

Insumos Farmacêuticos Ativos Atípicos – Desafios Regulatórios

22º Encontro Técnico e 18º Encontro Empresarial da ABRASP

Rosana Mastellaro

25 de outubro de 2017

- **Mai/2014** – Publicada a Nota Técnica n° 01/2014 – GEMAT/GGTPS/ANVISA – Enquadramento de Lubrificantes Oculares. GGTPS apresenta ao setor produtivo informações sobre o enquadramento de produtos destinados à lubrificação ocular.
- **Fev/2015** – publicada a RDC 05/2015 que prevê que os lubrificantes oftálmicos atualmente registrados como produtos para saúde passarão a medicamentos específicos em até 24 (vinte e quatro) meses da entrada em vigor da Resolução.
- **Mar/2015** – publicada NT 55/2015 que trata do reenquadramento das lágrimas artificiais e lubrificantes oculares como medicamentos específicos
- **2016** – publicada NT 003/2016 – esclarecimentos acerca dos prazos estabelecidos na RDC 05/2015
- **Mar/2016** – publicação do “Perguntas e respostas frequentes sobre o reenquadramento de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares como medicamentos específicos”
- ***O Perguntas e Respostas foi publicado mais de 1 ano após a publicação da RDC 05/2015, sendo esclarecidas algumas dúvidas e solicitado informações adicionais àquelas exigidas pela legislação vigente.***

Impactos relacionados à alteração de classificação

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

- Excipientes, nacional e internacionalmente, mesmo possuindo grau farmacêutico, elas não são consideradas e fabricadas como IFA, ou seja, não possuem: documentação técnica detalhada para IFA (DMF), estabilidade Zona IVb, nem estão descritas em monografia oficial como ativos.
- Assim, apesar da RDC 24/2011 não prever a necessidade de DMF e estabilidade Zona IVb, a própria legislação prevê em seu Art. 3º paragrafo 2º, que as empresas interessadas no registro de medicamentos específicos deverão cumprir na íntegra esta resolução bem como demais normas complementares (como por exemplo a RDC 45/12).

RDC Nº 45, DE 9 DE AGOSTO DE 2012

- *Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.*
- Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico para realização dos testes de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos com o objetivo de prever, determinar ou acompanhar sua data de re-teste ou seu prazo de validade.
- Art. 2º Os estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos devem cumprir as diretrizes estabelecidas na presente Resolução.

RDC Nº 45, DE 9 DE AGOSTO DE 2012

- *Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.*
- VII - Insumo Farmacêutico Ativo - IFA - Qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada a um paciente, **atua como ingrediente ativo podendo exercer atividade farmacológica** ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.

Definição IFA

- “Insumo farmacêutico ativo: **qualquer substância** introduzida na formulação de uma forma farmacêutica **que**, quando administrada em um paciente, **atua como ingrediente ativo**. Tais substâncias podem exercer **atividade farmacológica** ou **outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção** de uma doença, podendo **ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano**”. (RDC 17/2010)

- São consideradas lágrimas artificiais e lubrificantes oftálmicos, produtos contendo emolientes, usualmente polímeros solúveis em água (por exemplo, derivados de celulose, dextrano 70, gelatina, poliois, álcool polivinílico ou povidona), aplicados topicamente no olho para proteger e lubrificar a superfície mucosa, aliviando a irritação, ardor e secura dos olhos.
- Produtos oftálmicos contendo associações entre emolientes e substâncias farmacologicamente ativas ou substâncias farmacologicamente ativas isoladas permanecem enquadrados em suas categorias atuais.

Impactos relacionados à alteração de classificação

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

- Atuais fornecedores não têm interesse em realizar os estudos de estabilidade e demais testes necessários e na maioria dos casos proíbem a empresa de realizá-los e de utilizar os excipientes como IFAs.
- Outra questão impactante está relacionada à precificação de tais produtos, já que a sua classificação como medicamento requer controle de preço, conforme preconizado na Resolução nº 02/2004 da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED.

Classificação ao redor do mundo

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

De todos os países listados abaixo, praticamente em 60% deles os lubrificantes são classificados como produtos para saúde (devices) enquanto 40 % são classificados como medicamentos. No entanto, se considerarmos as principais agências reguladoras reconhecidas pela Anvisa EMA, TGA(AUS), todas elas classificam tais produtos como produtos para saúde ou no caso do Health Canadá e FDA, medicamentos OTC - notificados.

Classificação ao redor do mundo

Região	País	Classificado como medicamento ou device
EMEA (EEA)	AUSTRIA	Device
EMEA (EEA)	BELGIUM	Device
EMEA (EEA)	BULGARIA	Device
EMEA (EEA)	CROATIA	Device
EMEA (EEA)	CYPRUS	Device
EMEA (EEA)	CZECH REPUBLIC	Device
EMEA (EEA)	DENMARK	Device
EMEA (EEA)	ESTONIA	Device
EMEA (EEA)	FINLAND	Device
EMEA (EEA)	FRANCE	Device
EMEA (EEA)	GERMANY	Device
EMEA (EEA)	GREECE	Device
EMEA (EEA)	HUNGARY	Device
EMEA (EEA)	ICELAND	Device
EMEA (EEA)	IRELAND	Device
EMEA (EEA)	ITALY	Device
EMEA (EEA)	LATVIA	Device
EMEA (EEA)	LICHTENSTEIN	Device
EMEA (EEA)	LITHUANIA	Device
EMEA (EEA)	LUXEMBOURG	Device
EMEA (EEA)	MALTA	Device
EMEA (EEA)	NETHERLANDS	Device
EMEA (EEA)	NORWAY	Device
EMEA (EEA)	POLAND	Device
EMEA (EEA)	PORTUGAL	Device
EMEA (EEA)	ROMANIA	Device
EMEA (EEA)	SLOVAKIA	Device
EMEA (EEA)	SLOVENIA	Device
EMEA (EEA)	SPAIN	Device
EMEA (EEA)	SWEDEN	Device
EMEA (EEA)	UNITED KINGDOM	Device
EMEA (EEA)	TURKAMENISTAN	Device

Região	País	Classificado como medicamento ou device
Asia/Russia	CHINA	Medicamento
Asia/Russia	HONG KONG	Medicamento
Asia/Russia	INDONESIA	Medicamento
Asia/Russia	KOREA	Medicamento
Asia/Russia	MALAYSIA	Medicamento
Asia/Russia	PAKISTAN	Medicamento
Asia/Russia	SINGAPORE	Medicamento
Asia/Russia	SRI LANKA	Medicamento
Asia/Russia	THAILAND	Medicamento
Asia/Russia	VIETNAM	Medicamento
Oceania	AUS/ New Zealand	Device
América do Norte	MÉXICO	Device
América do Norte	CANADA	Device / OTC
América do Norte	EUA	Medicamento OTC

Um novo conceito

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

IFAA

INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

ATÍPICO

O que são IFA atípicos?

- “The so-called ‘atypical actives’ are chemicals which **do not have solely a medical function** and are often **used**, usually in much greater quantities, **in other industrial sectors** than the pharmaceutical one (food, cosmetic, personal care, etc.) or they are used in the pharmaceutical sector, but primarily as excipient.” (EU)

O que são IFA atípicos?

- “APIs which are currently used as pharmaceutical excipients, or as ingredients in natural health products (NHP), foods, cosmetics and that meet recognized standards other than GMPs” (Health Canada)

O que são IFA atípicos?

- Substâncias que são convencionalmente usadas na indústria química, alimentícia, cosmética, de saneantes ou farmacêutica com finalidades diversas (reagentes químicos, ingredientes alimentícios, cosméticos ou de saneantes, excipientes, etc.) e que, nos medicamentos específicos ou notificados, são classificados como IFA.

IFA atípicos – Europa

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

Alginic acid
Aluminium oxid
Ammonium (acetate, chloride)
Amylmetacresol
Avobenzone
Benzoyl peroxide
Benzylic alcohol
Borax
Butanediol (1,3 – butandiol)
Caffeine
Calcium carbonate
Camphor
Coalor
Chaolin [or kaolin]
Charcoal (Carbo vegetalis, Beech wood)
Chlorhexidine digluconate
Chloroxylenol
Chloride
Choline hydrogentartrate
Chromium
Coal tar (extract)
Coenzyme A
Coenzyme Q10 [or Ubidecarenon]
Copper (acetate, sulphate)
Citric acid
Ethanol
Fish oil
Formic acid
Glucose
Glycerol
Honey
Hydrotalcite
Iodine
Ipecachuana (extract)
Iron
Lactic acid
Lanolin
Lemon juice
Magnesium (carbonate, gluconate, hydroxyde, oxide, phosphate)
Manganese
Marigold extract (Extractum Calendulae e floribus spirituosum spissum)
Menthol
Molybdenum
Nitric acid
Oxybenzone
Padimate O

Plant oils:
Lavender oil
Cinnamon oil
Pine oil
Wild thyme oil
Rosemary oil
Clove oil
Lemon oil
Eucalyptus oil
Cedar oil
Pine needle oil
Peppermint oil

Vitamins:
Ascorbic acid [or Vitamin C]
Biotin
Folacin (Folic acid)
Niacin
Pantothenic acid
Riboflavine
Thiamin
Vitamin A
Vitamin B12
Vitamin B6
Vitamin D
Vitamin E
Vitamin K

Paraffin (white soft paraffin, yellow soft paraffin, light liquid paraffin)
n-Pentane
Phenol
Phosphoric acid
Phosphorus
Pine tar
Polyethylene glycol
Potassium (bicarbonate, carbonate, citrate, chloride, iodine, phosphate)
Propan-1-ol
Propan-2-ol
Pumpkin seed and extract
Resorcinol [or resorcin]
Selenium
Silica
Simethicone
Sodium (bicarbonate, carbonate, chloride, citrate)
Sodium Pyrrolidone Carboxylate
Starch (from rice)
Sulphur
Tartaric acid
Terpine hydrate
Treacle [or molasses]
Triclosane
Turpentine
Urea
Vaseline
Witch hazel extract (Extractum Hamamelis e folus et cortice spirituosum spissum)
Zinc oxide

Vegetable oils:
Soy oil
Arachide oil

IFA atípicos – Canadá

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

L-Proline
L-Serine
L-Threonine
L-Tyrosine
L-Valine
Magnesium Carbonate
Magnesium Chloride
Magnesium Hydroxide
Magnesium Oxide
Medium Chain Triglycerides
Menthol
Meradimate
Methylene Blue
Mineral Oil
Nitrofurazone
Oat Fibre
Octinoxate
Octisalate
Octocrylene
Octyl Dimethyl
Octyl Methoxycinnamate
Octyl Salicylate
Olive Oil
Oxybenzone (Benzophenone-3)
Padimate A
Padimate O
Patent Blue Sodium
Peanut Oil

Pectin
Petrolatum (Petroleum Jelly)
Phenol
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid
Phosphoric Acid
Piroctone (as Piroctone Olamine or Piroctone Ethanolamine)
Polycarbophil Calcium
Polyethylene Glycol
Polyhexanide
Polyvinyl Alcohol
Potassium Chloride
Potassium Phosphate
Povidone
Pramoxine
Pyrithione Disulfide
Pyrithione Zinc
Resorcinol
Salicyl Alcohol
Selenium Sulfide
Silica Gel
Silicon Dioxide
Silicone
Sodium Acetate
Sodium Ascorbate
Sodium Bicarbonate
Sodium Chloride
Sodium Glycerophosphate

Sodium Hydroxide
Sodium Phosphate
Sodium Sulfadimethoxine
Soya-Bean Oil (Soybean Oil)
Sulfur
Sulisobenzone
Terephthalidene Dicamphor Sulfonic Acid Thymol
Titanium Dioxide
Tolnaftate
Triclosan
Triclocarban
Triethanolamine Salicylate
Trolamine Salicylate
Trypan Blue
Tryptophan
Undecylenic Acid
Urea
Zinc Acetate
Zinc Carbonate
Zinc Chloride
Zinc Citrate
Zinc Gluconate
Zinc Omadine
Zinc Oxide
Zinc Pyrithione
Zinc Sulfate
Zinc Undecylenate

IFA atípicos – exemplos – Brasil

IFA	Finalidade usual
Vitaminas, minerais, aminoácidos, carboidratos	Ingredientes alimentícios
Cloreto de sódio, citrato de sódio, glicose, cloreto de potássio, sulfato de sódio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, ácido bórico, álcool etílico, amônia, nitrato de prata, óleo mineral, óxido de zinco, peróxido de hidrogênio, simeticona, fosfato de sódio, sulfato de cobre, sulfato de magnésio, sulfato de sódio, talco, vaselina	Reagentes químicos/ Excipientes farmacêuticos/ Ingredientes cosméticos
Carmelose sódica, dextrana, hipromelose, povidona, álcool polivinílico, cânfora, mentol, manitol, glicerol, propilenoglicol	Excipientes farmacêuticos
Hipoclorito de sódio	Saneante

Requisitos mínimos para IFA convencionais

ABRASP

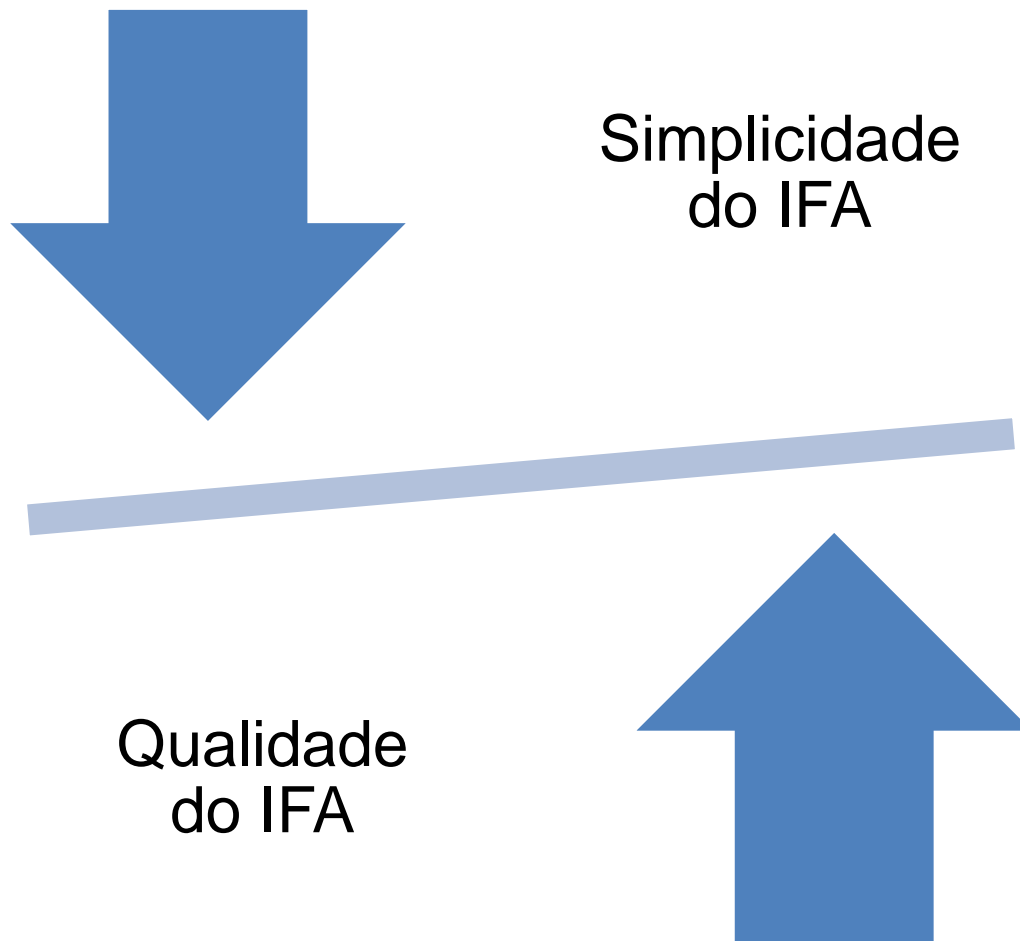
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

- Cumprimento com as boas práticas de fabricação de IFA (RDC 69/2014; ICH Q7):
 - *“Art. 6º O fabricante deve apresentar evidências do cumprimento das boas práticas de fabricação, a partir das etapas em destaque na tabela descrita no anexo 1.” (RDC 69/2014)*
- Autorização legal – AFE

Quais são os requisitos mínimos para IFA atípicos?

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS



Characteristics of Atypical Actives

Often have one or more of the following features:



Predominately produced for non-medical markets and applications (food, cosmetics, industrial) or as pharmaceutical excipients



The manufacturing equipment and design, packaging and supply chain were not designed with the API market in mind.



Unlike traditional APIs, these materials typically have a physical effect rather than pharmacological activity but are defined as an active ingredient by regulators



Typically, prices and margins are low compared to standard APIs

Desafios

- Garantir que o fornecedor do IFA cumpra com os requisitos de BPF – como assegurar?
- Garantir a qualidade do ifa, mesmo que a destinação final do fornecedor não seja a indústria farmacêutica – análise de risco – quais ferramentas usar?
- Garantir que as especificações sejam desenvolvidas de modo a monitorar os atributos críticos para qualidade, segurança e eficácia – quais atributos são críticos?
- Regulamentar/detalhar a regulamentação de medicamento contendo ifa atípicos, de modo a determinar os requisitos pertinentes – quais requisitos são pertinentes? Quais documentos são necessários? DMF é necessário? Quais devem ser os requisitos de estabilidade dos IFA atípicos?

Segurança

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

- Longo histórico de utilização:
- A maioria dos produtos tem um perfil de segurança bem definido.
- GRAS- geralmente reconhecido como seguro
- Avaliação da formulação

Desafios

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

- Não são comercializados como ativos.
- Baixo custo x custo adequação como ativo.
- Acordos de Qualidade assegurada.
- QP – qualified person – responsabilidades.

Desafios

Particularidades das plantas

Custos e margem de lucro

Exigências regulatórias podem desestimular a fabricação ou a comercialização para o mercado farmacêutico.

Processo contínuos

Estabilidade

Meio ambiente

Controle de mudanças – comunicação

Desafios: Layout das embalagens primária e secundária, modelo de bula, e rótulo, conforme legislação vigente.

LMIP Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição RDC 98/16

O setor regulado concorda em adequar os layouts conforme legislação prevista para categoria, desde que possa-se manter as indicações já aprovadas:

O setor regulado tem acompanhado a interface das LMIPs, principalmente em relação as indicações dos produtos já registrados e a adequação dos lubrificantes oftálmicos e o entendimento do setor é que as LMIPs estão padronizadas nos moldes da RDC 199/06, tal conceito tem dificultado na manutenção da “identidade” dos produtos quanto à indicação já aprovada.

Desafios: Item 8. Layout das embalagens primária e secundária, modelo de bula, e rótulo, conforme legislação vigente.

LMIP Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição RDC 98/16

Para as empresas as indicações de produtos já registrados e no mercado como isentos de prescrição (mesmo os produtos registrados como produto para saúde em tramite de reenquadramento), para estes casos solicitamos que as LMIPs sirvam como uma listagem de indicações previamente aprovadas pela ANVISA, ou seja, que na transição de categoria do produto para saúde para medicamento específico o produto não perca sua finalidade/indicação já aprovada.

Desafios: Item 8. Layout das embalagens primária e secundária, modelo de bula, e rótulo, conforme legislação vigente.

Marcas registradas como produto para saúde e marca guarda-chuva :

As empresas possuem linhas de produtos com marcas guarda-chuva, e visando manter a mesma marca já aprovada, solicitamos esclarecimentos se na transição a empresa poderá manter a mesma marca, sendo que haverá casos em termos a mesma marca na categoria de produto para saúde e na categoria de medicamento específico.

Solicitamos a manutenção das marcas na transição, pois a escolha da marca demanda tempo dentro das empresas, e tal tema esta sendo considerado como DEFINIDO pelas empresas.

Desafios: Definição dos Ativos da Fórmula

Segundo o Guia de Perguntas e Respostas a empresa fabricante do medicamento deverá definir, no momento da solicitação do registro, o(s) princípio(s) ativo(s) do produto.

Visando evitar divergências em relação a definição do(s) ativo(s) entre empresa fabricante e ANVISA, solicitamos a abertura para realização de reunião pré-submissão.

Alinhamento das funções dos componentes dentro da formulação dos lubrificantes oculares anteriormente à submissão visando evitar indeferimento de processo.

Em avaliação.....

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

STATUS REGULATÓRIO ATUAL

RDC 05/2015

- Art. 4º Os detentores de registro de lágrimas artificiais e ou lubrificantes oculares na categoria de produtos para a saúde deverão solicitar novo registro na categoria de medicamentos específicos em até 24 (vinte e quatro) meses da entrada em vigor desta Resolução.
- Parágrafo único. Registros de lágrimas artificiais e ou lubrificantes oculares na categoria de produtos para a saúde que vencerem em até 24 (vinte e quatro) meses, a contar da vigência desta Resolução, poderão solicitar sua revalidação como produto para saúde, mas não poderão deixar de observar o prazo final estabelecido no caput deste artigo para a solicitação de novo registro na categoria de medicamentos específicos.

- Art. 5º Os detentores de registro de lágrimas artificiais e ou lubrificantes oculares na categoria de produtos para a saúde que não solicitarem novo registro na categoria de medicamentos específicos no prazo de até 24 (vinte e quatro) meses da entrada em vigor desta Resolução terão seus registros cancelados.

RDC 05/2015

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

- *Art. 1º Ficam suspensos os prazos estabelecidos pelos art. 4º e 5º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 5, de 30 de janeiro de 2015.*
- (Explicado pela Resolução - RDC nº 139, de 9 de fevereiro de 2017, DOU de 10/02/2017, Página 18)

DISCUSSÃO

- Classificação
- Alternativa?
- Inspeção
- Análise de risco

OBRIGADA

ABRASP

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE SOLUÇÕES PARENTERAIS

ROSANA MASTELLARO

rosana@sindusfarma.org.br