

NOTA TÉCNICA nº 04-009/2014 – GGINP/SUINP/ANVISA

Brasília, 05 de setembro de 2014.

Assunto: MATERIAL DE PARTIDA NOS PROCESSOS DE PRODUÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO HEPARINA.

1. Abrangência:

Esta nota é aplicada às Boas Práticas de Fabricação no processo de obtenção do insumo farmacêutico ativo heparina.

2. Abreviaturas e siglas:

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo.

BPF – Boas Práticas de Fabricação.

3. Introdução:

A fabricação de insumos farmacêuticos ativos (IFA) normalmente envolve várias etapas de produção, sendo que as Boas Práticas de Fabricação (BPF) devem ser adotadas a partir da introdução do material de partida no processo.

Os fabricantes de IFA devem avaliar o processo de produção para cada insumo e, baseado nas avaliações técnicas e de qualidade, identificar quais são os padrões de BPF aplicáveis a cada etapa.

Além disso, as empresas são responsáveis por propor quais são os materiais de partida dos IFA por ela produzidos.

4. Conceito de material de partida¹

Há diferentes guias que trazem definições para os materiais de partida, sendo que os mais conhecidos são ICH Q7, ICH Q11 e OMS.

Em 2012, foi publicada pela Anvisa a Consulta Pública nº 14, que trata das BPF de IFA. A definição de material de partida descrita nessa consulta está alinhada com tais guias e sua transcrição é a que segue:

¹ O conceito de material de partida contido nesta nota não se aplica para efeitos de registro, mas somente dentro do contexto de BPF, podendo ser coincidente ou não.

“Material de Partida - Substância química utilizada na produção de insumo farmacêutico ativo, que é normalmente incorporada como importante fragmento estrutural². Sua estrutura química, propriedades e características físicas e químicas, bem como o perfil de impurezas devem estar bem definidos.”

No caso de IFAs derivados de fontes animais, o processo é constituído de extrações e purificações até o isolamento final do insumo. Desta forma, o fragmento estrutural significante já está presente nos órgãos, fluidos ou tecidos, entretanto são misturas complexas, sendo impraticável estabelecer características químicas e físicas bem definidas (atributos críticos de qualidade).

As diretrizes das BPF são aplicáveis aos processos após a introdução do material de partida.

O dossiê de registro do produto biológico abrange todo o processo de fabricação da heparina iniciando a partir do fornecimento da mucosa. Entretanto, para efeitos de certificação de BPF, o material de partida é estabelecido conforme descrito a seguir.

5. Como estabelecer material de partida

De acordo com a RDC 249/05, o material de partida é estabelecido quando já foram realizadas as etapas de produção não destacadas na tabela 1. Quando os materiais de partida são introduzidos no processo produtivo, todos os requisitos de BPF devem ser integralmente atendidos. Esta definição é equivalente aos guias ICH Q7 e OMS.

Insumos farmacêuticos ativos derivados de fontes animais.	Coleta de órgãos, fluidos ou tecidos.	Corte, mistura e/ou processamento inicial.	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo.	Isolamento e purificação.	Processamento físico e embalagem.
---	---------------------------------------	--	--	---------------------------	-----------------------------------

Tabela 1 – Etapas em que são aplicados integralmente os requisitos da RDC 249/05 (etapas destacadas em cinza).

Desta forma, por meio desta tabela, é possível estabelecer que as etapas de corte, mistura e processamentos iniciais não estão incluídas no escopo da RDC 249/05. Sendo assim, empresas que realizam as atividades de coleta, corte, mistura e/ou processamentos iniciais não precisam ser avaliadas para fins de certificação de BPF.

Cumpra esclarecer que o processamento inicial de materiais obtidos de fonte animal compreende basicamente as etapas de extração e purificação inicial.

A extração normalmente é constituída por hidrólises enzimáticas, ácidas ou alcalinas.

Nas etapas iniciais de purificação são eliminadas as maiores quantidades de resíduos e são formados os materiais crus (heparina crua). Nas purificações iniciais podem ser utilizados vários processos como, por exemplo, separação por peso molecular, troca iônica, tratamentos químicos e separação por solubilidade, dentre outros. Cada etapa

² Fragmento estrutural significante: este termo é incluído na definição para distinguir o material de partida de reagentes, ou outros materiais, que normalmente contribuem com elementos estruturalmente menores (exemplo: grupos de proteção, ânions ou cátions que formam o sal, grupos utilizados na formação de ésteres ou outros derivados etc.).

pode conter diferentes processos específicos e particulares desenvolvidos, e, desta forma, podem ser formados materiais com especificações diferentes dependendo do processo utilizado.

Considerando que não há como definir uma etapa específica onde é formado o material de partida, devido aos vários tipos de processos possíveis, diferentes aspectos devem ser considerados pelo fabricante do IFA ao se definir e justificar a escolha de um material de partida adequado.

No geral, é esperado que o IFA seja obtido a partir do material de partida (material cru) por meio de várias etapas de purificação. É importante notar que, em geral, alterações nas condições de operação e nas especificações de materiais no início do processo têm menor potencial de impacto na qualidade do IFA.

A definição do material de partida deve ser justificada de forma que seja assegurado que o IFA seja obtido de forma robusta e consistente.

O fabricante do IFA, quando possuir vários fornecedores de materiais de partida (ou diferentes rotas de manufatura), deve demonstrar que o IFA possui atributos de qualidade apropriados, independentemente do fornecedor.

Não é aceitável que, após a introdução do material de partida, haja apenas etapas operacionais físicas, como por exemplo: moagem ou micronização. Isto porque apenas estas etapas são insuficientes para fornecer garantia consistente da qualidade do IFA por não envolverem a eliminação de impurezas e, conseqüentemente, o controle de etapas críticas. Note que na tabela 1, após a introdução do material de partida, há etapas de purificação.

Os materiais de partida devem ser definidos de forma que seja possível controlar as impurezas presentes sem afetar a qualidade do IFA. Este controle deve ser justificado e envolver a robustez do processo e a garantia de levar sempre a um insumo com a qualidade apropriada.

Não se deve aceitar como justificativa, de forma isolada, o fato de uma substância ser disponível comercialmente para defini-la como o material de partida.

Diferentes intermediários podem existir e ser qualificados para a fabricação de heparinas de baixo peso molecular, como por exemplo, heparina ligada à resina, heparina crua parcialmente purificada ou heparina sódica ou cálcica. Entretanto, esses intermediários não podem ser considerados como material de partida.

6. Especificação do material de partida

O fabricante do IFA deve definir a especificação do material de partida, a qual deve envolver impurezas e considerar limites para impurezas conhecidas, desconhecidas e totais, e, quando apropriado, limites para solventes. O método analítico deve ser capaz de detectar as impurezas.

7. Qualificação de Fornecedores

Auditorias regulares nos fornecedores de matérias primas ou materiais de partida devem ser realizadas pelo fabricante do IFA, para verificar a conformidade dos materiais em diferentes estágios de fabricação.

A qualidade do material de partida necessita documentação adicional sobre sua fonte, origem, cadeia de distribuição, método de fabricação e controles realizados, para assegurar nível de controle adequado, incluindo qualidade microbiológica e controle de enfermidades animais (p. ex. encefalopatia espongiforme transmissível).

Medidas de controle para materiais de partida ou matérias primas em estabelecimentos como abatedores devem incluir elementos apropriados de um Sistema de Gerenciamento da Qualidade para assegurar um nível satisfatório de treinamento dos operadores, rastreabilidade de materiais, controle e consistência.

As medidas de controle supracitadas devem estar estabelecidas para prevenir intervenções que possam afetar a qualidade dos materiais, ou que ao menos forneçam evidências de tais atividades ao longo da cadeia de fabricação e fornecimento. Isso inclui a movimentação de materiais entre locais de coleta inicial, purificação inicial e final, armazenamento, centros de distribuição etc. Detalhes dessas atividades devem ser registrados em um sistema de rastreabilidade e qualquer desvio, investigado e ações corretivas e preventivas, adotadas.

8. Considerações Finais

A definição do material de partida é responsabilidade do próprio fabricante do IFA. A justificativa para tal definição deve ser apresentada à autoridade sanitária envolvida na avaliação do insumo, que será responsável por avaliar o mérito de tal decisão. Caso o órgão regulador discorde da definição, o fabricante deve redefinir o material de partida.

Para fins de certificação de BPF do IFA heparina sódica/cálcica e heparinas de baixo peso molecular, serão consideradas as etapas de purificação a partir da heparina crua.

As empresas que realizam as etapas de processamento inicial mencionadas anteriormente serão objeto de inspeções de BPF periódicas, no que for aplicável, e estão sujeitas à concessão de Autorização de Funcionamento e Licença ou Alvará pelas autoridades sanitárias competentes.

9. Referências

Consulta Pública nº 14, de 30 de janeiro de 2012.

EMA – Eudralex - EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 2 - Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use, 2012

EMA - Guideline on the use of starting materials and intermediates collected from different sources in the manufacturing of non-recombinant biological medicinal products, 2013.

Q11 ICH – Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities).

Q7 ICH - Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients.

RDC Nº. 249, DE 13 DE SETEMBRO DE 2005.

WHO Technical Report Series, No. 957, 2010, ANEXO II.