

NOTA TÉCNICA CONJUNTA 01/2016 – COIFA/GGMED- COINS/GIMED 22, de abril de 2016

Assunto	Uso de mistura de solventes na fabricação de IFAs
----------------	--

1 Abrangência

Esta nota é aplicada às petições de registro, pós-registro de Insumos Farmacêuticos Ativos- IFAs Registro e Pós-registro de medicamentos
Boas práticas de fabricação de Insumos Farmacêuticos ativos

2 Abreviaturas e siglas

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
BPF – Boas Práticas de Fabricação

3 Discussão e motivação

Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) representam o início da cadeia produtiva da indústria farmacêutica. Para assegurar a qualidade na produção de medicamentos, uma das atitudes necessárias é o controle e conhecimento das matérias-primas envolvidas em sua síntese.

A gasolina, o diesel e o éter de petróleo são constituídos por misturas de hidrocarbonetos. Suas composições são variadas e dependem de fatores que vão desde a origem do petróleo que é utilizado, à planta na qual é feito o refino.

Devido à falta de constância em suas composições não é possível estimar e estabelecer corretamente quais seriam os contaminantes possíveis, ou quais testes seriam necessários para o controle de qualidade em um produto que utilize misturas cujas proporções não sejam constante (misturas não constantes) como solvente, em especial em etapas finais da síntese.

Na composição destas misturas, em geral, é possível encontrar metais pesados e solventes classe 1, 2 e 3 (ICH Q3C(R5)), como o benzeno, hexano, n-heptano, entre outros.

As normas brasileiras, em comum acordo com guias internacionais – ex. ICH Q3C (R5), determinam que o uso e a necessidade do uso de solventes com alta toxicidade devem ser indicados claramente. O solvente deve ter sua composição química estabelecida e propriedades químicas e físicas determinadas.

No caso do uso de misturas, as proporções de todos seus componentes devem ser estabelecidas e constantes, todas as impurezas e prováveis impurezas devem ser conhecidas e controladas durante o processo produtivo, sendo verificadas no controle de qualidade. Em misturas não constantes, como gasolina, diesel ou éter de petróleo, tal prática se torna inatingível.

Porém, o uso de mistura de solventes não constantes na manufatura de fármaco em estágios iniciais da síntese pode ser admitido. As etapas iniciais de síntese são seguidas de outras etapas de síntese e de purificação (onde não haja o uso de mistura de solventes), proporcionando diversas oportunidades para que as impurezas sejam retiradas.

A definição destes estágios iniciais da síntese deve ser baseada em análise de risco, o qual deve conter evidências claras do racional técnico utilizado para justificar o uso de mistura de solventes em tais etapas.

O uso de misturas de solventes não constantes deve ser justificado. A justificativa deve envolver a possibilidade de carreamento de suas impurezas, a estratégia de controle destas impurezas e robustez do processo.

Pode ser utilizada como estratégia de controle, a quantificação das possíveis porções mais tóxicas nos intermediários seguintes.

4 Decisão

Misturas de solventes não constantes podem ser **unicamente** utilizadas na manufatura de fármacos em estágios iniciais da síntese, seguidas de etapas de síntese e purificações (onde não haja o uso de mistura de solventes).

Seu uso deve ser justificado, devendo incluir a possibilidade de carreamento de suas impurezas, estratégias de controle destas impurezas e controle no processo produtivo de forma a assegurar boas práticas de fabricação e qualidade final do IFA.

O uso de mistura de solventes não constantes em etapas finais de purificações, como destilações ou cristalizações finais do IFA **não é aceitável**.

Obs.:

Caso ainda permaneça alguma dúvida entre em contato com a COIFA pelos [canais de atendimento da Anvisa](#).

5 Referências

- (1) Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR). 1995. Toxicological profile for fuel oils. Atlanta, GA: U.S. Departmente of Health and Human Services, Public Health Service.
- (2) ICH Harmonized Tripartide Guideline- Impurites: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5); Current Step 4 version dated 4 February 2011

Patrícia Ferrari Andreotti
Gerência Geral de Medicamentos

e

Marcelo Vogler de Moraes
Gerente Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária