezas em certos medicamentos ou classes terapêuticas tenham sido previamente associadas a reações adversas em pacientes. Nesses casos, pode ser adequado um limiar de qualificação inferior. Inversamente, um limiar de qualificação mais elevado pode ser adequado para medicamentos individuais quando o nível de preocupação com a segurança é inferior ao habitual, com base

em considerações semelhantes (por exemplo, população de pacientes, efeitos da classe medicamentosa, considerações clínicas). As propostas de limiares alternativos seriam consideradas caso a caso.

A "Árvore de Decisão para Identificação e Qualificação" (Anexo 3) descreve considerações para a qualificação de impurezas quando os limiares são excedidos. Em alguns casos, a redução do nível de impureza para não mais do que o limiar pode ser mais simples do que fornecer dados de segurança. Em alternativa, dados adequados podem estar disponíveis na literatura científica para qualificar uma impureza. Se nenhum dos dois casos forem aplicáveis, devem ser considerados testes adicionais de segurança. Os estudos considerados adequados para qualificar uma impureza dependerão de uma série de fatores, incluindo a população de pacientes, a dose diária, a via e a duração da administração do medicamento. Tais estudos podem ser realizados com a nova substância medicamentosa contendo as impurezas a serem controladas, embora estudos com impurezas isoladas possam, às vezes, ser apropriados.

Embora este guia não se destine a ser aplicado durante a fase de desenvolvimento da pesquisa clínica, nos últimos estágios de desenvolvimento, os limiares deste guia podem ser úteis na avaliação de novas impurezas observadas em lotes de substâncias medicamentosas preparados pelo processo comercial proposto. Qualquer nova impureza observada em fases posteriores de desenvolvimento deve ser identificada se o seu nível for maior que (>) o limiar de identificação indicado no Anexo 1 (ver "Árvore de Decisão para Identificação e Qualificação" no Anexo 3). Do mesmo modo, a qualificação da impureza deve ser considerada se o seu nível for maior que (>) o limiar de qualificação indicado no Anexo 1. Os estudos de avaliação da segurança para qualificar uma impureza devem comparar a nova substância medicamentosa contendo uma quantidade representativa da nova impureza com material previamente qualificado. Podem também ser considerados estudos de avaliação da segurança utilizando uma amostra da impureza isolada.

## **8. GLOSSÁRIO**

**Estudos de Desenvolvimento Químico:** Estudos realizados para aumentar, otimizar e validar o processo de fabricação de uma nova substância medicamentosa.

**Impureza Enantiomérica:** Um composto com a mesma fórmula molecular da substância medicamentosa que difere na disposição espacial dos átomos dentro da molécula e é uma imagem espelhada não sobreponível.

**Contaminante Estranho:** Uma impureza proveniente de qualquer fonte estranha ao processo de fabricação.

**Produtos fitoterápicos:** Medicamentos que contenham, exclusivamente, matérias vegetais e/ou preparações medicamentosas vegetais como ingredientes ativos. Em algumas tradições, materiais de origem inorgânica ou animal também podem estar presentes.

**Impureza Identificada:** Uma impureza para a qual foi obtida uma caracterização estrutural.

**Limiar de identificação:** Um limite maior que (>) a quantidade em que deve ser identificada uma impureza.

**Impureza:** Qualquer componente da nova substância medicamentosa que não seja a entidade química definida como a nova substância medicamentosa.

**Perfil de Impureza:** Uma descrição das impurezas identificadas e não identificadas presentes em uma nova substância medicamentosa.

**Intermediário:** Um material produzido durante as etapas de síntese de uma nova substância medicamentosa que sofre uma transformação química adicional antes de se tornar uma nova substância medicamentosa.

**Ligante:** Um agente com uma forte afinidade com um íon metálico.

**Nova Substância Medicamentosa:** A fração terapêutica designada que não tenha sido registrada anteriormente em uma região ou estado membro (também referida como nova entidade molecular ou nova entidade química). Pode ser um éster complexo, simples, ou sal de uma substância medicamentosa previamente aprovada.

**Formas Polimórficas:** Diferentes formas cristalinas da mesma substância medicamentosa. Estas podem incluir produtos de solvatação ou hidratação (também conhecidos como pseudo-polimorfos) e formas amorfas.

**Impureza Potencial:** Uma impureza que teoricamente pode surgir durante a fabricação ou armazenamento. Pode ou não aparecer na nova substância medicamentosa.

**Qualificação:** Processo de aquisição e avaliação de dados que estabelece a segurança biológica de uma impureza individual ou de um dado perfil de impureza no(s) nível(is) especificado(s).

**Limiar de qualificação:** Um limite maior que (>) a quantidade em que uma impureza deve ser qualificada.

**Reagente:** Uma substância que não seja um material de base, intermediário ou solvente, usado na fabricação de uma nova substância medicamentosa.

**Limiar de Relato:** Um limite maior que (>) a quantidade em que uma impureza deve ser relatada. O limiar de relato é o mesmo que o nível de relato no guia Q2B.

**Solvente:** Um líquido inorgânico ou orgânico utilizado como veículo para a preparação de soluções ou suspensões na síntese de uma nova substância medicamentosa.

**Impureza especificada:** Uma impureza que está individualmente listada e limitada com um critério de aceitação específico na especificação da nova substância medicamentosa. Uma impureza especificada pode ser identificada ou não identificada.

**Matéria prima:** Um material utilizado na síntese de uma nova substância medicamentosa, incorporado como um elemento na estrutura de uma substância intermediária e/ ou da nova substância medicamentosa. As matérias primas estão normalmente disponíveis comercialmente e possuem propriedades e estrutura químicas e físicas definidas.

**Impureza não identificada:** Uma impureza para a qual não foi obtida uma caracterização estrutural e que é definida unicamente por propriedades analíticas qualitativas (por exemplo, tempo de retenção cromatográfica).

**Impureza não especificada:** Uma impureza que é limitada por um critério de aceitação geral, mas não listada individualmente com seu próprio critério de aceitação específico, na especificação da nova substância medicamentosa.

## ANEXO 1

### Limiares

<b>Dose Máxima Diária<sup>1</sup></b>	<b>Limiar de relato<sup>2,3</sup></b>	<b>Limiar de identificação<sup>3</sup></b>	<b>Limiar de qualificação<sup>3</sup></b>
≤ 2g/dia	0,05%	0,10% ou 1,0 mg de ingestão por dia (o que for menor)	0,15% ou 1,0 mg de ingestão por dia (o que for menor)
> 2g/dia	0,03%	0,05%	0,05%

---

<sup>1</sup> A quantidade de substância medicamentosa administrada por dia

<sup>2</sup> Os limiares de relato mais elevados devem ser justificados cientificamente

<sup>3</sup> Limiares mais baixos podem ser apropriados se a impureza for excepcionalmente tóxica

**ANEXO 2**

**Ilustração dos Resultados da Impureza Relatada para Identificação e Qualificação em uma Petição**

O anexo é apenas ilustrativo e não pretende servir de modelo para a apresentação de resultados sobre impurezas em uma petição. Normalmente, os dados brutos não são apresentados.

**Exemplo 1: Dose diária máxima de 0,5 g**

Limiar de relato = 0,05%

Limiar de identificação = 0,10%

Limiar de qualificação = 0,15%

Resultado "Bruto" (%)	Resultado relatado (%) Limiar de relato =0,05%	Ingestão diária total calculada (mg) da impureza (resultado arredondado em mg)	Ação	
			Identificação (Limiar de 0,10% excedido?)	Qualificação (Limiar de 0,15% excedido?)
0,044	Não relatado	0,2	Nenhum	Nenhum
0,0963	0,10	0,5	Nenhum	Nenhum
0,12	0,12 <sup>1)</sup>	0,6	Sim	Nenhum <sup>1)</sup>
0,1649	0,16 <sup>1)</sup>	0,8	Sim	Sim <sup>1)</sup>

**Exemplo 2: Dose diária máxima de 0,8 g**

Limiar de relato = 0,05%

Limiar de identificação = 0,10%

Limiar de qualificação = 1,0 mg de ingestão diária total

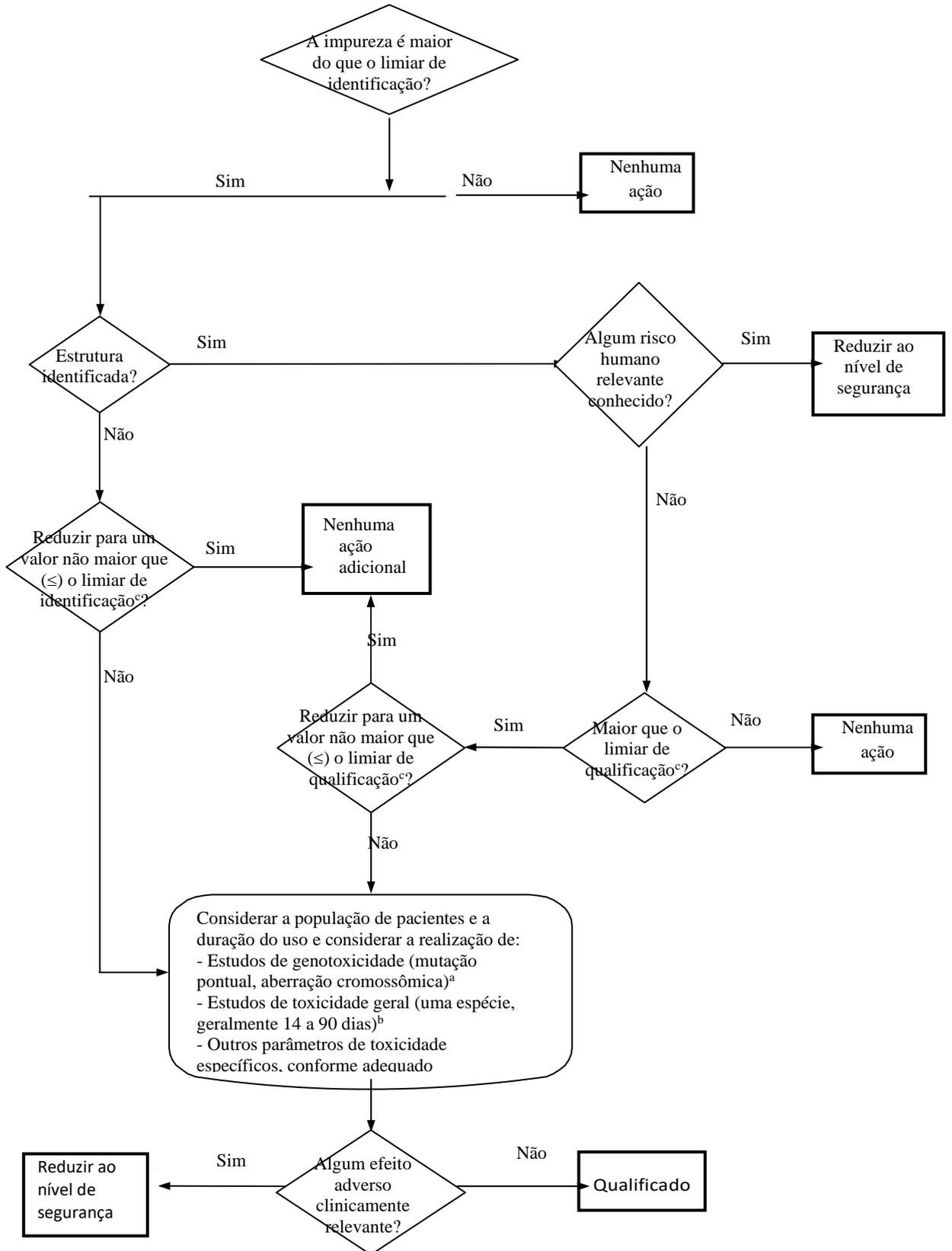
Resultado "Bruto" (%)	Resultado relatado (%) Limiar de relato =0,05%	Ingestão diária total calculada (mg) da impureza (resultado arredondado em mg)	Ação	
			Identificação (Limiar de 0,10% excedido?)	Qualificação (Limiar de 1,0 mg de ingestão diária total excedido?)
0,066	0,07	0,6	Nenhum	Nenhum
0,124	0,12	1,0	Sim	Nenhum <sup>1)2)</sup>
0,143	0,14	1,1	Sim	Sim <sup>1)</sup>

1) Após a identificação, se for determinado que o fator de resposta difere significativamente das hipóteses iniciais, pode ser adequado medir novamente a quantidade real da impureza presente e reavaliar em relação ao limiar de qualificação (ver Anexo 1).

2) Para verificar se um limiar é excedido, um resultado relatado tem de ser avaliado em relação aos limiares do seguinte modo: quando o limiar é descrito em percentual, o resultado relatado, arredondado à mesma casa decimal que o limiar, deve ser comparado diretamente com o limiar. Quando o limiar é descrito em Ingestão Diária Total, o resultado relatado deve ser convertido em Ingestão Diária Total, arredondado à mesma casa decimal que o limiar e comparado com o limiar. Por exemplo, a quantidade de impureza no nível 0,12% corresponde a uma Ingestão Diária Total de 0,96 mg (quantidade absoluta), que é depois arredondada para 1,0 mg; assim, o limiar de qualificação expresso em Ingestão Diária Total (1,0 mg) não é excedido.

ANEXO 3

Árvore de Decisão para Identificação e Qualificação



**Notas sobre o Anexo 3**

- a) Se desejável, deve ser realizada uma triagem mínima (por exemplo, potencial genotóxico). Um estudo para detectar mutações pontuais e outro para detectar aberrações cromossômicas, ambos in vitro, são considerados uma triagem mínima adequada.
- b) Se forem desejáveis estudos de toxicidade geral, um ou mais estudos devem ser desenvolvidos de modo a permitir a comparação de material não qualificado com material qualificado. A duração do estudo deve se basear nas informações relevantes disponíveis e o estudo deve ser realizado nas espécies mais suscetíveis de maximizar o potencial de detecção da toxicidade de uma impureza. Considerando caso a caso, os estudos de dose única podem ser apropriados, principalmente para medicamentos de dose única. Em geral, seria considerada adequada uma duração mínima de 14 dias e uma duração máxima de 90 dias.
- c) Limiares mais baixos podem ser apropriados se a impureza for excepcionalmente tóxica.
- d) Por exemplo, os dados de segurança conhecidos para esta impureza ou a sua classe estrutural impedem a exposição humana à concentração presente?