

**NOTA TÉCNICA nº 06-001/2015 – COISC/GGINP/SUINP/ANVISA
COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA**

Brasília, 08 de setembro de 2015.

Assunto: Material de partida nos processos de produção de insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese e semissíntese.

1. Abrangência:

Esta nota é aplicada às Boas Práticas de Fabricação no processo de produção de insumos farmacêuticos ativos obtidos por síntese e semissíntese.

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, baseados nas avaliações técnicas e de qualidade, definir quais são os fragmentos estruturais significantes e 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 IFAs 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 2014, foi publicada pela Anvisa a RDC 69/14, que trata das BPF de IFA.

A definição de material de partida descrita nessa norma 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.”

As diretrizes das BPF são aplicáveis aos processos depois da introdução do material de partida.

5. Como estabelecer material de partida

As empresas têm indicado, como material de partida, substâncias que na rota de síntese ficam localizadas a uma ou duas etapas sintéticas do IFA final. Como consequência, esta abordagem pode permitir lacunas de informação sobre potenciais impurezas que possam aparecer durante etapas prévias de síntese, o que não permite uma definição adequada do perfil de impurezas do IFA.

Desta forma, em muitas situações, verifica-se a ocorrência de etapas críticas anteriores à definição do material de partida dada pela empresa. Como consequência, inspetores e técnicos dos entes reguladores são levados a não aceitar esta definição, uma vez que alterações anteriores à definição do material de partida podem levar a empresa a não avaliar possíveis impactos na qualidade do IFA.

De acordo com a RDC 69/14, o material de partida é estabelecido quando já foram realizadas as etapas de produção não destacadas em cinza na tabela 1. Quando os materiais de partida são introduzidos no processo produtivo, os requisitos de Boas Práticas de Fabricação devem ser atendidos. Esta definição é equivalente aos guias internacionais ICH Q7a e OMS.

Síntese química	Produção dos materiais de partida para o insumo farmacêutico ativo	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Produção do(s) intermediário(s)	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
-----------------	--	---	---------------------------------	--------------------------	----------------------------------

Tabela 1 – Etapas em que são aplicados os requisitos da RDC 69/14 (etapas destacadas em cinza).

No geral é esperado que várias etapas sintéticas separem o material de partida do IFA. Importante notar que, em geral, alterações nas condições de operação e nas especificações de materiais, presentes no início do processo, têm menor potencial de impacto na qualidade do IFA.

² Fragmento estrutural significativo: 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.).

A justificativa da definição de material de partida envolvendo poucas etapas sintéticas até o IFA é possível, mas é considerada excepcional. Nestes casos, deve haver dados e evidências de que as etapas para a síntese do material de partida não são críticas para a qualidade do IFA.

Na maioria das situações, materiais de partida não devem ter uma estrutura muito próxima ao insumo final porque a empresa pode estar deixando de controlar etapas críticas.

Os materiais de partida devem ser definidos de forma que seja possível controlar as impurezas presentes sem afetar a qualidade do IFA final. Este controle deve ser justificado e envolver a robustez do processo na fase de *up-stream* e a garantia de levar sempre ao insumo com a qualidade apropriada. Por exemplo, a justificativa deve envolver a capacidade de uma impureza e seus derivados, presentes no material de partida, serem removidos no processo de fabricação do IFA, ou detectados em níveis aceitáveis.

Várias empresas justificam o fato de a substância ser disponível comercialmente para defini-la como material de partida. Este fato isolado não é aceito como justificativa.

Quando o material de partida é uma substância química comercialmente disponível (normalmente *commodity*) de um mercado não farmacêutico, geralmente, ele pode ser aceito como MP porque não há requerimentos de boas práticas previstos para estes outros mercados. Se o fabricante purifica este material é necessário estabelecer especificações para o material recebido e para o purificado.

O número de purificações (e especificações intermediárias) também pode ser útil na avaliação do material de partida uma vez que purificações repetidas auxiliam no controle de impurezas. Importante notar que impurezas que são formadas no início do processo têm maior probabilidade de serem removidas do que impurezas que surgem no final.

A empresa deve ser capaz de justificar onde as impurezas são formadas, removidas ou se permanecem no processo e, dessa forma, estabelecer o perfil de impurezas 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 independente do fornecedor.

Não é aceitável que após a introdução do material de partida haja apenas etapas operacionais não definidas como etapas sintéticas, tais como formação e transformação de sais, purificação, moagem ou micronização. Isto porque apenas estas etapas são insuficientes para fornecer garantia consistente da qualidade do IFA por não envolverem a construção da molécula e conseqüentemente o controle de etapas críticas. Note que na tabela 1, após a introdução do material de partida, anteriormente ao processamento físico, há etapas de produção, isolamento e purificação.

Diante do que foi exposto neste item, intermediários não isolados ou muito instáveis não são materiais de partida apropriados.

6. Especificação do material de partida

Os materiais de partida devem ser caracterizados, possuir especificação completa e métodos analíticos apropriados.

Para que a especificação seja adequada, deve ser do conhecimento do fabricante do IFA todo o processo de obtenção (síntese e/ou fermentação/extração vegetal) do material de partida, assim como alterações que possam ocorrer nestes processos (qualificação de fornecedor robusta).

A especificação do material de partida deve envolver impurezas e considerar limites para impurezas conhecidas, desconhecidas e totais e, quando apropriado, limites para solventes, reagentes e catalisadores usados na síntese do material de partida.

A especificação deve ser justificada, e esta justificativa deve envolver a rota sintética.

O método analítico deve ser capaz de detectar as impurezas.

Nota: Impurezas potenciais nos materiais de partida devem ser caracterizadas e a origem e destino (eliminação) das impurezas definidas no processo de síntese do IFA. Para que esta avaliação seja possível, a empresa deve possuir conhecimento da rota sintética do material de partida.

7. Materiais de partida de processos semissintéticos

Insumo de origem semissintética é aquele no qual a estrutura molecular principal foi formada pela combinação de síntese química e elementos de origem biológica (ex.: fermentação ou extração vegetal).

No caso de fermentação, a RDC 69/14 descreve o início das boas práticas como a introdução das células no processo fermentativo. No caso de extração vegetal, o material de partida é atribuído após extrações iniciais terem sido realizadas, conforme Tabela 2.

Processo clássico de fermentação para produção de insumos farmacêuticos ativos	Estabelecimento do banco de células	Manutenção do banco de células	Introdução das células no processo fermentativo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos extraídos de fontes vegetais	Coleta da planta e corte	Extração(ões) inicial(is)	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem

Tabela 2 – Etapas em que são aplicados os requisitos da RDC 69/14 (etapas destacadas em cinza).

No caso de semissíntese tem-se inicialmente um dos dois processos seguido por etapas de síntese química. Dessa forma o início da aplicação da norma pode ser estabelecido como o do processo fermentativo ou da extração vegetal.

A definição do produto de fermentação, ou de extração, como material de partida pode ser aceitável desde que justificada apropriadamente. Tal situação deve considerar o controle do perfil de impurezas destes produtos (especificação abrangente) uma vez que estes processos normalmente levam a misturas complexas.

Se for possível demonstrar que algum intermediário, pós-processo fermentativo/extrativo, se encaixe nos critérios e considerações estabelecidas nesta Nota, então este intermediário pode ser determinado como material de partida. Neste caso, a empresa deve avaliar se é possível estabelecer uma especificação (e o perfil de impurezas) do material de partida que não seja afetada pelo perfil de impurezas do produto fermentado/extraído.

8. Como apresentar a justificativa

A documentação submetida ao ente regulatório deve envolver uma descrição detalhada do processo de produção do IFA (etapas sintéticas, purificações, etapas físicas etc.). Deve ainda descrever onde as potenciais impurezas (i.e. aquelas que podem ser formadas considerando os mecanismos de reação, reações laterais, degradações, impurezas de reagentes, catalizadores, solventes etc..) são formadas e eliminadas/reduzidas, de forma que o controle das impurezas no IFA seja entendido (discussão das etapas e controles críticos).

Deve ser apresentado um fluxo descrevendo todas as transformações empregadas para sintetizar o material de partida, incluindo solventes, reagentes, catalizadores e materiais auxiliares utilizados, além da justificativa da especificação do material de partida, com o propósito de auxiliar a avaliação. Essas informações devem ser submetidas para cada fornecedor, devendo estes ser identificados com nome e endereço.

9. Considerações finais

A definição do material de partida é responsabilidade do próprio fabricante do IFA final. 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 ente regulador discorde da definição, o fabricante deve redefinir o material de partida.

Após aprovação, quaisquer alterações na rota sintética envolvendo a redefinição do material de partida devem ser novamente submetidas à avaliação.

Devido aos vários tipos de tecnologias existentes envolvidas na produção de IFAs, não é possível estabelecer uma regra geral que defina em que momento são formados os materiais de partida. Portanto, a definição do material de partida depende do processo, atributos de qualidade e do tipo de controle de cada processo.

10. Referências

EMA – Eudralex - EU guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal

EMA – Reflection paper on the requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances, 2014.

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 N°. 69, de 8 de dezembro de 2014.

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