CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE A HARMONIZAÇÃO DE EXIGÊNCIAS TÉCNICAS PARA O REGISTRO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DE USO HUMANO (ICH)

GUIA HARMONIZADO DO ICH

GUIA PARA IMPUREZAS ELEMENTARES

Q3D(R1)

Versão Final

Adotado em 22de março de 2019

Este Guia foi desenvolvido pelo Grupo de Trabalho Especializado do ICH e foi disponibilizado para consulta pelas autoridades regulatórias, em conformidade com o Processo do ICH. Na Etapa 4 do Processo, recomenda-se que o texto final seja adotado pelos organismos reguladores das regiões do ICH.

Q3D(R1)

Histórico do Documento

Código	**Histórico**	**Data**
Q3D(R1)	Revisão da Adoção da EDP de Cádmio por Inalação por parte dos Membros Reguladores da Assembleia do ICH na *Fase 4*.	22 de março de 2019
Q3D(R1)	Revisão do Endosso da EDP de Cádmio por Inalação por parte dos Membros da Assembleia do ICH na *Fase 2* e liberação para consulta pública.	18 de maio de 2018
Q3D	Emenda para correção: o fator modificador no texto da avaliação de segurança para o Selênio (modificado para 2 em vez de 10, em consonância com a Seção 3.1); e duas referências para consistência nas avaliações de segurança para o Bário (referência deletada) e o Vanádio (referência revista).	16 de dezembro de 2014
Q3D	Aprovação pelo Comitê Diretor sob a *Fase 4* e recomendação para adoção aos organismos reguladores do ICH.	12 de novembro de 2014
Q3D	Acréscimo de números de linhas para facilitar a inclusão de comentários por parte dos interessados.	30 de setembro de 2013
Q3D	Pequenas correções editoriais após a assinatura, incluindo: remoção das referências ao Apêndice 5 (páginas i e 13); eliminação de texto redundante (página 4); alteração de Opção 2 para Opção 2a (página 10); inserção de texto omitido em Toxicidade Limitante de Segurança (página 35); remoção de texto redundante duplicado (página 41); substituição de referências para “metais” no texto e “metal” no título da Tabela A.4.7 com “elementares” e “elementos” (página 73); e eliminação do cabeçalho Tabela A.4.10 (página 75).	26 de julho de 2013
Q3D	Correção após a assinatura em:: • Tabela 4.1: W e Al foram removidos da lista de impurezas elementares incluídas nas Classes 2B e 3, respectivamente. • Tabela A.2.1: a Classe do Ni foi modificada para 3 em vez de 2.	14 de junho de 2013
Q3D	Aprovação pelo Comitê Diretor sob a *Fase 2b* e liberação para consulta pública.	6 de junho de 2013
Q3D	Aprovação pelo Comitê Diretor sob a *Fase 2a*.	6 de junho de 2013

Aviso legal: *Este documento está protegido por direitos autorais e pode, com exceção da logo do ICH, ser usado, reproduzido, incorporado em outras obras, adaptado, modificado, traduzido ou distribuído sob uma licença pública, desde que os direitos autorais do ICH no documento sejam sempre reconhecidos. No caso de qualquer adaptação, modificação ou tradução do documento, devem ser tomadas medidas razoáveis para rotular, demarcar ou identificar claramente de outra forma que as alterações foram feitas no documento original ou baseado nele. Deve ser evitada qualquer impressão de que a adaptação, modificação ou tradução do documento original seja endossada ou patrocinada pelo ICH.*

O documento é fornecido "como está", sem garantia de qualquer tipo. Em nenhum caso o ICH ou os autores do documento original serão responsáveis por qualquer reclamação, dano ou outra responsabilidade decorrente do uso do documento.

As permissões acima mencionadas não se aplicam ao conteúdo fornecido por terceiros. Portanto, para documentos em que os direitos autorais são de terceiros, é necessário obter permissão de reprodução desse detentor dos direitos autorais.

Guia Harmonizado do ICH
Guia para Impurezas Elementares Q3D(R1)

Guia de Consenso do ICH

Sumário

1. INTRODUÇÃO 5
2. ESCOPO 5
3. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE IMPUREZAS ELEMENTARES EM POTENCIAL 6
3.1 Princípios da Avaliação de Segurança de Impurezas Elementares para Vias de Administração Oral, Parenteral e Inalatória 6
3.2 Outras Vias de Administração 7
3.3 Justificativa para Níveis de Impurezas Elementares Mais Elevados do que uma EDP Estabelecida 8
3.4 Produtos Parenterais 9
4. CLASSIFICAÇÃO DO ELEMENTO 9
5. AVALIAÇÃO DE RISCO E CONTROLE DE IMPUREZAS ELEMENTARES 10
5.1 Princípios Gerais 11
5.2 Fontes em Potencial de Impurezas Elementares 11
5.3 Identificação de Impurezas Elementares em Potencial 12
5.4 Recomendações de Elementos a serem Considerados na Avaliação de Risco 14
5.5 Análise 15
5.6 Resumo do Processo de Avaliação de Risco 16
5.7 Considerações Especiais para Produtos Derivados Biotecnologicamente 16
6. CONTROLE DE IMPUREZAS ELEMENTARES 17
7. CONVERSÃO ENTRE EDPS E LIMITES DE CONCENTRAÇÃO 17
8. ESPECIAÇÃO E OUTRAS CONSIDERAÇÕES 20
9. PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS 20
10. GESTÃO DO CICLO DE VIDA 20
GLOSSÁRIO 21
REFERÊNCIAS 28
Apêndice 1: Método para Estabelecer Limites de Exposição 29

GUIA PARA IMPUREZAS ELEMENTARES

Q3D(R1)

1. INTRODUÇÃO

As impurezas elementares em produtos medicinais podem surgir de diversas fontes; podem ser catalisadores residuais que foram adicionados intencionalmente na síntese, ou podem estar presentes como impurezas (por exemplo, por meio de interações com equipamento de processamento ou sistemas de fecho dos recipientes, ou por estar presentes em componentes do produto medicinal). Devido ao fato de que as impurezas elementares não oferecem qualquer benefício terapêutico ao paciente, seus níveis no produto medicinal devem ser controlados dentro dos limites aceitáveis. Este guia tem três partes: a avaliação dos dados de toxicidade para impurezas elementares em potencial; o estabelecimento de uma Exposição Diária Permitida (EDP) para cada elemento que suscita apreensão de natureza toxicológica; e a aplicação de uma abordagem com base no risco para controlar as impurezas elementares em produtos medicinais. Não se espera que um solicitante restrinja ainda mais os limites com base na capacidade do processo, desde que as impurezas elementares nos produtos medicinais não excedam a EDP. Considera-se que a EDP estabelecida neste guia protege a saúde pública para todas as populações de pacientes. Em alguns casos, podem ser garantidos níveis mais baixos de impurezas elementares quando os níveis abaixo dos limiares de toxicidade mostraram impactar em outros atributos de qualidade do produto medicinal (por exemplo, degradação catalisada do elemento de substâncias medicinais). Além disso, para elementos com EDP elevada, outros limites podem ter que ser considerados, a partir de uma perspectiva de qualidade farmacêutica, e outros guias devem ser consultados (por exemplo, o Q3A do ICH).

Este guia apresenta um processo para avaliar e controlar impurezas elementares no produto medicinal usando os princípios de gerenciamento de risco, conforme descritos no guia Q9 do ICH. Esse processo oferece uma plataforma para desenvolver uma estratégia de controle com base no risco para limitar as impurezas elementares no produto medicinal.

2. ESCOPO

O guia se aplica a produtos medicinais acabados novos (conforme definição nos guias Q6A e Q6B do ICH) e produtos medicinais novos contendo substâncias medicinais existentes. Os produtos medicinais contendo proteínas e polipeptídeos purificados (incluindo proteínas e polipeptídeos produzidos a partir de origens recombinantes ou não-recombinantes), seus derivados e produtos dos quais são componentes (por exemplo, conjugados) estão dentro do escopo deste guia, assim como os produtos medicinais contendo polipeptídeos, polinucleotídeos e oligossacarídeos produzidos sinteticamente.

Este guia não se aplica a produtos fitoterápicos, radiofármacos, vacinas, metabólitos celulares, produtos de DNA, extratos alergênicos, células, componentes integrais de sangue, componentes celulares de sangue ou derivados de sangue, incluindo plasma e derivados de plasma, soluções de diálise não destinadas à circulação sistêmica e elementos intencionalmente incluídos no produto medicinal para benefício

terapêutico. Este guia não se aplica a produtos com base em genes (terapia genética), células (terapia celular) e tecidos (engenharia de tecidos). Em algumas regiões, esses produtos são conhecidos como produtos medicinais de terapia avançada.

Este guia não se aplica a produtos medicinais usados durante fases de desenvolvimento de pesquisa clínica. Na medida em que o processo comercial se desenvolve, os princípios contidos neste guia podem ser úteis na avaliação de impurezas elementares que possam estar presentes em um produto medicinal novo.

Não se espera que a aplicação do Q3D a produtos existentes ocorra antes de 36 meses após a publicação do guia pelo ICH.

3. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE IMPUREZAS ELEMENTARES EM POTENCIAL

3.1 Princípios da Avaliação de Segurança de Impurezas Elementares para Vias de Administração Oral, Parenteral e Inalatória

O método usado para estabelecer a EDP para cada impureza elementar está discutido em detalhes no Apêndice 1. Os elementos avaliados neste guia foram analisados por meio da revisão dos dados publicamente disponíveis contidos em revistas científicas, relatórios e estudos de pesquisa governamental, padrões (aplicáveis a produtos medicinais) e orientação regulatórios internacionais, bem como pesquisa e relatórios de avaliação por parte de autoridades regulatórias. Esse processo segue os princípios descritos no guia Q3C do ICH: Solventes Residuais. As informações disponíveis foram revistas para estabelecer a EDP oral, parenteral e inalatória. Para fins de praticidade, a EDP a ser aplicada ao produto medicinal apresentada no Apêndice 2, Tabela A.2.1, foi arredondada para 1 ou 2 figuras significativas.

O Apêndice 3 inclui uma avaliação de segurança resumida, identificando o estudo crítico para estabelecer uma EDP para cada elemento. Há dados insuficientes para estabelecer a EDP por qualquer via de administração para irídio, ósmio, ródio e rutênio. A EDP para esses elementos foi estabelecida com base em sua similaridade com o paládio.

Os fatores considerados na avaliação de segurança para estabelecer a EDP estão listados abaixo em ordem de relevância aproximada:

- O provável estado de oxidação do elemento no produto medicinal;
- Exposição humana e dados de segurança quando houve informações aplicáveis;
- O estudo com animais mais relevante;
- Via de administração;
- O(s) desfecho(s) relevante(s).

Os padrões para o consumo diário de algumas das impurezas elementares discutidos neste guia existem para alimentos, água, ar e exposição ocupacional. Quando apropriado, esses padrões foram considerados na avaliação de segurança e no estabelecimento da EDP.

Em geral, o estudo com animais com a duração mais longa foi usado para estabelecer a EDP. Quando um estudo com animais com uma duração menor foi considerado o mais relevante, o motivo para tanto foi apresentado na avaliação de segurança individual.

Os estudos de inalação usando sais solúveis (quando disponíveis) tiveram preferência em relação a estudos usando partículas para avaliação da segurança da inalação e a derivação da EDP para inalação. Dependendo dos dados disponíveis, a EDP para inalação foi baseada na toxicidade local (sistema respiratório) ou sistêmica. Para EDP estabelecida para inalação (e vias oral ou parenteral, conforme aplicável), as doses foram normalizadas a uma exposição de 24 horas, 7 dias.

Na ausência de dados e/ ou quando os dados estão disponíveis, mas não são considerados suficientes para uma avaliação de segurança para via de administração parenteral e/ ou inalatória, foram usados fatores de modificação com base na biodisponibilidade oral para derivar a EDP a partir da EDP oral:

- Biodisponibilidade oral <1%: dividir por um fator de modificação de 100;
- Biodisponibilidade oral ≥ 1% e <50%: dividir por um fator de modificação de 10;
- Biodisponibilidade oral ≥50% e <90%: dividir por um fator de modificação de 2; e
- Biodisponibilidade oral ≥ 90%: dividir por um fator de modificação de 1.

Quando os dados de biodisponibilidade oral ou os limites de exposição por inalação ocupacional não estavam disponíveis, foi usada uma EDP calculada com base na EDP oral dividida por um fator de modificação de 100 (Ref. 1).

3.2 Outras Vias de Administração

As EDPs foram estabelecidas para vias de administração oral, parenteral e inalatória. Quando são necessárias EDPs para outras vias de administração, os conceitos descritos neste guia podem ser usados para derivar EDPs. Uma avaliação pode aumentar ou diminuir uma EDP estabelecida. O processo de derivação da EDP para outra via de administração pode incluir o seguinte:

- Considerar a EDP oral no Apêndice 3 como ponto inicial no desenvolvimento de uma EDP específica da via. Com base em uma avaliação científica, as EDPs parenteral e inalatória podem ser um ponto inicial mais apropriado.
- Avaliar se há a expectativa de a impureza elementar ter efeitos locais quando administrada pela via de administração pretendida:
  - Caso se esperem efeitos locais, avaliar se é necessária uma modificação para uma EDP estabelecida.
  - Considerar as doses/ exposições às quais esses efeitos podem ser esperados em relação aos efeitos adversos que foram usados para definir uma EDP estabelecida.
  - Caso não se esperem efeitos locais, não é necessário qualquer ajuste a uma EDP estabelecida.
- Se disponível, avaliar a biodisponibilidade do elemento por meio da via de administração pretendida, e compará-la com a biodisponibilidade do elemento por meio da via com uma EDP estabelecida:

- Quando for observada uma diferença, pode ser aplicado um fator de correção a uma EDP estabelecida. Por exemplo, quando não se esperam efeitos locais, se a biodisponibilidade oral de um elemento é de 50% e a biodisponibilidade de um elemento por meio da via pretendida é de 10%, pode ser aplicado um fator de correção de 5.

- Caso uma EDP proposta para a nova via aumentar em relação a uma EDP estabelecida, pode ser necessário considerar atributos de qualidade.

3.3 Justificativa para Níveis de Impurezas Elementares Mais Elevados do que uma EDP Estabelecida

Níveis de impurezas elementares mais elevados do que a EDP estabelecida (ver Tabela A.2.1) podem ser aceitáveis em certos casos. Esses casos podem incluir mas não estão limitados às seguintes situações:

- Dosagem intermitente;
- Dosagem em curto prazo (isto é, 30 dias ou menos);
- Indicações específicas (por exemplo, ameaça à vida, necessidades médicas não atendidas, doenças raras).

Abaixo são apresentados exemplos de justificativa de um nível aumentado de uma impureza elementar usando uma abordagem de subfator de um fator modificador (Ref. 2, 3). Outras abordagens também podem ser usadas para justificar um nível aumentado. Qualquer nível proposto mais elevado do que uma EDP estabelecida deverá ser justificado caso-a-caso.

Exemplo 1: o elemento X está presente em um produto medicinal de uso oral. A partir da monografia do elemento X no Apêndice 3, foi identificado um Nível de Nenhum Efeito Adverso Observado (NOAEL, em inglês) de 1.1 mg/kg/dia. Fatores de modificação F1-F5 foram estabelecidos como 5, 10, 5, 1 e 1, respectivamente. Utilizando a abordagem padrão para fatores de modificação, conforme descritos no Apêndice 1, calcula-se a EDP como se segue:

EDP = 1,1 mg/kg/d x 50 kg / 5 x 10 x 5 x 1 x 1 = 220 µg/dia

O fator de modificação F2 (*default* = 10) pode ser subdividido em dois subfatores, um para toxicocinética (TK, em inglês) e um para toxicodinâmica, cada um com uma extensão de 1 a 3,16. Usando a semivida plasmática de 5 dias, o fator de ajuste da TK pode ser diminuído para 1,58 para administração uma vez por semana (~1 semivida), e para 1 para administração uma vez ao mês (~5 semividas). Utilizando a abordagem de subfator para F2, o nível proposto para o elemento X administrado uma vez por semana pode ser calculado como se segue:

Nível proposto = 1.1 mg/kg/d x 50 kg / 5 x (1,6 x 3,16) x 5 x 1 x 1 = 440 µg/dia

Por praticidade, esse valor é arredondado para 400 µg/dia.

Exemplo 2: A abordagem de fator de ajuste da TK também pode ser apropriada para impurezas elementares que não foram desenvolvidas usando a abordagem de fator de modificação. Para o elemento Z, um Nível de Risco Mínimo (MRL, em inglês) de 0,02 mg/kg/dia foi usado para derivar a EDP oral. A partir de fontes da literatura, a semivida plasmática foi relatada como sendo de 4 dias. Esse elemento é uma impureza em um produto medicinal de uso oral administrado uma vez a cada 3

semanas (~5 semividas). Usando cinética de primeira ordem, a EDP estabelecida de 1000 µg/dia é modificada como se segue:

Nível proposto = 0,02 mg/kg/d x 50 kg / 1/3,16 = 3,16 mg/dia

Por praticidade, esse valor é arredondado para 3000 µg/dia.

3.4 Produtos Parenterais

Produtos medicinais parenterais com volumes diários máximos de até 2 litros podem usar o volume diário máximo para calcular as concentrações permissíveis a partir da EDP. Para produtos cujos volumes diários, conforme especificados por rotulagem e/ou estabelecidos por prática clínica, esses podem exceder 2 litros (por exemplo, salinos, dextrose, nutrição parenteral total, soluções para irrigação), um volume de 2 litros pode ser usado para calcular concentrações permissíveis a partir da EDP. (Ref. 4)

4. CLASSIFICAÇÃO DO ELEMENTO

Os elementos incluídos neste guia foram definidos em três classes, com base em sua toxicidade (EDP) e probabilidade de ocorrência no produto medicinal. A probabilidade de ocorrência deriva-se de diversos fatores, incluindo: probabilidade de uso em processos farmacêuticos, probabilidade de ser uma impureza co-isolada com outras impurezas elementares em materiais usados em processos farmacêuticos, bem como a abundância natural observada e a distribuição do elemento no ambiente. Para os fins deste guia, um elemento com baixa abundância natural refere-se a um elemento com uma abundância natural relatada de $\leq$ 1 átomo/10^6 átomos de silício (Ref. 5). O esquema de classificação pretende focar na avaliação do risco quanto a esses elementos que são os mais tóxicos, mas também têm uma probabilidade razoável de inclusão no produto medicinal (ver Tabela 5.1). As classes de impurezas elementares são:

Classe 1: Os elementos As, Cd, Hg e Pb são tóxicos para humanos, os quais têm uso limitado ou nenhum uso na fabricação de produtos farmacêuticos. Sua presença nos produtos medicinais ocorre tipicamente a partir de material comumente usados (por exemplo, excipientes minerais). Devido à sua natureza única, esses quatro elementos exigem análise durante a avaliação de risco, em todas as fontes em potencial de impurezas elementares e vias de administração. O resultado da avaliação de risco determinará esses componentes que podem exigir controle adicional, o que pode, em alguns casos, incluir teste para elementos da Classe 1. Não se espera que todos os componentes exigirão teste para impurezas elementares da Classe 1; os testes devem ser aplicados apenas quando a avaliação do risco o identifica como o controle apropriado para assegurar que a EDP será cumprida.

Classe 2: Os elementos nessa classe geralmente são considerados como tóxicos para humanos, dependentes da via. Os elementos de Classe 2 são ainda divididos nas subclasses 2A e 2B, com base em sua probabilidade relativa de ocorrência no produto medicinal.

- Os elementos da Classe 2A têm uma probabilidade relativamente alta de ocorrência no produto medicinal e, portanto, exigem uma avaliação de risco em todas as fontes em potencial das impurezas elementares e vias de administração (conforme indicado). Os elementos da Classe 2A são: Co, Ni e V.

- Os elementos da Classe 2B têm uma probabilidade reduzida de ocorrência no produto medicinal, relacionada à sua abundância baixa e baixo potencial de serem co-isolados com outros materiais. Consequentemente, podem ser excluídos da avaliação de risco, a menos que sejam intencionalmente acrescidos durante a fabricação de substâncias medicinais, excipientes ou outros componentes do produto medicinal. As impurezas elementares na Classe 2B incluem: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se e Tl.

Classe 3: Os elementos nessa classe têm relativamente baixas toxicidades por meio da via de administração oral (EDPs elevadas, em geral > 500 µg/dia), mas podem exigir consideração na avaliação de risco para as vias inalatória e parenteral. Para as vias de administração orais, a menos que esses elementos sejam acrescidos intencionalmente, não precisam ser considerados durante a avaliação de risco. Para produtos parenterais e inalatórios, o potencial de inclusão dessas impurezas elementares deve ser analisado durante a avaliação de risco, a menos que a EDP específica da via seja acima de 500 µg/dia. Os elementos nessa classe incluem: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, e Sn.

Outros elementos: Algumas impurezas elementares para as quais não foram estabelecidas EDPs devido à sua baixa toxicidade inerente e/ ou às diferenças nas regulações regionais não foram abordadas neste guia. Se essas impurezas elementares estão presentes ou foram incluídas no produto medicinal, são abordadas por outros guias e/ ou regulações regionais e práticas que podem ser aplicáveis para elementos em particular (por exemplo, Al para função renal comprometida; Mn e Zn para pacientes com função hepática comprometida), ou considerações de qualidade (por exemplo, presença de impurezas de W em proteínas terapêuticas) para o produto medicinal acabado. Alguns dos elementos considerados incluem: Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W e Zn.

5. AVALIAÇÃO DE RISCO E CONTROLE DE IMPUREZAS ELEMENTARES

Ao desenvolver controles para impurezas elementares em produtos medicinais, os princípios de gerenciamento de risco de qualidade, descritos no guia Q9 do ICH, devem ser considerados. A avaliação de risco deve ter base em conhecimento e princípios científicos. Deve ser relacionada a considerações de segurança para os pacientes, com entendimento do produto e seu processo de fabricação (Q8 e Q11 do ICH). No caso de impurezas elementares, a avaliação de risco do produto estará focada, portanto, em avaliar os níveis de impurezas elementares em um produto medicinal em relação às EDPs apresentadas neste guia. As informações para a avaliação de risco incluem mas não estão limitadas a: dados gerados pelo solicitante, informações fornecidas pelos fabricantes da substância medicinal e/ ou dos excipientes e/ ou dados disponíveis em literatura publicada.

O solicitante deve documentar a avaliação de risco e as abordagens de controle de forma apropriada. O nível de esforço e formalidade da avaliação de risco deve ser proporcional ao nível do risco. Não é sempre apropriado, nem sempre necessário usar um processo formal de gerenciamento de risco (usando ferramentas e/ ou procedimentos formais reconhecidos, por exemplo, procedimentos operacionais padrão). O uso de processos informais de gerenciamento de risco (usando ferramentas e/ ou procedimentos internos empíricos) também pode ser considerado aceitável. As ferramentas para auxiliar na avaliação de risco estão descritas nos guias Q8 e Q9 no ICH e não serão apresentadas neste guia.

5.1 Princípios Gerais

Para fins deste guia, o processo de avaliação de risco pode ser descrito em três passos:

- Identificar fontes conhecidas e em potencial de impurezas elementares que possam acabar dentro do produto medicinal.
- Analisar a presença de uma determinada impureza elementar no produto medicinal determinando o nível observado ou previsto da impureza e comparando com a EDP estabelecida.
- Resumir e documentar a avaliação de risco. Identificar se os controles colocados no processo são suficientes ou identificar controles adicionais a serem considerados para limitar impurezas elementares no produto medicinal.

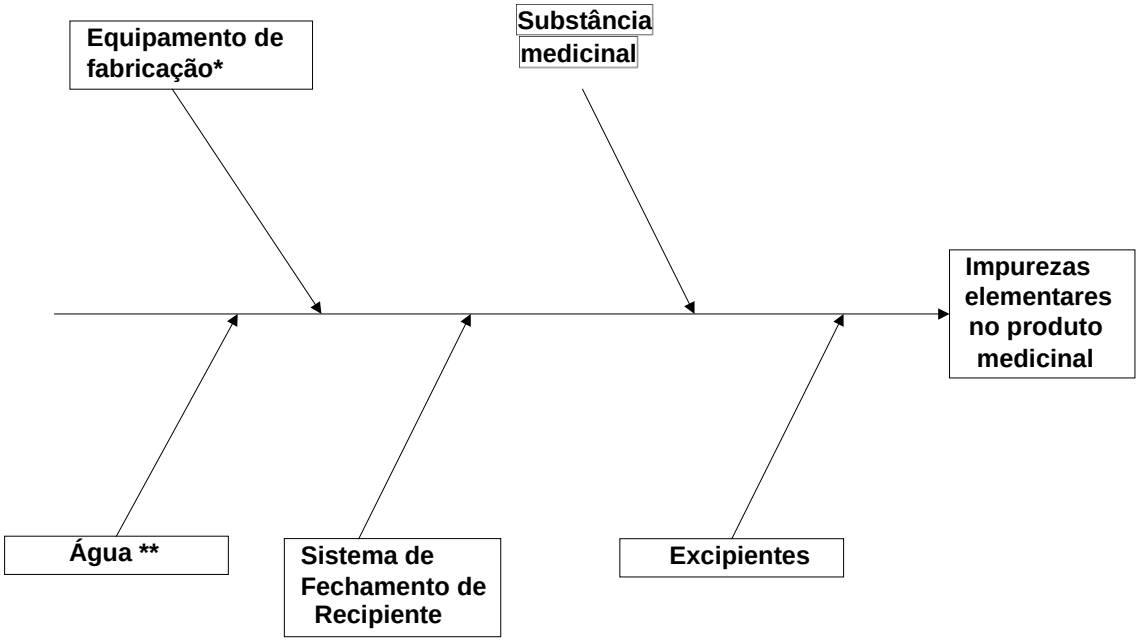
Em muitos casos, os passos são considerados simultaneamente. O resultado da avaliação de risco pode ser o resultado de iterações para desenvolver uma abordagem final para assegurar que impurezas elementares em potencial não excedam a EDP.

5.2 Fontes em Potencial de Impurezas Elementares

Considerando a produção de um produto medicinal, há amplas categorias de fontes em potencial de impurezas elementares.

- Impurezas residuais resultantes de elementos adicionados intencionalmente (por exemplo, catalisadores) na formação da substância medicinal, excipientes ou outros componentes do produto medicinal. A avaliação de risco da substância medicinal deve abordar o potencial de inclusão de impurezas elementares no produto medicinal.
- Impurezas elementares que não são adicionadas intencionalmente e estão potencialmente presentes na substância medicinal, água ou excipientes usados na preparação do produto medicinal.
- Impurezas elementares que são potencialmente introduzidas na substância medicinal e/ ou no produto medicinal a partir de equipamento de fabricação.
- Impurezas elementares que têm o potencial de ser lixiviadas para dentro da substância medicinal e do produto medicinal a partir de sistemas de fecho de recipientes.

O diagrama seguinte mostra um exemplo de materiais, equipamentos e componentes típicos usados na produção de um produto medicinal. Cada uma dessas fontes pode fornecer impurezas elementares ao produto medicinal, por meio de qualquer fonte individualmente ou de qualquer combinação das fontes em potencial listadas acima. Durante a avaliação de risco, as contribuições em potencial de cada uma dessas fontes devem ser consideradas para determinar a contribuição geral de impurezas elementares ao produto medicinal.



* O risco de inclusão de impurezas elementares pode ser reduzido por meio do entendimento do processo, seleção de equipamentos, qualificação de equipamentos e processos de Boas Práticas de Fabricação (BPF).

** O risco de inclusão de impurezas elementares pela água pode ser reduzido cumprindo as exigências de compêndios (por exemplo, Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Americana) sobre qualidade da água, caso seja usada água purificada ou água para injeção no(s) processo(s) de fabricação.

5.3 Identificação de Impurezas Elementares em Potencial

- Impurezas elementares em potencial derivadas de catalizadores e reagentes inorgânicos adicionados intencionalmente:

Se qualquer elemento listado na Tabela 5.1 for adicionado intencionalmente, deve ser considerado na avaliação de risco. Para essa categoria, a identidade das impurezas em potencial é conhecida e as técnicas para controlar as impurezas elementares são facilmente caracterizadas e definidas.

- Impurezas elementares em potencial que possam estar presentes em substâncias medicinais e/ ou excipientes:

Embora não adicionadas intencionalmente, algumas impurezas elementares podem estar presentes em algumas substâncias medicinais e/ ou excipientes. A possibilidade de inclusão desses elementos no produto medicinal deve ser refletida na avaliação de risco.

Para a via de administração oral, a avaliação de risco deve analisar a possibilidade de inclusão de impurezas elementares de Classe 1 e de Classe 2 no produto medicinal. Para as vias de administração parenteral e inalatória, a avaliação de risco deve analisar a possibilidade de inclusão de impurezas elementares de Classe 1, Classe 2A e Classe 3, como mostrado na Tabela 5.1.

Impurezas elementares em potencial derivadas de equipamento de fabricação:

A contribuição de impurezas elementares a partir dessa fonte pode ser limitada e o subconjunto de impurezas elementares que deve ser considerado na avaliação de

risco dependerá do equipamento usado na fabricação do produto medicinal. A aplicação do conhecimento do processo, seleção do equipamento, qualificação do equipamento e controles de BPF garantem uma baixa contribuição a partir de equipamentos de fabricação. As impurezas elementares específicas que causam preocupação devem ser avaliadas com base no conhecimento da composição dos componentes dos equipamentos de fabricação que tenham contato com os componentes do produto medicinal. A avaliação do risco a partir dessa fonte de impurezas elementares tem o potencial de ser usada para muitos produtos medicinais utilizando processos similares.

Em geral, os processos usados para preparar uma determinada substância medicinal são consideravelmente mais agressivos que os processos usados na preparação do produto medicinal quando avaliados em relação ao potencial de lixiviar ou remover impurezas elementares de equipamentos de fabricação. Seria esperado que as contribuições de impurezas elementares a partir de equipamentos de processamento de produtos medicinais fossem mais baixas que as contribuições observadas para a substância medicinal. No entanto, quando não for esse o caso com base no conhecimento ou entendimento do processo, o solicitante deve considerar o potencial de incorporação de impurezas elementares a partir de equipamentos de fabricação de produtos medicinais na avaliação de risco (por exemplo, extrusão de derretimento por aquecimento).

Impurezas elementares lixiviadas a partir de sistemas de fechamento de recipientes:

A identificação de impurezas elementares em potencial que podem ser introduzidas a partir de sistemas de fechamento de recipientes deve ser baseada em um entendimento científico das prováveis interações entre um determinado tipo de produto medicinal e sua embalagem. Quando uma revisão dos materiais de construção demonstrar que o sistema de fechamento do recipiente não contém impurezas elementares, não haverá necessidade de fazer mais uma avaliação de risco. Reconhece-se que a probabilidade de uma impureza elementar lixiviar para dentro de formas farmacêuticas sólidas é mínima e não requer mais considerações na avaliação de risco. Para formas farmacêuticas líquidas e semissólidas, há uma probabilidade maior de que as impurezas elementares sejam lixiviadas a partir do sistema de fechamento do recipiente durante a vida útil do produto. Devem ser realizados estudos para entender lixiviáveis em potencial a partir do sistema de fechamento de recipientes (após lavagem, esterilização, irradiação etc.). Essa fonte de impurezas elementares será tipicamente abordada durante a análise do sistema de fechamento do recipiente para o produto medicinal.

Os fatores que devem ser considerados (para formas farmacêuticas líquidas e semissólidas) incluem, mas não estão limitados a:

-

- Hidrofilia/ hidrofobicidade;
- Conteúdo iônico;
- pH;
- Temperatura (cadeia fria X temperatura ambiente e condições de processamento);
- Área da superfície de contato;

- Composição do recipiente/ componente;
- Esterilização final;
- Processo de embalagem;
- Esterilização do componente;
- Duração do armazenamento.

5.4 Recomendações de Elementos a serem Considerados na Avaliação de Risco

A seguinte tabela fornece recomendações para a inclusão de impurezas elementares na avaliação de risco. Essa tabela pode ser aplicada a todas as fontes de impurezas elementares no produto medicinal.

Tabela 5.1: Elementos a serem Considerados na Avaliação de Risco

Elemento	Classe	Se adicionado intencionalmente (todas as vias)	Se não adicionado intencionalmente		
			Oral	Parenteral	Inalatória
Cd	1	sim	sim	sim	sim
Pb	1	sim	sim	sim	sim
As	1	sim	sim	sim	sim
Hg	1	sim	sim	sim	sim
Co	2A	sim	sim	sim	sim
V	2A	sim	sim	sim	sim
Ni	2A	sim	sim	sim	sim
Tl	2B	sim	não	não	não
Au	2B	sim	não	não	não
Pd	2B	sim	não	não	não
Ir	2B	sim	não	não	não
Os	2B	sim	não	não	não
Rh	2B	sim	não	não	não
Ru	2B	sim	não	não	não
Se	2B	sim	não	não	não
Ag	2B	sim	não	não	não
Pt	2B	sim	não	não	não

Li	3	sim	não	sim	sim
Sb	3	sim	não	sim	sim
Ba	3	sim	não	não	sim
Mo	3	sim	não	não	sim
Cu	3	sim	não	sim	sim
Sn	3	sim	não	não	sim
Cr	3	sim	não	não	sim

5.5 Análise

À conclusão do processo de identificação de impurezas elementares em potencial, há dois resultados possíveis:

1) O processo de avaliação de risco não identifica quaisquer impurezas elementares em potencial. A conclusão da avaliação de risco, bem como informações e dados de apoio devem ser documentados.
2) O processo de avaliação de risco identifica uma ou mais impurezas elementares em potencial. Para quaisquer impurezas elementares identificadas no processo, a avaliação de risco deve considerar se há múltiplas fontes da(s) impureza(s) elementar(es) identificada(s) e documentar a conclusão da avaliação e as informações de apoio.

A avaliação de risco do solicitante pode ser facilitada com informações sobre as impurezas elementares em potencial, providenciadas pelos fornecedores de substâncias medicinais, excipientes, sistemas de fechamento de recipientes e equipamentos de fabricação. Os dados que apoiam a avaliação de risco podem vir de várias fontes, incluindo, mas não limitadas a:

- Conhecimento prévio;
- Literatura publicada;
- Dados gerados a partir de processos similares;
- Informações ou dados de fornecedores;
- Teste dos componentes do produto medicinal;
- Teste do produto medicinal.

Durante a avaliação de risco, vários fatores podem influenciar o nível da impureza em potencial no produto medicinal e devem ter sido considerados também. Tais fatores incluem, mas não estão limitados a:

- Eficiência da remoção de impurezas elementares durante mais processamento;
- Abundância natural dos elementos (especialmente importante para as categorias de elementos que não são adicionados intencionalmente);
- Conhecimento prévio das faixas de concentração de impurezas elementares a partir de fontes específicas;
- Composição do produto medicinal.

5.6 Resumo do Processo de Avaliação de Risco

A avaliação de risco é resumida revisando os dados específicos do produto ou componente relevante, combinados com as informações e o conhecimento adquiridos com os produtos ou processos, para identificar as prováveis impurezas elementares significativas que podem ser observadas no produto medicinal.

O resumo deve considerar a significância do nível observado ou previsto da impureza elementar em relação à EDP da impureza elementar. Como uma medida da significância do nível observado da impureza elementar, é definido um limiar de controle como um nível sendo 30% da EDP estabelecida no produto medicinal. O limiar de controle pode ser usado para determinar se haverá exigência de controles adicionais.

Se houver a expectativa de o nível total de impurezas elementares a partir de todas as fontes no produto medicinal ser consistentemente menor que 30% da EDP, então não são necessários controles adicionais, desde que o solicitante tenha avaliado apropriadamente os dados e demonstrado controles adequados sobre as impurezas elementares.

Se a avaliação de risco falhar em demonstrar que um nível de impurezas elementares é consistentemente menor que o limiar de controle, devem ser estabelecidos controles para assegurar que o nível de impurezas elementares não exceda a EDP no produto medicinal. (Ver Seção 6)

A variabilidade do nível de uma impureza elementar deve ser considerada na aplicação do limiar de controle dos produtos medicinais. As fontes de variabilidade podem incluir:

- Variabilidade do método analítico;
- Variabilidade do nível de impurezas elementares nas fontes específicas;
- Variabilidade do nível de impurezas elementares no produto medicinal.

No momento da submissão, na ausência de outra justificativa, o nível e a variabilidade de uma impureza elementar podem ser estabelecidos fornecendo os dados a partir de três (3) lotes representativos da escala de produção ou seis (6) lotes representativos da escala piloto do(s) componente(s) ou do produto medicinal. Para alguns componentes com variabilidade inerente (por exemplo, excipientes minerais), podem ser necessários dados adicionais para aplicar o limiar de controle.

Há muitas abordagens aceitáveis para resumir e documentar a avaliação de risco, que podem incluir: tabelas, resumos escritos de considerações e conclusões da avaliação. O resumo deve identificar as impurezas elementares, suas fontes e os controles e critérios de aceitação, conforme necessários.

5.7 Considerações Especiais para Produtos Derivados Biotecnologicamente

Para produtos derivados biotecnologicamente, os riscos de impurezas elementares estarem presentes em níveis que causam preocupação na fase de substância medicinal são considerados baixos. Em grande parte, isto se deve aos seguintes fatos: a) os elementos não são tipicamente usados como catalizadores ou reagentes na fabricação de produtos biotecnológicos; b) os elementos são adicionados em níveis residuais em meios de alimentação durante processos de cultura de células, sem acumulação e com diluição/ remoção significativa durante mais processamento; c) os esquemas típicos de purificação usados na fabricação de biotecnológicos, como extração, fases de cromatografia e diálise ou Ultrafiltração-Diafiltração (UF/DF) têm a capacidade de reduzir os elementos introduzidos em fases de cultura de células/

fermentação ou a partir do contato com equipamentos de fabricação a níveis insignificantes. Portanto, controles específicos de impurezas elementares até a fase de substância medicinal biotecnológica não são necessários, em geral. Nos casos em que a substância medicinal derivada biotecnologicamente contém estruturas sintéticas (como conjugados de anticorpo-medicamento), devem ser analisados controles apropriados do componente molecular pequeno para impurezas elementares.

Entretanto, fontes de impurezas elementares em potencial incluídas na fabricação do produto medicinal (por exemplo, excipientes) e outras fontes ambientais devem ser consideradas para produtos medicinais derivados biotecnologicamente. A contribuição dessas fontes ao produto terminado deve ser avaliada, porque são tipicamente introduzidas na fabricação de produtos medicinais em uma fase do processo em que a remoção subsequente de impurezas elementares não é realizada, geralmente. Os fatores de risco que devem ser considerados nessa avaliação devem incluir o tipo de excipientes usado, as condições do processamento e sua suscetibilidade a contaminação por fatores ambientais (por exemplo, áreas controladas para fabricação estéril e uso de água purificada) e a frequência geral de dosagem.

6. CONTROLE DE IMPUREZAS ELEMENTARES

O controle de impurezas elementares é uma parte da estratégia geral de controle para um produto medicinal, a qual garante que as impurezas elementares não vão exceder as EDPs. Quando o nível de uma impureza elementar pode exceder o limiar de controle, devem ser implementadas medidas adicionais para assegurar que o nível não exceda a EDP. As abordagens que um solicitante pode seguir incluem, mas não estão limitadas a:

- Modificação das fases no processo de fabricação que resultem na redução de impurezas elementares abaixo do limiar de controle, por meio de fases de purificação específicas ou não-específicas;
- Implementação de controles em processo ou a montante, desenvolvidos para limitar a concentração da impureza elementar abaixo do limiar de controle no produto medicinal;
- Estabelecimento de limites de especificação para excipientes ou materiais (por exemplo, intermediários sintéticos);
- Estabelecimento de limites de especificação para a substância medicinal;
- Estabelecimento de limites de especificação para o produto medicinal;
- Seleção de sistemas apropriados de fechamento de recipientes.

Podem ser aplicados testes periódicos a impurezas elementares, de acordo com os princípios descritos no guia Q6A do ICH.

As informações sobre o controle de impurezas elementares, que são fornecidas em uma submissão regulatória, incluem, mas não estão limitadas a: um resumo da avaliação de risco, dados apropriados, conforme necessário, e uma descrição dos controles estabelecidos para limitar as impurezas elementares.

7. CONVERSÃO ENTRE EDPS E LIMITES DE CONCENTRAÇÃO

As EDPs, relatadas em microgramas por dia (µg/dia) fornecidas neste documento informam a quantidade máxima permitida de cada elemento que pode estar contida

no consumo máximo diário de um produto medicinal. Devido ao fato de que a EDP reflete apenas a exposição total ao produto medicinal, é útil converter a EDP em concentrações, como uma ferramenta para analisar as impurezas elementares em produtos medicinais ou seus componentes. As opções listadas nesta seção descrevem algumas abordagens aceitáveis para estabelecer concentrações de impurezas elementares em produtos medicinais ou componentes, que garantiriam que o produto medicinal não excederia as EDPs. O solicitante pode selecionar qualquer uma dessas opções, desde que as concentrações permitidas resultantes garantam que o produto medicinal não exceda as EDPs. Na escolha de uma opção específica, o solicitante deve ter conhecimento sobre – ou supor – o consumo diário do produto medicinal. Os limites permitidos de concentração podem ser usados:

- Como ferramenta na avaliação de risco para comparar os níveis observados ou previstos à EDP;
- Em discussões com os fornecedores para ajudar a estabelecer controles a montante que garantiriam que o produto não exceda a EDP;
- Para estabelecer metas de concentração ao desenvolver controles em processo de impurezas elementares;
- Para transmitir informações sobre os controles de impurezas elementares em submissões regulatórias.

Conforme discutido na Seção 5.2, há múltiplas fontes de impurezas elementares em produtos medicinais. Ao aplicar qualquer uma das opções descritas abaixo, as impurezas elementares a partir de sistemas de fechamento de recipientes e equipamentos de fabricação devem ser consideradas antes de calcular a concentração máxima permitida nos componentes restantes (excipientes e substância medicinal). Se for determinado, durante a avaliação de risco, que os sistemas de fechamento de recipientes e os equipamentos de fabricação não contribuem para o nível de impurezas elementares no produto medicinal, não precisam ser considerados. Quando houver contribuições de sistemas de fechamento de recipientes e equipamentos de fabricação, essas contribuições podem ser consideradas subtraindo da EDP o consumo diário estimado a partir dessas fontes antes de calcular a concentração permitida nos excipientes e substância medicinal.

Opção 1: Limites de concentração comum permitida de elementos nos componentes do produto medicinal para produtos medicinais com consumos diários de até 10 gramas:

Essa opção não pretende sugerir que todos os elementos estejam presentes na mesma concentração, mas fornece uma abordagem simplificada para os cálculos.

A opção supõe que o consumo diário (quantia) do produto medicinal seja de 10 gramas ou menos, e que as impurezas elementares identificadas na avaliação de risco (os elementos alvo) estejam presentes em todos os componentes do produto medicinal. Usando a Equação 1 abaixo, bem como um consumo diário de 10 gramas do produto medicinal, essa opção calcula uma concentração comum permissível de elemento alvo para cada componente no medicamento. Essa abordagem, para cada elemento alvo, permite determinar uma concentração comum máxima fixa em microgramas por grama em cada componente. As concentrações permitidas encontram-se no Apêndice 2, Tabela A.2.2.

$$Concentração(\mu g / g) = \frac{EDP(\mu g / dia)}{quantia\ diária\ do\ produto\ medicinal(g/dia)} \quad (1)$$

Se todos os componentes em um produto medicinal não excederem as concentrações da Opção 1 para todos os elementos alvo identificados na avaliação de risco, então todos esses componentes podem ser usados em qualquer proporção no produto medicinal. Um exemplo usando essa opção é fornecido no Apêndice 4, Tabela A.4.2. Se as concentrações permitidas contidas no Apêndice 2, Tabela A.2.2, não forem aplicadas, deverão ser seguidas as Opções 2a, 2b ou 3.

Opção 2a: Limites de concentração comum permitida nos componentes de produtos medicinais para um produto medicinal com um consumo diário específico:

Essa opção é similar à Opção 1, exceto que não se supõe que o consumo diário do medicamento seja de 10 gramas. A concentração comum permitida de cada elemento é determinada usando a Equação 1 e o consumo máximo diário real.

Essa abordagem, para cada elemento alvo, permite determinar uma concentração comum máxima fixa em microgramas por grama em cada componente com base no consumo diário real informado. Um exemplo usando essa opção é fornecido no Apêndice 4, Tabela A.4.3.

Se todos os componentes em um produto medicinal não excederem as concentrações da Opção 2a para todos os elementos alvo identificados na avaliação de risco, então todos esses componentes podem ser usados em qualquer proporção no produto medicinal.

Opção 2b: Limites de concentração permitida de elementos em componentes individuais de um produto com um consumo diário específico:

Essa opção requer informações adicionais que o solicitante deve reunir quanto ao potencial de impurezas elementares específicas a estarem presentes em componentes específicos de produtos medicinais. O solicitante pode determinar as concentrações permitidas com base na distribuição de elementos nos componentes (por exemplo, concentrações mais elevadas em componentes com a presença de um elemento em questão). Para cada elemento identificado como potencialmente presente nos componentes do produto medicinal, a massa máxima esperada da impureza elementar no produto medicinal acabado pode ser calculada multiplicando a massa de cada material do componente vezes a concentração permitida estabelecida pelo solicitante em cada material e somando todos os componentes no produto medicinal, conforme descrito na Equação 2. A massa total da impureza elementar no produto medicinal deve cumprir as EDPs dadas no Apêndice 2, Tabela A.2.1, a menos que seja justificada de acordo com outras seções relevantes deste guia. Se a avaliação de risco determinou que um elemento específico não é uma impureza em potencial em um componente específico, não há necessidade de estabelecer um resultado quantitativo para aquele elemento naquele componente. Essa abordagem permite que a concentração máxima permitida de um elemento em certos componentes do produto medicinal possa ser mais elevada que o limite da Opção 1 ou da Opção 2a, mas isso deve então ser compensado por concentrações mais baixas permitidas em outros componentes do produto medicinal. A Equação 2 pode ser usada para demonstrar que os limites específicos por componente para cada elemento em cada componente de um produto medicinal garantam que a EDP será cumprida.

$$\mathrm{EDP}(\mu g/\mathrm{dia}) \geq \sum^{N} C_k \cdot M_k \qquad (2)$$

k=1

k = um índice para cada um dos N componentes no produto medicinal
C_k = concentração permitida da impureza elementar no componente k (µg/g)
M_k = massa do componente k no consume diário máximo do produto medicinal (g)

Um exemplo usando essa opção é fornecido no Apêndice 4, Tabelas A.4.4 – A.4.5.

Opção 3: Análise de Produto Acabado:

A concentração de cada elemento pode ser medida no produto medicinal acabado. A Equação 1 pode ser usada com a dose máxima diária total do produto medicinal para calcular uma concentração máxima permitida da impureza elementar. Um exemplo usando essa opção é fornecido no Apêndice 4, Tabela A.4.6.

8. ESPECIAÇÃO E OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Especiação é definida como a distribuição de elementos entre espécies químicas incluindo composição isotópica, estado eletrônico ou de oxidação e/ ou estrutura complexa ou molecular. Quando as toxicidades de diferentes espécies do mesmo elemento são conhecidas, a EDP tem sido estabelecida usando as informações de toxicidade das espécies que se esperam estar presentes no produto medicinal.

Quando são usadas medidas de impurezas elementares na avaliação de risco, os níveis totais de impurezas elementares em produtos medicinais podem ser usados para avaliar o cumprimento das EDPs. Não se espera que o solicitante forneça informações sobre especiação; no entanto, tais informações poderiam ser usadas para justificar níveis mais baixos ou mais altos quando a espécie identificada é mais ou menos tóxica, respectivamente, do que a espécie usada nas monografias do Apêndice 3.

Quando níveis totais de impurezas elementares nos componentes são usados na avaliação de risco, não se espera que o solicitante forneça informações sobre a liberação de uma impureza elementar do componente onde é encontrada. No entanto, tais informações poderiam ser usadas para justificar níveis mais altos do que os baseados no conteúdo total de impurezas elementares do produto medicinal.

9. PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

A determinação de impurezas elementares deve ser conduzida usando procedimentos apropriados, adequados para o fim pretendido. A menos que seja justificado de outra forma, o teste deve ser específico para cada impureza elementar identificada para controle durante a avaliação de risco. Devem ser usados procedimentos farmacopeicos ou procedimentos alternativos adequados para determinar os níveis de impurezas elementares.

10. GESTÃO DO CICLO DE VIDA

Os sistemas de qualidade e as responsabilidades de gestão descritas no guia Q10 do ICH pretendem incentivar o uso de abordagens científicas e com base no risco em cada fase do ciclo de vida, assim promovendo melhoria contínua em todo o ciclo de

vida do produto. O conhecimento do produto e do processo deve ser gerenciado desde o desenvolvimento por toda a vida comercial do produto até a descontinuação do produto, inclusive.

O conhecimento adquirido a partir do desenvolvimento, em combinação com a experiência e os dados da fabricação comercial, pode ser usado para melhorar ainda mais o entendimento do processo e o desempenho do processo. Tais melhorias podem reforçar os controles sobre as impurezas elementares. Reconhece-se que os dados de impurezas elementares disponíveis para alguns componentes estão de certa forma limitados à data de publicação deste guia, o que pode direcionar o solicitante a um conjunto específico de controles. Dados adicionais, se forem produzidos, podem levar a alterações dos controles.

Se alguma alteração ao produto medicinal ou componentes tiver o potencial de alterar o conteúdo de impurezas elementares do produto medicinal, a avaliação de risco, incluindo os controles estabelecidos para as impurezas elementares, deve ser refeita. Tais alterações podem incluir, mas não estão limitadas a: alterações nas rotas sintéticas, fornecedores de excipientes, matérias-primas, processos, equipamentos, sistemas de fechamento de recipientes ou instalações. Todas as alterações estão sujeitas a um processo interno de gestão de alterações (guia Q10 do ICH) e, se necessário, a exigências regulatórias regionais apropriadas.

GLOSSÁRIO

ACGIH:

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais).

ATSDR:

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Agência para o Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças).

CEC:

Commission of the European Community (Comissão da Comunidade Europeia).

CFR:

Code of Federal Regulations (USA) (Código de Regulamentos Federais)

Gestão de Alterações:

Uma abordagem sistemática para propor, avaliar, aprovar, implementar e rever alterações (guia Q10 do ICH).

CICAD:

Concise International Chemical Assessment Documents – WHO (Documentos Concisos Internacionais de Avaliação de Substâncias Químicas – OMS)

Sistema de Fechamento de Recipientes:

A soma de componentes de embalagem que, juntos, contêm e protegem a forma farmacêutica. Isso inclui componentes de embalagem primária e componentes de embalagem secundária, caso estes tenham a intenção de fornecer proteção adicional ao produto medicinal. Um sistema de embalagem é equivalente a um sistema de fechamento de recipientes (guia Q1A do ICH).

Estratégia de Controle:

Um conjunto planejado de controles, derivado do entendimento corrente do produto e do processo, que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controles podem incluir parâmetros e atributos relativos à substância medicinal e aos materiais e componentes do produto medicinal, condições operacionais das instalações e equipamentos, controles em processo, especificações de produto acabado e os métodos e frequência associados a monitoramento e controle (guia Q10 do ICH).

Limiar de Controle:

Um limite aplicado durante a avaliação de impurezas elementares para determinar se podem ser necessários elementos de controle adicionais para garantir que a EDP no produto medicinal não seja excedida. O limite é definido como 30% da EDP da impureza elementar específica sendo considerada.

Dose Diária:

A massa total de produto medicinal consumida por um paciente diariamente.

EFSA:

European Food Safety Agency (Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar).

EHC:

Environmental Health Criteria (IPCS, WHO) (Critérios Ambientais de Saúde)

EU SCOEL:

European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (Comitê Científico Europeu sobre Limites de Exposição Ocupacional a Agentes Químicos).

EU SEG:

European Union Scientific Expert Group (Grupo Científico de Especialistas da União Europeia).

Produtos Fitoterápicos:

Produtos medicinais contendo, exclusivamente, material vegetal e/ ou preparações medicinais vegetais como ingredientes ativos. Em algumas tradições, materiais de origem inorgânica ou animal também podem estar presentes.

IARC:

International Agency for Research on Cancer (Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer).

Risco de Unidade Inalatória:

O risco adicional, no limite superior, de câncer ao longo da vida, o qual estima-se resultar de exposição contínua a um agente a uma concentração de 1 µg/L em água ou de 1 µg/m^3 no ar. A interpretação do risco de unidade inalatória seria o seguinte: se o risco de unidade = 2 x 10^{-6} por µg/L, espera-se que 2 casos adicionais de câncer (estimativa no limite superior) se desenvolvam a cada 1.000.000 de pessoas se expostas diariamente no decurso da vida a 1 µg da substância química em 1 litro de água potável. (US EPA)

IPCS:

International Programme for Chemical Safety (Programa Internacional de Segurança Química).

IUPAC:

International Union of Pure and Applied Chemistry (União Internacional de Química Pura e Aplicada).

IRIS:

Integrated Risk Identification System, United States Environmental Protection Agency (Sistema Integrado de Identificação do Risco, Agência Norte-Americana de Proteção Ambiental).

LOAEL:

Lowest-Observed-Adverse-Effect Level

Nível Mínimo de Efeitos Adversos Observados: *concentração* ou quantia mínima de uma substância (*dose*), encontrada por experimento ou observação, que causa um *efeito adverso* na morfologia, capacidade funcional, crescimento, desenvolvimento, ou tempo de vida de um organismo *alvo* distinguível de organismos normais (controle) da mesma espécie e pressão/ estresse sob condições definidas de *exposição*. (IUPAC)

LoQ:

Limit of Quantitation

Limite de Quantificação: O limite de quantificação de um procedimento analítico individual é a quantia mínima de uma substância a ser analisada em uma amostra que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão adequadas. O limite de quantificação é um parâmetro de ensaios quantitativos para baixos níveis de compostos em matrizes de amostras e é usado particularmente para determinar impurezas e/ ou produtos de degradação (guia Q2 do ICH).

LOEL:

Lowest-Observed-Effect Level

Nível Mínimo de Efeito Observado: A dose mínima da substância em um estudo ou grupo de estudos que produz aumentos biologicamente significativos em frequência ou gravidade de quaisquer efeitos nos humanos ou animais expostos.

Fator de Modificação:

Um fator individual determinado por julgamento profissional de um toxicologista e aplicado a dados do bioensaio para relacionar esses dados à segurança humana (guia Q3C do ICH) (Ver o termo relacionado Fator de Segurança)

MRL:

Minimal Risk Level

Nível Mínimo de Risco: Uma estimativa da exposição diária humana a uma substância perigosa que provavelmente não tem um risco apreciável (ATSDR).

NAS:

National Academy of Science (USA) (Academia Nacional de Ciência)

NOAEL:

No-Observed-Adverse-Effect Level

Nível sem efeitos adversos observados: Maior concentração ou quantia de uma substância, encontrada por experimento ou observação, que não causa alteração adversa detectável na morfologia, capacidade funcional, crescimento, desenvolvimento, ou tempo de vida do organismo alvo sob condições definidas de exposição.

NOEL:

No-Observed-Effect Level

Nível sem efeitos observados: A maior dose da substância à qual não há aumentos biologicamente significativos em frequência ou gravidade de quaisquer efeitos nos humanos ou animais expostos.

NTP:

National Toxicology Program. (USA) (Programa Nacional de Toxicologia)

OEHHA**:**

Office of Environmental Health Hazard Assessment. (California, USA) (Autoridade de Avaliação de Perigos Ambientais para a Saúde)

OELV:

Occupational Exposure Limit Value. Valor de Limite de Exposição Ocupacional.

OSHA:

Occupational Safety and Health Administration. (USA) Administração de Segurança e Saúde Ocupacional.

PEL:

Permitted Exposure Limit. Limite de Exposição Permitido.

EDP:

Exposição Diária Permitida: O consumo máximo aceitável de impureza elementar em produtos farmacêuticos por dia.

Ciclo de Vida do Produto:

Todas as fases da vida do produto, desde o desenvolvimento inicial durante a comercialização até a descontinuação do produto (guia Q9 do ICH).

Qualidade:

O quanto um conjunto de propriedades inerentes de um produto, sistema ou processo cumpre exigências (ver a definição do guia Q6A do ICH especificamente para qualidade de substância medicinal e produtos medicinais) (guia Q9 do ICH).

Gestão do Risco da Qualidade:

Um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos à qualidade do produto medicinal em todo o ciclo de vida do produto (guia Q9 do ICH).

Sistema de Qualidade:

A soma de todos os aspectos de um sistema que implementa a política de qualidade e garante que os objetivos de qualidade sejam cumpridos (guia Q10 do ICH).

Risco:

A combinação da probabilidade de ocorrência de dano e a gravidade desse dano (Guia 51 do ISSO/IEC, guia Q9 do ICH).

Aceitação de Riscos:

A decisão de aceitar o risco (Guia 73 do ISO).

Análise do Risco:

A estimativa do risco associado aos perigos identificados (guia Q9 do ICH).

Avaliação do Risco:

Um processo sistemático de organizar informações para dar suporte a uma decisão sobre o risco, a ser tomada dentro de um processo de gerenciamento de risco. Consiste

na identificação de perigos e na análise e avaliação dos riscos associados à exposição a esses perigos (guia Q9 do ICH).

Controle de Riscos:
Ações que implementam as decisões de gerenciamento de risco (Guia 73 do ISO).

Identificação de Riscos:
O uso sistemático de informações para identificar fontes potenciais de danos (perigos) referentes à questão do risco ou descrição do problema (guia Q9 do ICH).

Gerenciamento de Riscos:
A aplicação sistemática de políticas, procedimentos e práticas de gestão da qualidade às tarefas de avaliar, controlar, comunicar e revisar riscos (guia Q9 do ICH).

Segurança:
Certeza prática de que não haverá efeitos adversos resultantes da exposição a um agente sob circunstâncias definidas (Ref 2).

Avaliação de Segurança:
Uma abordagem que foca no entendimento científico e medição de perigos químicos, bem como exposições a agentes químicos, e por fim os riscos associados a eles. Esse termo é frequentemente usado (e neste guia) como sinônimo de avaliação de risco (Ref 2).

Fator de Segurança:
Um fator composto (com caráter redutor) aplicado pelos especialistas em avaliação de riscos ao NOAEL ou outro ponto de referência, tais como a dose de referência ou o valor inferior do limite de confiança da dose de referência, para derivar uma dose de referência que seja considerada segura ou sem risco apreciável, como um consumo diário aceitável ou consumo diário tolerável (o NOAEL ou outro ponto de referência é dividido pelo fator de segurança para calcular a dose de referência). O valor do fator de segurança depende da natureza do efeito tóxico, o tamanho e o tipo da população a ser protegida, e a qualidade das informações toxicológicas disponíveis. Ver termos relacionados: Fator de Avaliação, Fator de Incerteza (Ref. 2).

Gravidade:
Uma medida das possíveis consequências de um perigo (guia Q9 do ICH).

TLV:
Threshold Limit Value

Valor Limite: A concentração no ar, à qual acredita-se que a maioria dos trabalhadores possa ser exposta diariamente sem um efeito adverso (isto é, efetivamente, o limiar entre as concentrações segura e perigosa). Os valores foram

estabelecidos (e são revistos anualmente) pela ACGIH e são concentrações ponderadas no tempo (TWA) para um dia de trabalho de 7 ou 8 horas e uma semana de trabalho de 40 horas e, portanto, relativas a efeitos crônicos (IUPAC).

TWA**:**
Time Weighted Average

Média Ponderada no Tempo: Conforme definida pela ACGIH, a *concentração da média ponderada no tempo* para um dia convencional de trabalho de 8 horas e uma semana de trabalho de 40 horas (IUPAC).

URF:
Unit Risk Factor. Fator de risco da unidade.

US DoL**:**
United States Department of Labor. Ministério do Trabalho dos EUA.

US EPA:
United States Environmental Protection Agency. Agência de Proteção Ambiental dos EUA.

WHO:
World Health Organization. Organização Mundial da Saúde – OMS.

REFERÊNCIAS

1. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan R, McGovern T, Norwood DL et al. Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. Toxicol Sci 2007;97(2):226-36.
2. IPCS. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, chapter 5: dose-response assessment and derivation of health based guidance values. Environmental Health Criteria 240. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2009;Table 5.5.
3. US EPA. 0410 Boron and Compounds. Integrated Risk Management System (IRIS). 2004.
4. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957;19:823-32.
5. Haxel GB, Hedrick JB, Orris GJ. Rare earth elements-critical resources for high technology. US Geological Survey 2005;Fact Sheet 087-02.

Apêndice 1: Método para Estabelecer Limites de Exposição

Para a maioria dos elementos, os níveis aceitáveis de exposição para impurezas elementares neste guia foram estabelecidos por meio do cálculo dos valores de EDP, de acordo com os procedimentos para estabelecer os limites de exposição a substâncias farmacêuticas (Ref. 1), e o método adotado pelo Programa Internacional de Segurança Química (IPCS) para Avaliar o Risco de Substâncias Químicas para a Saúde Humana (Ref. 2). Esses métodos são similares aos usados pelo Sistema Integrado de Informação sobre Risco da Agência de Proteção Ambiental dos EUA (US EPA), pela US FDA (Re. 3) e outros. O método é resumido aqui para dar um melhor entendimento sobre a origem dos valores de EDP. Quando um Nível Mínimo de Risco (MRL, em inglês) foi usado para estabelecer a EDP, não foram usados fatores de modificação adicionais, já que são incorporados na derivação do MRL. Para elementos carcinogênicos, foram usados fatores de risco de unidade para estabelecer a EDP usando um nível de risco de 1:100000, os quais estão descritos nas monografias individuais no Apêndice 3. Algumas EDPs para inalação foram derivadas usando limites de exposição ocupacional, aplicando fatores de modificação e considerando quaisquer efeitos específicos ao sistema respiratório.

A EDP é derivada a partir do Nível Sem Efeitos Observados (NO[A]EL), ou do Nível Mínimo de Efeito Observado (LO[A]EL) no estudo em animais mais relevante, como se segue:

$$EDP = NO(A)EL \times \text{Ajuste da Massa}/[F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5] \quad (A.1.1)$$

A EDP é derivada preferencialmente de um NO(A)EL. Se não for obtido um NO(A)EL, o LO(A)EL pode ser usado. Os fatores de modificação propostos aqui, para relacionar os dados a humanos, são do mesmo tipo dos "fatores de incerteza" usados em Critérios Ambientais de Saúde (Ref. 2), e dos "fatores de modificação" ou "fatores de segurança" no Fórum de Farmacopeias.

Os fatores de modificação são os seguintes:

F1 = Um fator para representar a extrapolação entre espécies
F1 = 1 para dados humanos
F1 = 5 para extrapolação de ratos para humanos
F1 = 12 para extrapolação de camundongos para humanos
F1 = 2 para extrapolação de cachorros para humanos
F1 = 2.5 para extrapolação de coelhos para humanos
F1 = 3 para extrapolação de macacos para humanos
F1 = 10 para extrapolação de outros animais para humanos

F1 considera a área de superfície comparativa: razão da massa corporal para a espécie em questão e para o homem. A área de superfície (S) é calculada como:

$$S = kM^{0.67} \quad (A.1.2)$$

em que M = massa corporal e a constante k foi considerada como 10. As massas corporais usadas na Equação A.1.2 são as mesmas mostradas abaixo na Tabela A.1.1.
F2 = Um fator de 10 para representar a variabilidade entre os indivíduos.

Um fator de 10 é dado geralmente para todas as impurezas elementares, e 10 é usado consistentemente neste guia.

F3 = Um fator variável para representar estudos de toxicidade de exposição de curto prazo

F3 = 1 para estudos que durem pelo menos uma meia vida (1 ano para roedores ou coelhos; 7 anos para gatos, cachorros e macacos)

F3 = 1 para estudos reprodutivos em que é coberto o período total de organogênese

F3 = 2 para um estudo de 6 meses em roedores, ou um estudo de 3,5 anos em não-roedores

F3 = 5 para um estudo de 3 meses em roedores, ou um estudo de 2 anos em não-roedores

F3 = 10 para estudos de duração mais curta

Em todos os casos, o fator mais alto foi usado para durações de estudo entre os pontos temporais, por exemplo, um fator de 2 para um estudo de 9 meses em roedores.

F4 = Um fator que pode ser aplicado em casos de toxicidade grave, por exemplo, carcinogenicidade não-genotóxica, neurotoxicidade ou teratogenicidade. Em estudos de toxicidade reprodutiva, são usados os seguintes fatores:

F4 = 1 para toxicidade fetal associada a toxicidade materna

F4 = 5 para toxicidade fetal sem toxicidade materna

F4 = 5 para um efeito teratogênico com toxicidade materna

F4 = 10 para um efeito teratogênico sem toxicidade materna

F5 = Um fator variável que pode ser aplicável se o NOEL não foi estabelecido

F5 = 1 para um NOEL

F5 = 1-5 para um NOAEL

F5 = 5-10 para um LOEL

F5 = 10 para um Nível Mínimo de Efeito Adverso Observado (LOAEL)

Para a maioria dos elementos, o NOAEL foi usado para estabelecer a EDP oral, usando um F5 de 1, já que os estudos não investigaram a diferença entre um NOAEL e NOEL e as toxicidades não foram consideradas "adversas" na dose selecionada para determinar a EDP.

O ajuste de massa supõe uma massa corporal arbitrária de 50 kg de um humano adulto de qualquer gênero. Essa massa relativamente baixa oferece um fator de segurança adicional em relação às massas padrão de 60 kg ou 70 kg, que são frequentemente usadas nesse tipo de cálculo. Reconhece-se que alguns pacientes pesam menos que 50 kg; esses pacientes são considerados dentro dos fatores de segurança embutidos usados para determinar uma EDP e que frequentemente foram usados estudos abrangendo a totalidade do período de vida. Para o chumbo, a população pediátrica é considerada a população mais sensível, e os dados dessa população foram usados para estabelecer a EDP. Portanto, as EDPs são consideradas apropriadas para substâncias farmacêuticas destinadas a populações pediátricas.

Como um exemplo da aplicação da Equação A.1.1, considere um estudo de toxicidade do cobalto em voluntários humanos, conforme resumido em Tvermoes (Ref. 4). O NOAEL para policitemia é de 1 mg/dia. A EDP para o cobalto nesse estudo é calculada como se segue:

EDP = 1 mg/dia /[1 x 10 x 2 x 1 x 1] = 0,05 mg/dia= 50 µg/dia

Nesse exemplo,
F1 = 1 estudo em humanos
F2 = 10 para representar diferenças entre indivíduos humanos
F3 = 2 porque a duração do estudo foi de 90 dias
F4 = 1 porque não foi encontrada toxicidade grave
F5 = 1 porque foi usado um NOAEL

Tabela A.1.1: Valores Usados nos Cálculos neste Documento

Peso corporal do rato	425 g	Volume respiratório do camundongo	43 L/dia
Peso corporal da rata prenha	330 g	Volume respiratório do coelho	1440 L/dia
Peso corporal do camundongo	28 g	Volume respiratório do porquinho-da-Índia	430 L/dia
Peso corporal de camundongo prenha	30 g	Volume respiratório de humano	28.800 L/dia
Peso corporal de porquinho-da-Índia	500 g	Volume respiratório do cachorro	9.000 L/dia
Peso corporal do macaco rhesus	2,5 kg	Volume respiratório do macaco	1.150 L/dia
Peso corporal do coelho (prenha ou não)	4 kg	Consumo de água do camundongo	5 mL/dia
Peso corporal do cão Beagle	11,5 kg	Consumo de água do rato	30 mL/dia
Volume respiratório do rato	290 L/dia	Consumo de alimento do rato	30 g/dia

Referências

1. United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989.
2. IPCS. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits, Environmental Health Criteria 170. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1994.
3. US FDA, Guidance for Industry and Other Stakeholders: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients (Redbook 2000), available at http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInfor mation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2006826.htm.
4. Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. Am J Clin Nutr 2014;99:632-46.