



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Trabalho de Conclusão de Curso

Rafael Vicaria de Andrade

**Fatores de impacto a Saúde Pública e Farmacoeconomia devido
impurezas Genotóxicas e Mutagênicas**

São Paulo

2023

Rafael Vicaria de Andrade

**Fatores de impacto a Saúde Pública e Farmacoeconomia devido
impurezas Genotóxicas e Mutagênicas**

Dissertação a ser apresentada à
bancada examinadora da
Faculdade de Ciências
Farmacêuticas como um dos
requisitos para obtenção do
título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Marco
Antonio Stephano.

São Paulo

2023

Rafael Vicaria de Andrade

Resumo

Decorrente do caso das “sartanas”, o tema das impurezas genotóxicas voltou a tona no mercado farmacêutico. Desde 1992 o ICH vem trabalhando para controle e investigação de tais impurezas, buscando mitigá-las o máximo possível. O Brasil vem trabalhando no mesmo modo a fim de evitar a presença de agentes carcinogênicos em seus medicamentos, gerando Redações colegiadas e Guias no auxílio das gerações de provas.

O trabalho analisou detalhadamente o trabalho das agências reguladoras internacionais e nacionais, propondo melhorias cabíveis às empresas e agências sanitárias, buscando o melhor para o consumidor final.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Us
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
TTC	Threshold of toxicological concern
KSM	Key starting Material
EIPNA	N-nitrosoetilisopropilamina
NDEA	nitrosodimetilamina
NDMA	nitrosodimetilamina
NDIPA	nitrosodiisopropilamina
NMBA	N-nitroso-N-metila 4 amino-butilico
DMF	Drug Master File
FDF	Finished Drug Formulation
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
MN	Micronucleus

Sumário

1. Introdução.....	06
2. Objetivos.....	08
2.1 Objetivo geral	08
2.2 Objetivos específicos	08
3. Materiais e métodos.....	08
4. Discussão e Resultados.....	09
4.1. ICH M7 (R1)	10
4.2 Ativos anti-hipertensivos antagonista angiotensina II: indicação farmacêutica e formação de nitrosaminas.	11
4.3. Recall das “sartanas”: Visão econômica e impacto a saúde	15
4.4. Histórico de Ação ANVISA frente as N-Nitrosaminas.....	17
5. Conclusão	18
6. Referencias Bibliograficas.....	20

1. INTRODUÇÃO

Desde 1992 o ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), em associação com outras agências regulatórias e especialistas de diversas nações, trabalha para investigar a presença de impurezas genotóxicas em fármacos e medicamentos (Galloway SM, et al 2017)

O primeiro guia publicado pelo conselho foi o ICH S2, em 1995, dispunha de uma bateria de testes *in vitro* e/ou *in vivo*, buscando investigar possíveis, e reais, toxinas genotóxicas/ carcinogênicas, no início do desenvolvimento do ativo (testes pré-clínicos). Posteriormente, devido aos avanços da ciência houve a revisão do guia [ICH S2(R1)] com a introdução de diversos testes, como: teor *in vitro* de micronúcleo (MN), sangue de rato como tecido para análise de MN e o teor das quebras de fita de DNA.

As diretrizes ICH Q3A e Q3B para impurezas reconhecem que devem ser aplicados limites mais baixos para identificação e avaliação apropriados de impurezas tóxicas, mas não dão orientações detalhadas sobre o controle. Em avaliações técnicas, as autoridades de saúde mundiais solicitaram a redução dos níveis mutagênicos ou suspeitos de mutagênicos para “zero” .Desse modo, próximo ao final da revisão do guia ICH S2 (R1), em Junho de 2010, foi estabelecido um grupo de trabalho visando propor um guia harmonizado para avaliação e controle de impurezas mutagênicas em fármacos para limitar os riscos potenciais de carcinogênicos. Assim, nasce o guia ICH M7, publicado em Junho de 2014 ((Galloway SM, et al 2017) O guia propõe níveis adequados de impurezas nos ensaios clínicos, quando e se o método TTC deve ser usado, e como calcular níveis aceitáveis de moléculas com um limite, quais informações seriam necessárias para justificar níveis superiores à ingestão mínima aceitável, dependendo do fármaco. Apresentando de forma compacta uma série de soluções e abordagens para impurezas mutagênicas, reais e potenciais (Galloway SM, et al 2017) Além disso, propõem a análise da genotoxicidade das impurezas com base em softwares estatísticos como QSAR, DEREK e SARAH.

Entretanto, mesmo com os esforços do ICH e das agências reguladoras globais, ainda são feitas novas descobertas sobre a presença de impurezas mutagênicas e/ou carcinogênicas, havendo como destaque as impurezas nitrosaminas. Estas não são novidade para as agências reguladoras, por ser formada de diversas formas, como no ambiente, alimentos e água potável. A sua existência já é conhecida há algumas décadas, mas recebeu atenção novamente devido a sua presença em fármacos bloqueadores de receptor angiotensina II.

Em julho de 2018 um estudo realizado pela agência reguladora europeia (EMA) em medicamentos, contendo o ativo Valsartana, detectou a presença de impurezas nitrosaminas. Como resultado, aproximadamente 2300 lotes do medicamento, em 24 países, foram retirados do mercado. A Autoridade Reguladora do Paquistão realizou o recall do ativo de nove fabricantes, logo em seguida, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA anunciou o recall de cinco produtos contendo valsartana. (Farrukh MJ, et al 2019)

O Brasil também teve impacto com o chamado “escandalo das sartanas”, em cerca de um ano foram proibidas e suspensas a utilização dos ativos valsartana, irbesartana, losartana, e de compostos intermediários de valsartana importados, produzidos por dez fábricas situadas de três países. Além disso, foi determinado recolhimento de mais de 90 lotes de medicamentos com valsartana ou losartana contaminados produzidos por seis farmaceuticas brasileiras.

No Brasil, o alerta de nitrosaminas em valsartanas gerou grande repercussão, e a Anvisa vem adotando diversas medidas a fim de mitigar essas impurezas. Nos dias de hoje, a Agência disponibiliza a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 289/2019, a qual dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. (Brasil Anvisa, 2019)

Ainda não é possível avaliar com precisão a extensão dos danos causados pela utilização desses insumos contaminados com nitrosaminas. Em um estudo de Coorte publicado em 2018, com população dinamarquesa, foi avaliado o risco de câncer associado a medicamentos contendo valsartana possivelmente contaminada com nitrosodimetilamina – NDMA, em 5.150

pacientes. Os resultados encontrados não demonstraram um aumento significativo de casos de câncer na população pesquisada. Os autores ressaltaram a possibilidade de o período da pesquisa, de seis anos e meio não ter sido suficiente para avaliar os efeitos da utilização da valsartana contaminada em longo prazo (POTTEGARD et al, 2018)

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Propor melhorias às indústrias farmacêuticas visando diminuir o impacto econômico e a saúde.

2.2. Objetivos específicos

- Demonstrar o histórico de ações do ICH no controle de impurezas mutagênicas/genotóxicas;
- Realizar um estudo de caso sobre o desvio de qualidade das “sartanas”, com foco na farmacoeconomia;
- Discutir a atuação da Anvisa no controle de impurezas genotóxicas e nitrosaminas.

3. MATERIAIS E METODOS

Foi realizado uma revisão bibliográfica de artigos e trabalhos de mestrado já publicados sobre o tema selecionado, disponível em inglês e português nos últimos 30 anos (1990-2022), excluindo dados anteriores a esta data. As pesquisas foram realizadas no site PubMed, utilizando palavras chaves “nitrosamines”, “sartans”, “azide”; também o próprio site de pesquisas Google, e indicações do orientador.

4. DISCUSSÃO E RESULTADOS

4.1: ICH M7 (R1)

O Guia Internacional ICH M7 tinha como intenção a harmonização das discrepâncias entre recomendações existentes na avaliação e controle de impurezas mutagênicas em medicamentos e insumos farmacêuticos. Sua

publicação em 2014 trazia a colaboração de toxicologistas e químicos estabelecendo concentração máximas de impurezas mutagênicas em um medicamento, o TTC “threshold of toxicological concern”, o qual representava a dose que um produto químico não caracterizado, representaria “mínimo” ou “insignificante” risco de câncer nas pessoas (Galloway SM, et al 2017)

O TTC foi derivado calculando baseado na potência de centenas de carcinógenos de roedores usando a medida toxicológica TD50, estimativa da dose que levaria a formação de tumores em metade do grupo amostral dos animais. Adotou-se como padrão, portanto, o limite de 1,5ug/dia a quais quer impurezas mutagênicas identificadas ou potenciais nos ativos farmacêuticos (Galloway SM, et al 2017)

Para avaliação das impurezas gerais, considera-se a rota presente no escopo de GMP, exposto no ICH Q11, ou seja, a partir do material de partida (SM) Contudo, uma série de etapas químicas foram realizadas e impurezas podem ser carregadas ao IFA final. O guia M7 define que impurezas potenciais e reais devem ser avaliadas e sejam controladas pelos fabricantes. As reais consistem daqueles produtos que estão presentes acima do limiar de detecção dos testes analíticos, enquanto os potenciais são, de modo geral, as moléculas que podem ser carregadas da rota do SM. A intenção do guia é prevenir preocupações com a possibilidade de uma impureza ser carregada ao IFA final.

Porém, mesmo com a rota controlada por “in-process controls” e outros processos de purga de impurezas, ainda há possibilidade de presença de impurezas mutagênicas. Deste modo, o ICH M7 propõe cinco classificações de impurezas e a sugestão de seus devidos controles.

Tabela 1: Classificações, definições e controle de impurezas proposta pelo ICH M7

Classificação	Definição	Controle
Classe 1	Agentes cancerígenos mutagênicos conhecidos	Controle no ou abaixo do limite aceitável específico do composto
Classe 2	Mutagênicos conhecidos com potencial carcinogênico desconhecido	Controle dentro ou abaixo dos limites aceitáveis (TTC sugerido)
Classe 3	Estrutura de alerta, não relacionada à estrutura da substância medicamentosa; sem dados de mutagenidade	Controle dentro ou abaixo dos limites aceitáveis ou ensaio de mutagenicidade bacteriana; Se não mutagênico = Classe 5 Se mutagênico = Classe 2
Classe 4	Estrutura de alerta, mesmo alerta na	Tratar como impureza não mutagênica

	substância medicamentosa ou compostos relacionados à substância medicamentosa que foram testados e não são mutagênicos	
Classe 5	Sem alertas estruturais ou estrutura de alerta com dados suficientes para demonstrar a falta de mutagenicidade ou carcinogenicidade	Tratar como impureza não mutagênica

Fonte: ICH M7 (R1), ICH 2022

Com isso, gera-se a necessidade de classificação de todas as impurezas do processo do fabricante de IFA e medicamento. Esta que pode ser feita com base no estudo de Ames, detectando possíveis genotoxicidade/mutagenicidade da impureza sob avaliação. Por fim, caso confirmada ou não toxicidade, faz-se necessário a avaliação por expert Rule-base softwares e de estrutura. No mercado brasileiro, há a utilização de diversos softwares “in-silico”, contudo, o DEREK e SARAH, da empresa LLHASA, apresentam grande aceitação pelas farmacêuticas e farmoquímicas. O modelo estatístico traz a possibilidade de genotoxicidade, já o outro traz a avaliação estrutural da molécula. A avaliação em sílico é primordial para a classificação e controle das impurezas, visando eliminar possíveis dúvidas ou ambiguidades geradas pelas análises anteriores. (Galloway SM, et al 2017)

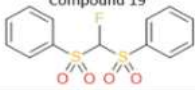
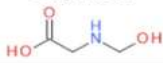
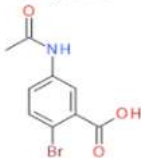
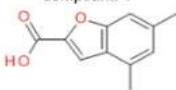
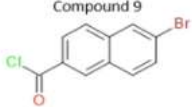
Case Study	Compound	(Q)SAR Prediction			Expert Review
		Derek	Sarah	Nexus	
Case 1	Compound 19 	Inactive (contains unclassified features)	Outside domain	Outside domain	Class 3
Case 2	Compound 11 	Equivocal	Negative	Positive	Class 3
Case 3	Compound 1 	Plausible	Negative	Positive	Class 5
Case 4	Compound 4 	Inactive (contains misclassified features)	Positive	Positive	Class 5
Case 5	Compound 6 	Equivocal	Negative	Positive	Unassigned
	Compound 9 	Equivocal	Positive	Positive	Unassigned

Imagem 01.
Avaliação estatística e Expert Rule-Base analysis

4.2. Ativos anti-hipertensivos antagonista angiotensina II: indicação farmacêutica e formação de nitrosaminas.

Os ativos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II são indicados no controle da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e outras doenças que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona; e tem seu uso crônico pela maioria dos casos/pacientes.

A classe desses ativos é composta por losartana, valsartana, olmesartana, azilsartana, irbesartana, candesartana e telmisartana.

Por conta do seu uso crônico, profissionais da saúde devem levar em conta não somente a ação efetiva contra a hipertensão arterial, mas o perfil e quantidade de efeitos adversos causados pelos medicamentos. Estes medicamentos apresentam alto perfil de tolerabilidade, contudo são relatados os sintomas tontura comumente (RANG, 2016;).

Tabela 2: Indicações terapêuticas dos IFAs da classe dos antagonistas de receptores de angiotensina II com registro Anvisa

Ativo farmacêutico	Indicação
valsartana	-Tratamento da hipertensão arterial. -Tratamento de insuficiência cardíaca (classes II a IV da NYHA) em pacientes recebendo tratamento padrão tais como diuréticos, digitálicos também IECAs ou betabloqueadores, mas não ambos; a presença de todas estas terapêuticas padronizadas não é obrigatória. - Melhorar da sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis com sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência ventricular esquerda e/ou com disfunção sistólica ventricular esquerda (NOVARTIS, 2018)
valsartana + anlodipino	- Tratamento da hipertensão arterial essencial (NOVARTIS, 2018).

losartana	-Tratamento da hipertensão. -Tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com um inibidor da ECA não é mais considerado adequado -Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares avaliado com base na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda -Em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, é indicada para retardar a progressão da doença renal (MERCK, 2018).
losartana + anlodipino	-Tratamento da hipertensão arterial essencial (MERCK, 2018).
losartana + hidroclorotiazida	Tratamento da hipertensão quando a terapia combinada for apropriada (MERCK, 2019).
olmesartana	-Tratamento da hipertensão essencial (primária) (DAICHII, 2016).
olmesartana + hidroclorotiazida	Tratamento da hipertensão arterial essencial (primária), quando não se tratar de tratamento inicial (DAICHII, 2018).
olmesartana + anlodipino	-Tratamento da hipertensão arterial essencial (primária) (DAICHII, 2018).
telmisartana	- Tratamento da hipertensão arterial, como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos. -Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos com alto risco de doença cardiovascular (Boehringer, 2019).
telmisartana +anlodipino	Tratamento da hipertensão arterial essencial. - Terapia adicional em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou anlodipino em monoterapia. -Terapia inicial em pacientes com probabilidade de precisar de múltiplos fármacos para atingir suas metas de pressão arterial; neste caso, seu uso deve basear-se numa avaliação dos potenciais benefícios e riscos (Boehringer, 2019).
telmisartana + hidroclorotiazida -	-Tratamento da hipertensão arterial em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou hidroclorotiazida isoladamente (Boehringer, 2019).

Fonte: Bulas do Profissional de Saúde dos medicamentos de Referência. BULÁRIO DA ANVISA, 2023

As figuras abaixo apresentam as estruturas dos ativos mencionados, com destaque para o grupo farmacofórico de cada:

Figura 1: estrutura da Valsartana

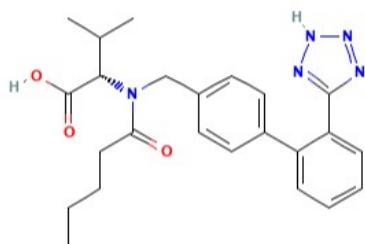


Figura 2: estrutura da Losartana

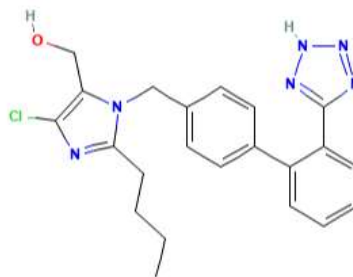


Figura 3: estrutura da Telmisartana:

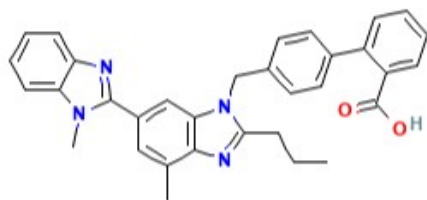
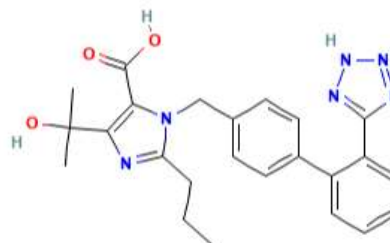


Figura 4: estrutura da Olmesartana



Fonte: National Library of Medicine (US) 2023

Tomando como base as imagens acima, todos os ativos apresentam o anel tetrazólico em sua estrutura. Esta que é principal para a formação das N-nitrosaminas.

As N-nitrosaminas são estruturas químicas geradas, em sua maioria, como subprodutos das rotas de síntese de IFAs. Estas impurezas já são bem conhecidas pelas agências reguladoras, por estarem presentes em diversos alimentos, devido a processos químicos, como a presença de agrotóxicos. Em IFAs, sua formação se dá pela presença de aminas secundárias ou terciárias e nitrito em reação sob condições ácidas (Imagem 2), além disso, pode ocorrer contaminação cruzada pelo uso de solventes recuperados ou de equipamentos da fábrica contaminados com as impurezas.



Imagem 2: formação de compostos N-Nitroso pela reação

com aminas secundárias e terciárias. Fonte: J. Med.Chem.2021,64,2923–2936

A agência especializada em câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS), a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), classificou diversas N-nitrosaminas com base em seu potencial carcinogênico para humanos. (J. Med.Chem, 2021) De acordo com as monografias da IARC, as impurezas são classificadas em quatro grupos:

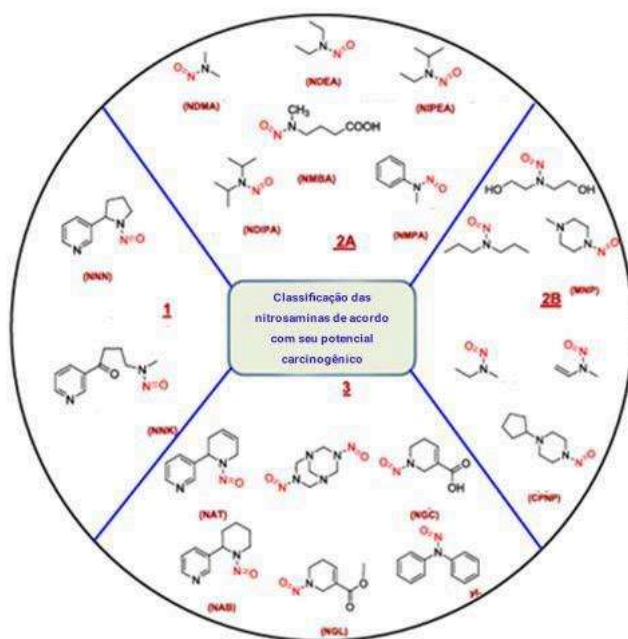


Imagem 3: classificação segundo IARC

Fonte: J. Med.Chem.2021,64,2923–2936

A nitrosaminas têm a capacidade de gerar cátion nitrogênio, quando absorvido pelos enterócitos reage com o DNA, formando adutos e podendo provocar mutações pontuais no DNA (CARTAXO, 2015). Estudos epidemiológicos demonstraram a associação das nitrosaminas a cânceres gástricos, colorretal e de bexiga.

Com a presença de aminas terciárias e secundárias, as rotas de sínteses de algumas empresas que vendem os IFAs anti-hipertensivos antagonistas de

receptor de angiotensina II originou as N-nitrosaminas do grupo 2A. (NDMA, NDEA, NDIPA, NMPA, NMBA).

4.3. Recall das “sartanas”: Visão econômica e impacto a saúde

Em julho de 2018, o EDQM revogou o CEP (certificado de adequabilidade) do produto Valsartana da empresa Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd pela presença da impureza do Grupo 2A, NDMA (N-nitrosodimetilamina). Isto levou a retirada de mais de 2300 lotes do ativo em mais de 24 países, nos quais a fábrica fornecia (Farrukh MJ, et al 2019).

Mesmo com o trabalho intenso do ICH e agências reguladoras, como EMA, no controle de impurezas mutagênicas e genotóxicas a impureza era considerada inesperada, e não era monitorada pelos testes de rotina de controle de qualidade do insumo. A presença desta impureza em medicamentos foi considerada, como alto risco para a saúde pública. No mês seguinte, o EDQM emitiu outro comunicado e revogou o CEP do mesmo ativo para as empresas Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. Ltd e Hetero Labs Limited. (EDQM, 2018).

Contudo, não somente a valsartana apresentava como subproduto a impureza nitrosaminas. Conforme avançavam as investigações notou-se que outros IFAs da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II apresentavam a formação de impurezas nitrosaminas em suas rotas de síntese. Em setembro, o EMA publicou a detecção de traços da impureza NDEA no insumo losartana em empresas indianas. Logo em seguida, a Irbesartana produzida pela Aurobindo Pharma Limited, apresentou a mesma impureza no seu produto. (Farrukh MJ, et al 2019)

No Brasil, a ANVISA atuou de maneira ativa na prevenção dessas nitrosaminas e em 19 de julho de 2018 emitiu uma resolução no DOU (Diário Oficial da União) determinando a suspensão da importação de todos os lotes de valsartana fabricados pela empresa Zhejiang Huahai. Posteriormente, suspendeu comercialização e uso do insumo contaminado. Isso foi realizado com as empresas Tianyu e Hetero, conforme o EDQM se posicionava. Isso se seguiu durante todo o “escândalo das sartanas”. Ao final de 2018, sete empresas sofreram sanções agência brasileira, seja com relação a importação dos IFAs, como seus intermediários. (BRASIL, 2018).

Mesmo com as investigações e ações preventivas da ANVISA, notou-se que, em abril de 2019, a EMS S/A, não estava cumprindo com as demandas e estava comercializando lotes de valsartana contaminada. A agência, por sua vez, determinou o recolhimento de três lotes do IFA para evitar a circulação e impactos a saúde. Logo em seguida, seguindo as determinações da RE 978/2019, a EMS informou o recolhimento voluntário de mais quatro lotes do medicamento que apresentavam nitrosaminas em taxas consideráveis. Ao todo, a empresa teve que recolher cerca de 80 lotes do mercado brasileiro e mais 61 lotes de suas empresas filiais (Legrand Pharma Indústria Farmacêutica

Ltda, EMS Sigma Pharma Ltda, Germed Farmacêutica Ltda e Nova Química Farmacêutica S/A). Devido ao recolhimento, a preocupação da agência se voltou ao desabastecimento dos medicamentos da classe das “sartanas”, pois estes medicamentos eram bastante indicados nas terapias de controle a hipertensão. (LOPES DOMINGOS, Janaina. 2019)

Esta preocupação com a disponibilidade dos medicamentos no mercado foi geral, em diversos países, principalmente nos Estados Unidos da América. Ao todo, 1400 lotes produzidos nos EUA foram recolhidos do mercado entre os anos de 2018 e 2020. Dentre os ativos, a losartana apresentou a maior quantidade de lotes recolhidos, passando dos 340, seguido pela valsartana. (J. Med.Chem, 2021)

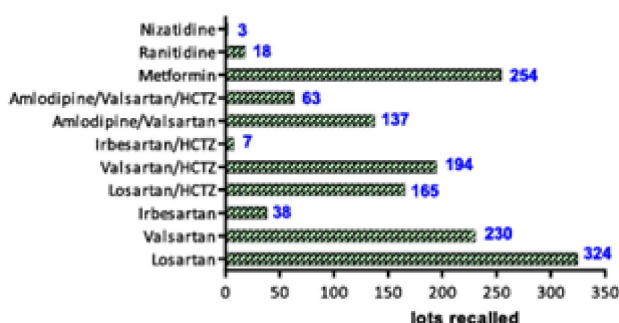


Imagem 4: quantidades de lotes retirados do mercado americano por IFA.

Fonte: J. Med.Chem.2021,64,2923–2936

No total, 17 empresas retiraram produtos contendo valsartana contaminada devido à presença de N-nitrosaminas acima do limite diário aceitável. Em uma análise mais detalhada, verifica-se que as empresas Mylan, Aurobindo e Teva sofreram o maior impacto com o recall. Já a losartana, a empresa Torrent Pharmaceuticals Ltd. apresentou a maior quantidade de lotes reavidos (J. Med.Chem, 2021)

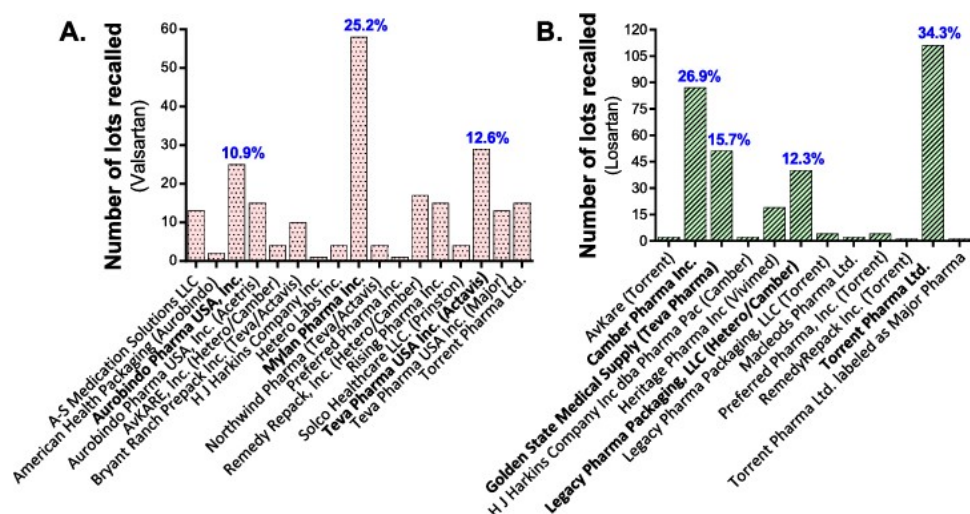


Imagem 5 A: Lotes de Valsartana recolhidos em mercado americano Fonte: J. Med.Chem.2021,64,2923–2936 Imagem 5 B: Lotes de Losartanas recolhidos em mercado americano Fonte: J. Med.Chem.2021,64,2923–2936

No Brasil, o impacto econômico causado foi bem similar ao do mercado norte americano. Não foram encontrados artigos nos quais mencionavam detalhadamente a crise às indústrias farmacêuticas após a detecção das n-nitrosaminas nos IFAs da classe dos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II. Contudo, é possível inferir que as maiores comercializadoras dos ativos, em especial o grupo EMS (NC Pharma) sofreram uma queda significativa em suas vendas de medicamentos anti-hipertensivos.

4.4: Histórico de Ação ANVISA frente as N-Nitrosaminas

ANVISA é um órgão regulador governamental brasileiro criado a pouco mais de 20 anos, enquanto agências como FDA e EMA já atuam há cerca de 100 anos. Mesmo com isto, a agência brasileira avança a passos largos todos os anos. Desde sua filiação definitiva ao ICH, em novembro de 2016, o órgão está atento aos novos guias e demandas internacionais do ponto de vista regulatório. (Brasil, 2018)

No caso do “escândalo das sartanas” a agência se manteve ativa na prevenção de venda de lotes contaminados com as impurezas n-nitrosaminas, publicando RE (resoluções) durante os acontecimentos e desdobramentos do caso, fiscalizando as empresas fabricantes de medicamentos contendo os medicamentos sob investigação, avaliando processos de qualificação dos fornecedores de matérias primas e recolhimento voluntário de lotes de medicamentos contaminados. (LOPES DOMINGOS, Janaina. 2019)

Contudo, foi somente em abril de 2019 que a ANVISA emitiu a primeira Resolução da Diretoria Colegiada sobre o assunto, a RDC 283/2019. O processo de desenvolvimento e criação da RDC foi acompanhada de perto pelo aluno, que participou dos grupos de trabalho realizados pela Agência. A intenção foi de emitir uma resolução que estava em linha com os guias internacionais e com as indústrias farmacêuticas brasileiras. A RDC apresenta orientações a respeito da investigação, controle e eliminação de nitrosaminas em medicamentos anti-hipertensivos antagonistas de receptor de angiotensina II. (Brasil, 2019)

A RDC é aplicável a laboratórios farmacêuticos brasileiros assim como para exportadores internacionais de matéria prima, avaliando se a rota e processo produtivo do IFA pode levar a formação das nitrosaminas. Do lado das farmacêuticas brasileiras, a investigação inicial é feita pela análise documental da rota, verificando produtos de degradação, solventes e reagentes do processo. O fabricante de IFA deve também realizar esta investigação e testar, obrigatoriamente a presença das impurezas: nitrosodimetilamina (NDEA), nitrosodimetilamina (NDMA), N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA), ácido N-nitroso-N-metila 4-amino butílico (NMBA), N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA). (Brasil, 2019)

Após a análise técnica, caso haja a presença de impurezas nitrosaminas, o fabricante do IFA deve classificá-las e controlá-las de acordo. De modo geral, sugere-se que a classificação e identificação seja realizada conforme o ICH M7, descritos no ponto 4.1, e o controle sugere-se adotar metodologia validada de acordo com a RDC 166/2017, ou no guia Q2 do ICH. Estabelecendo-se testes de rotina e limites de especificação das impurezas durante controles dentro do processo e/ou na especificação final do IFA. (Brasil, 2017)

5. Conclusão

Baseado nos tópicos 4.3 e 4.4 deste documento, é possível verificar que a ANVISA atuou, na maioria dos casos, de forma reativa aos casos internacionais com relação as impurezas nitrosaminas. Com a emissão da RDC 677/2022, a agência obriga o produtor de medicamentos a verificar de maneira ativa a confirmação ou não da presença de nitrosaminas nos IFAs. (Brasil, 2022)

Contudo, mesmo com a ação proativa, ainda há casos em que certos insumos apresentam impurezas nitrosaminas (carcinogênicas ou não) em sua composição. A proposta é de uma ação conjunta entre o produtor do IFA e do medicamento para mitigar estas impurezas a zero, evitando a sua formação desde o início. Existem diversas questões de confidencialidade na seção restrita do DMF (eCTD seções 2.3; 2.4; 2.5 e 2.6) (Brasil, 2019); porém é interessante a discussão da rota de síntese completa, havendo sugestões dos produtores de medicamento para mitigar qualquer presença de nitrosaminas, por exemplo:

Durante o “escândalo” de 2018, a indústria farmacêutica Novartis não apresentou nitrosaminas na produção do seu IFA valsartana, por utilizar outro solvente para purificar o produto, evitando a presença de impurezas (imagem 08). (J. Med.Chem.2021,64,2923–2936)

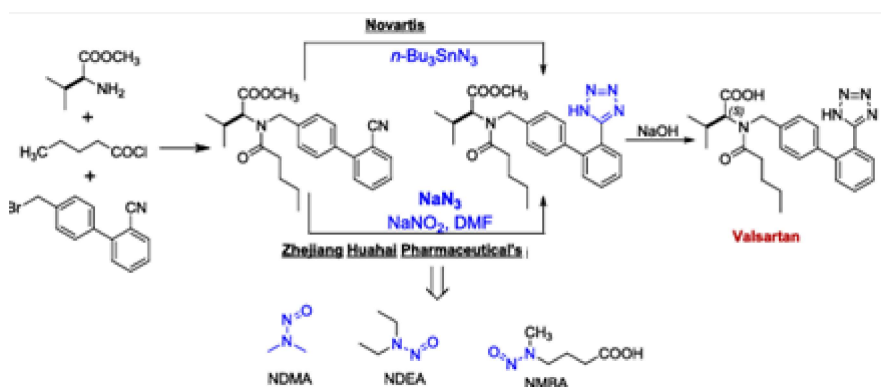


Imagem 08: A rota sintética de valsartana Novartis e Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Fonte: J. Med.Chem.2021,64,2923–2936

A utilização dos solventes levou a formação das nitrosaminas, fato que poderia ter sido evitado com uma verificação precoce sobre a reação, formação de subprodutos e proposto melhorias a rota desde o início das discussões comerciais e regulatórias. (J. Med.Chem.2021,64,2923–2936)

Além disso, é interessante o estabelecimento e adoção de metodologias analíticas específicas para impurezas mutagênicas e genotóxicas, como as nitrosaminas, nos laboratórios brasileiros assim como nas farmoquímicas, a depender do IFA em questão.

Buscando evitar qualquer desabastecimento e/ou perda de “MKT Share” pelas indústrias propõem-se estabelecer um fluxo avaliativo para inclusão ou iniciação de novos projetos na qual não somente o preço do IFA tem maior importância, mas também a qualidade do material e confiabilidade no fornecedor.

O caso das nitrosaminas presentes nas “sartanas” foi o primeiro e nem será o último. Conforme estudos avançam, foi possível elucidar a formação e controle das impurezas nitrosaminas nos medicamentos e IFAs, mas não se deve parar.

As nitrosaminas já eram conhecidas bem antes da sua presença em medicamentos, porém não era o foco das indústrias farmacêuticas. Pergunta-se: quantas outras impurezas já passaram e passam por “debaixo do nariz” de agências e empresas?

A avaliação proativa dos fornecedores de IFAs e FDFs deve se manter, mas também é interessante expandir as avaliações das rotas de sínteses buscando mitigar qualquer impureza gerada pelo processo, seja ela de caráter carcinogênico ou não, visando melhorar o produto presente nas prateleiras das farmácias do mundo todo e entregando o melhor medicamento possível.

6. Referências Bibliográficas

Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2019) a Anvisa adota medidas para garantir a segurança de medicamentos do tipo "sartanas" utilizados no Brasil. Acesso 16 de julho de 2022 Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-esta-adotando-medidas-para-garantir-a-seguranca-de-medicamentos-do-tipo-sartanas-utilizados-no-brasil>

Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2018): Anvisa apresenta harmonização do Brasil ao ICH. Acesso em: 13 de agosto de 2022. Disponível em: antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5026576&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-apresenta-harmonizacao-do-brasil-ao-ich&inheritRedirect=true

Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2022) RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 677, DE 28 DE ABRIL DE 2022. Acesso em 25 de Janeiro de 2023 Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/RDC_677_2022_.pdf/39723d56-7fd4-4f1a-af2d-218358d67540

Brasil, GUIA PARA ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM (CTD) PARA O REGISTRO E PÓSREGISTRO DE MEDICAMENTOS. GUIA Nº 24/2019 – Guia Versão 1. Acesso em 10 de Maio de 2023. Disponível em: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/upload/surveys/91575/files/Guia%20CTD.pdf>

Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2019) . RESOLUÇÃO-RDC Nº 283, DE 17 DE MAIO DE 2019. Acesso em 20 de outubro de 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-283-de-17-de-maio-de-2019-118357341>

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Bula do Profissional de Saúde – medicamento MICARDIS® (telmisartana) disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bularioeletronico1>

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Bula do Profissional de Saúde – medicamento MICARDIS®HCT disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bularioeletronico1>

Cartaxo, J.L.S. (2015). Riscos associados aos níveis de nitritos em alimentos: uma revisão. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento Benicar® (olmesartana), 2016. Disponível no Bulário da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>

EMA, European Medicine Agency em: ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. Acesso em 10 de março de 2022. Disponível Em:

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential#document-history-section>

Farrukh MJ, Tariq MH, Malik O, em: Valsartan recall: global regulatory overview and future challenges. Ther Adv Drug Saf. 2019;10:2042098618823458.

Acesso em 13 de agosto de 22. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351967/>

Galloway, Sheila M. et al International Regulatory Requirements for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals Used in Human Medicine, and Their Impurities and Metabolites. Acesso em 15 de maio de 2022

J.Med.Chem.2021,64,2923–2936, Acesso em 03 de janeiro de 2023 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706513/>

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Acesso em 10 de Agosto de 2022 Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708519302183>

LOPES DOMINGOS, JANAÍNA et. al. Proposta de instrução de trabalho de fiscalização de desvio de qualidade de insumos farmacuticos ativo: com base no caso das “sartanas”. Disponível em:

https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/55782/1/2019_dis_jldomingosjl.pdf

Acesso em 01 de agosto de 2022

Muzaffar Khan, Ph.D. em: ICH M7 – An Industry Perspective. [Acesso 16/03/2022] disponível

em:<https://www.lhasalimited.org/Public/Library/2018/ICH%20M7%20-%20An%20Industry%20perspective.pdf>

MERCK SHARP &DOHME. Bula do Profissional de Saúde - medicamento Cozaar® (losartana potássica), 2018. Disponível no Bulário da Anvisa.

<http://portal.anvisa.gov.br/bularioeletronico1>

NOVARTIS BIOCIEÊNCIAS SA. Bula do Profissional de Saúde - medicamento Diovan® (valsartana), 2018. Disponível no Bulário da Anvisa.

<http://portal.anvisa.gov.br/bularioeletronico1>

OLIVEIRA, EA et. al. A produção pública de medicamentos no Brasil; uma visão geral. Cadernos de Saúde Pública. Rio de Janeiro. 22(11): 2379-2389, 2006.

POTTEGARD, A. et al. Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. BMJ.

Acesso em: 13 de agosto de 2022. Disponível em:

<https://www.bmj.com/content/bmj/362/bmj.k3851.full.pdf> , 2018

Sörgel, Fritz et al. Contamination of valsartan and other sartans, part 1: New findings, Acesso em: 20 de dezembro de 2022. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122801/>

PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 60846, Valsartan; [cited 2023 Apr. 8]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valsartan>

Assinaturas:

A handwritten signature in blue ink, reading "Marco Antonio Stephano", positioned above a horizontal line.

Prof. Dr. Marco Antonio Stephano.

A handwritten signature in blue ink, reading "Rafael Vicaria", positioned above a horizontal line.

Rafael Vicaria de Andrade