

**Cátia Filipa Guerreiro Abrantes**

**SEGURANÇA DOS EXCIPIENTES UTILIZADOS  
PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

**Dissertação orientada pela Professora Doutora Ana Catarina Beco Pinto Reis**

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS  
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**LISBOA**

**2015**

**Cátia Filipa Guerreiro Abrantes**

# **SEGURANÇA DOS EXCIPIENTES UTILIZADOS PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas ao Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Dissertação orientada pela Professora Doutora Ana Catarina Beco Pinto Reis

**UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS**  
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

**LISBOA**

**2015**

*“Dosis sola facit venenum”*

*Paracelsus, 1538*

## Agradecimentos

---

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio incondicional e por toda a dedicação ao longo deste percurso, sem eles este sonho nunca teria sido alcançado.

Aos amigos de sempre, Pedro e Patrícia, pela afeição e estima ao longo destes anos.

Ao Nelson, por toda a força e carinho.

Às colegas e amigas da Faculdade, que tornaram esta jornada mais fácil e afortunada.

À Professora Doutora Catarina Reis pela compreensão, auxílio e disponibilidade constante.

A todos, a minha gratidão

## Resumo

---

A parte mais importante de um Medicamento, em termos de volume total da formulação, é constituída pelos seus excipientes que têm as funções importantes de garantir a dose, a estabilidade e biodisponibilidade do princípio activo. As substâncias utilizadas como excipientes devem apresentar as características exigidas pela sua função, mas como acontece com qualquer substância administrada ao homem, devem também corresponder aos requisitos de Segurança exigidos. De facto, no passado, a importância de se avaliar os possíveis efeitos adversos dos excipientes foi subestimada, pois a sua inércia e inocuidade foram tomadas como garantidas.

A toxicidade dos excipientes farmacêuticos não é simples por várias razões, entre as quais, o grande número de substâncias existentes no mercado e a diversidade dos seus perfis químicos, das suas fontes, das suas funções técnicas, e da presença de produtos secundários ou de impurezas, que podem ser as verdadeiras causas de efeitos adversos.

Os excipientes são incluídos no Medicamento para auxiliar a produção deste, a administração ao doente ou a absorção do princípio activo no organismo. Apesar de serem considerados farmacologicamente inertes, os excipientes podem iniciar, propagar ou participar em interacções físicas ou químicas com as moléculas de fármaco, o que pode comprometer a Eficácia do Medicamento. Os excipientes não são perfeitamente puros, pelo que é necessário entender o contexto da sua origem e produção, de modo a identificar as possíveis interacções entre o princípio activo e as suas impurezas. As interacções químicas podem levar à degradação da substância activa, reduzindo assim a quantidade disponível para o efeito terapêutico. Por outro lado, as interacções físicas podem afectar a taxa de dissolução, a uniformidade da dose ou a facilidade de administração.

**Palavras-chave:** Excipientes, Segurança, Toxicidade, Incompatibilidades.

## Abstract

---

The most important part of a drug in terms of the total volume of the formulation comprises the excipients, which have the important function of ensuring the dose, stability and bioavailability of the active ingredient. Substances used as excipients must have the characteristics required for its function, but as with any substance administered to humans, must also meet the requirements of safety required. In fact, in the past, the importance of evaluating the possible adverse effects of excipients was underestimated because its inertia and safety have been taken for granted.

The toxicity of pharmaceutical excipients is not simple, for several reasons, including the large number of substances on the market and the diversity of their chemical profiles, their sources, their technical functions, and the presence of side products or impurities which may be the real cause of adverse effects.

The excipients are included in the medicine to help their production, to allow the drug absorption after its administration in the organism. Although considered as pharmacologically inert, excipients can start or participate in physical or chemical interactions with drug molecules, which can compromise the efficacy of the drug. Excipients are not perfectly pure, it is necessary to understand the context of its origin and production, in order to identify possible interactions between the active substance and impurities. Chemical interactions may lead to degradation of the active substance, thereby reducing the amount available of drug for the therapeutic effect. Furthermore, the physical interaction may affect the dissolution rate, dose uniformity or ease of administration.

**Keywords:** Excipients, Safety, Toxicity, Incompatibilities.

## Abreviaturas

---

<b>AA</b>	Aminoácido
<b>AAS</b>	Ácido Acetilsalicílico
<b>AC</b>	Acordo de Confidencialidade
<b>ADI</b>	<i>Admissible Daily Intake</i>
<b>ADME</b>	Absorção/Distribuição/Metabolismo/Excreção
<b>Al</b>	Alumínio
<b>AQ</b>	Acordo de Qualidade
<b>A/O</b>	Água em Óleo
<b>BD</b>	Biodisponibilidade
<b>BET</b>	<i>Bacterial Endotoxins Test</i>
<b>BHA</b>	Hidroxianisolo Butilado
<b>BHT</b>	Hidroxitolueno Butilado
<b>BPF</b>	Boas Práticas de Fabrico
<b>BPD</b>	Boas Práticas de Distribuição
<b>CA</b>	Certificado de Análise
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Cálcio
<b>CDER</b>	<i>Centre for Drug Evaluation and Research</i>
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>CMC</b>	Carboximetilcelulose
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de Carbono
<b>CPAC</b>	<i>Pharmaceutical Affairs Council</i>
<b>CPMP</b>	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
<b>CQ</b>	Controlo de Qualidade
<b>DDA</b>	Dose Diária Admissível
<b>DSC</b>	Calorimetria Diferencial de Varrimento
<b>ECHA/EFCC</b>	<i>European Chemicals Agency</i> <i>European Fine Chemical</i>
<b>EINECS</b>	<i>European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances</i>
<b>EM</b>	Estado Membro
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FECC</b>	<i>European Association of Chemical Distributors</i>
<b>FF</b>	Forma Farmacêutica
<b>FI</b>	Folheto Informativo

<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GMP</b>	<i>Good Manufacturing Practices</i>
<b>GRAS</b>	<i>Generally Recognized as Safe</i>
<b>HPLC</b>	Cromatografia Líquida de Alta Resolução
<b>HPLC-MS/MS</b>	Cromatografia Líquida de Alta Resolução com Espectrometria de Massa
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation</i>
<b>I&amp;D</b>	Investigação e Desenvolvimento
<b>IF</b>	Indústria Farmacêutica
<b>IID</b>	<i>Inactive Ingredient Database</i>
<b>INM</b>	Investigação de um Novo Medicamento
<b>INS</b>	<i>International Numbering System</i>
<b>IPEC</b>	<i>International Pharmaceutical Excipients Council</i>
<b>ISBN</b>	<i>International Standard Book Number</i>
<b>IST</b>	<i>Isothermal Stress Testing</i>
<b>JECFA</b>	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
<b>JP</b>	<i>Japanese Pharmacopeia</i>
<b>JSPI</b>	<i>Japanese Standards of Pharmaceutical Ingredients</i>
<b>K<sup>+</sup></b>	Potássio
<b>KCl</b>	Cloreto de potássio
<b>kg</b>	Quilograma
<b>LiCl</b>	Cloreto de lítio
<b>MDV</b>	Máxima Diluição Válida
<b>mg</b>	Miligramas
<b>mg/kg</b>	Miligramas por quilograma
<b>Mg<sup>2+</sup></b>	Magnésio
<b>MHW</b>	<i>Ministry of Health and Welfare</i>
<b>mL</b>	Mililitro
<b>MP</b>	Matéria-Prima
<b>MRFG</b>	<i>Mutual Recognition Facilitation Group</i>
<b>MNSRM</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sódio
<b>NaBr</b>	Brometo de sódio
<b>NaCl</b>	Cloreto de sódio
<b>Nal</b>	Iodeto de sódio

---

<b>NF</b>	<i>National Formulary</i>
<b>NHS</b>	<i>National Institutes for Hygienic Sciences</i>
<b>O/A</b>	Óleo em água
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigénio
<b>PA</b>	Princípio activo
<b>PEG</b>	Polietilenoglicol
<b>PG</b>	Propilenoglicol
<b>PK</b>	Farmacocinética
<b>PLGA</b>	Poli-(ácido DL-láctico)
<b>PVP</b>	Polivinilpirrolidona
<b>REACH</b>	<i>Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals</i>
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>SEM</b>	Microscopia Electrónica de Varrimento
<b>TDI</b>	<i>Total Daily Intake</i>
<b>UE</b>	União Europeia
<b>UI</b>	Unidades Internacionais
<b>ULHT</b>	Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
<b>USP</b>	<i>United States Pharmacopeia</i>
<b>USP-NF</b>	<i>United States Pharmacopeia-National Formulary</i>
<b>Vs</b>	<i>Versus</i>
<b>WFI</b>	<i>Water for Injection</i>
<b>°C</b>	Graus centígrados
<b>ΔH</b>	Entalpia de transição

## Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	ii
Abstract.....	iii
Abreviaturas.....	iv
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Figuras .....	x
Índice de Esquemas.....	x
Introdução.....	1
1. Segurança e Eficácia na Produção de Medicamentos .....	3
1.1. Agências Reguladoras do Medicamento.....	4
1.1.1. EMA .....	4
1.1.2. FDA.....	4
1.1.3. INFARMED.....	6
1.2. Avaliação da Segurança.....	7
1.2.1. Regulamentação .....	9
1.2.2. Perspectiva da FDA.....	11
1.2.3. Perspectiva da EMA.....	11
1.2.4. Perspectiva da <i>Ministry of Health and Welfare</i> (MHW) .....	12
2. Principais Excipientes.....	13
2.1. Principais especificações e funções dos Excipientes.....	14
3. Desenvolvimento de Excipientes .....	14
3.1. Determinação do mercado alvo pretendido e via de administração .....	15
3.2. Seleccionar o Excipiente .....	16
3.3. <i>Guidelines</i> para a avaliação biológica do Excipiente.....	17
3.3.1. Directrizes para a avaliação da Segurança.....	20
3.3.2. Base de dados de toxicidade.....	22
3.3.3. Requerimentos adicionais para vias de administração específicas.....	22
3.3.3.1. Para as FF injectáveis .....	23
3.3.3.2. Para a exposição por inalação ou via intranasal .....	23
3.3.3.3. Para a exposição oftalmológica .....	24
3.4. Desenvolvimento de novos Excipientes.....	24
3.4.1. O uso eficaz de Excipientes existentes.....	25
3.4.2. Os Excipientes com propriedades desejáveis.....	26
3.4.3. Fármacos desenvolvidos pela engenharia genética .....	26
3.4.4. Avanços no processo de produção e equipamentos.....	26
3.4.5. A adesão do doente à terapêutica .....	26
3.4.6. Sistemas de distribuição de fármacos especializados .....	27
3.5. Tipos e exemplos de novos Excipientes .....	27

3.5.1.	Substâncias químicas sob investigação com novos Excipientes ....	27
3.5.2.	Novos tipos de Excipientes já existentes .....	27
3.5.3.	Novas combinações de Excipientes já existentes ou Excipientes co-processados	28
3.5.4.	Novas aplicações de Excipientes existentes.....	28
3.6.	<i>International Conference of Harmonisation (ICH)</i> .....	29
3.6.1.	ICH Q3A, <i>Impurities in New Drug Substances</i> .....	29
3.6.2.	ICH Q3C, <i>Impurities: Guideline for Residual Solvents</i> .....	29
3.7.	Avaliação da Estabilidade.....	30
3.8.	Avaliação da Segurança.....	32
3.8.1.	Efeitos tóxicos encontrados em toda a população .....	34
3.8.2.	Os efeitos tóxicos encontrados apenas em populações específicas	34
4.	Incompatibilidades e Interações entre Excipientes e Princípios Activos .....	35
4.1.	Pré-formulação .....	35
4.2.	Avaliação das Interações .....	36
4.2.1.	Método computacional.....	36
4.2.2.	Mistura binária e detecção por HPLC, IST e DSC .....	37
4.2.3.	Microcalorimetria isotérmica .....	38
4.3.	Mecanismos de Interação PA-Excipiente.....	38
4.3.1.	Interações físicas.....	38
4.3.2.	Interações químicas.....	40
4.3.3.	Interações com impurezas .....	40
4.3.4.	Interações mais comuns .....	41
5.	Avaliação da Regulamentação .....	44
5.1.	Segurança, toxicidade e questões de precedência de utilização .....	44
5.2.	Questões específicas de Segurança .....	44
5.3.	Métodos de teste e validação .....	46
5.4.	Especificações para os Excipientes.....	46
5.5.	Consistência e controlo dos Excipientes.....	47
5.6.	Indicadores de desempenho.....	48
6.	Conclusão .....	49
7.	Bibliografia.....	50
8.	Anexos .....	57
	Anexo 1 – Procedimentos centralizado e descentralizado de aprovação do Medicamento pela UE .....	57
	Anexo 2 – Classificação de Excipientes: classes e funções, Excipientes E, EINECS e por peso molecular.....	60
	Anexo 3 – Métodos biológicos de análise: testes para endotoxinas bacterianas	87
	Anexo 4 – Métodos biológicos de análise: teste para pirogénios .....	99

Anexo 5 – ICH Q3B(R2) <i>Impurities in New Drug Products</i> .....	101
Anexo 6 – ICH Q3C(R5) <i>Impurities: Guideline for Residual Solvents</i> .....	106
Anexo 7 – Certificado de Análise.....	115

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Categorias funcionais dos excipientes segundo a USP. <sup>(13)</sup> .....	8
Tabela 2 - Regulamento dos excipientes na Europa para iniciar o processo de autorização da sua comercialização. <sup>(22)</sup> .....	12
Tabela 3 - Testes toxicológicos realizados para cada via de administração. <sup>(11)</sup> .....	19
Tabela 4 - Exemplos de excipientes para cada categoria funcional e os PAs incompatíveis, por classe terapêutica. <sup>(71)</sup> .....	35
Tabela 5 - Modos de degradação dos fármacos, mecanismo da reacção e alguns exemplos. <sup>(80, 91)</sup> .....	39
Tabela 6 - Impurezas encontradas em excipientes de uso comum. <sup>(80, 98, 101-108)</sup> .....	40
Tabela 7 - Incompatibilidades PA-excipiente comuns no estado sólido. <sup>(71, 116)</sup> .....	42
Tabela 8 - Efeitos tóxicos de alguns excipientes fenólicos. <sup>(1)</sup> .....	42
Tabela 9 - Exemplos de excipientes com funções alcoólicas e os seus respectivos efeitos tóxicos. <sup>(1)</sup> .....	43
Tabela 10 - Sais de mercúrio orgânicos, as suas funções e as respectivas concentrações, com toxicidade comprovada. <sup>(1)</sup> .....	43
Tabela 11 – Diferenças entre as agências reguladoras do Medicamento: EMA vs FDA. <sup>(5)</sup> .....	59
Tabela 12 – Classificação dos lubrificantes e alguns dos seus exemplos. <sup>(40)</sup> .....	62
Tabela 13 - Definição dos tipos de excipientes e os seus exemplos. <sup>(32)</sup> .....	73
Tabela 14 – Classificação dos excipientes “E” de acordo com os intervalos numéricos. <sup>(48)</sup> .....	80
Tabela 15 - Preparação das soluções A a D, para o teste dos factores que interferem. <sup>(152)</sup> .....	91
Tabela 16 – Procedimento do ensaio limite. <sup>(152)</sup> .....	92
Tabela 17 - Procedimento do teste quantitativo. ....	93
Tabela 18 - Procedimento do teste para os factores que interferem. ....	96
Tabela 19 - Reportagem dos limites para a dose máxima diária. <sup>(154)</sup> .....	105
Tabela 20 - Identificação dos limites para a dose máxima diária. <sup>(154)</sup> .....	105
Tabela 21 - Qualificação dos limites para a dose máxima diária. <sup>(154)</sup> .....	105
Tabela 22 – Solventes de Classe 1 em medicamentos (solventes que devem ser evitados). <sup>(155)</sup> .....	108

Tabela 23 - Solventes de Classe 2 em produtos farmacêuticos. <sup>(155)</sup> .....	108
Tabela 24 - Solventes de classe 3 que devem ser limitados pelas GMP ou outros requisitos baseados na Qualidade. <sup>(155)</sup> .....	109
Tabela 25 - Solventes onde não foram encontrados dados toxicológicos adequados. <sup>(155)</sup> .....	110

### Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema do desenvolvimento do Medicamento pela FDA. <sup>(6)</sup> .....	6
Figura 2 - Circuito do Medicamento desde a I&D até à sua utilização. <sup>(8)</sup> .....	7
Figura 3 - Principais requisitos dos excipientes farmacêuticos e dos PAs. <sup>(1)</sup> .....	32
Figura 4 - Reação de <i>Maillard</i> entre a lactose e um fármaco com um grupo amina. <sup>(71)</sup> .....	42
Figura 5 - Procedimento centralizado de aprovação do Medicamento pela UE. <sup>(5)</sup> .....	57
Figura 6 - Procedimento descentralizado de aprovação do Medicamento pela EU. <sup>(5)</sup> .....	58
Figura 7 - Exemplo de CA, página 1. <sup>(156)</sup> .....	120
Figura 8 - Exemplo de CA, página 2. <sup>(156)</sup> .....	121

### Índice de Esquemas

Esquema 1 - Exemplos de excipientes a partir da sua origem animal, vegetal, mineral ou sintética. <sup>(1)</sup> .....	2
Esquema 2 - Exemplos dos variados produtos que são regulados pela FDA. <sup>(6, 7)</sup> .....	5
Esquema 3 - Quadro resumo da fiscalização regulamentar neos EUA e na UE. <sup>(129)</sup> ...	59

## Introdução

Os medicamentos utilizados actualmente pela população mundial constituem formas farmacêuticas (FFs) que se traduzem por sistemas complexos, contendo o Princípio Activo (PA) e uma mistura de vários excipientes. Estes excipientes são adicionados ao PA, a fim de obtermos o Medicamento final, proporcionando um variado conjunto de funções.

Os excipientes farmacêuticos podem ser utilizados para proteger, auxiliar ou melhorar a estabilidade da formulação, garantindo a mesma, bem como a precisão e exatidão da dose. Em outros casos facilitam a administração do Medicamento, melhoram as suas características organolépticas, permitindo assim melhor aceitação por parte do doente e o cumprimento adequado da terapêutica.

São muitas vezes utilizados para completar o volume necessário à FF final, melhoram a biodisponibilidade (BD) do PA, facilitando a sua absorção no organismo. Além disso, permitem também a garantia da Segurança e a Eficácia da formulação durante o período do seu armazenamento e da sua utilização.

O termo excipiente vem da palavra latina *excipiens*, que significa receber, para aglomerar, para tomar. Esta designação refere-se a uma das propriedades de um excipiente, que é o de assegurar que um Medicamento tem o peso, consistência e volume necessário para a correcta administração do PA ao doente.

Hoje em dia um excipiente deve ser adicionado de modo adequado a uma FF para que possa ser convenientemente administrada por via entérica, parentérica e tópica.

A tecnologia farmacêutica moderna também requer a verificação do estado físico do excipiente, que é tão importante, tanto na fase de produção como para controlar a libertação do PA, com o objectivo de melhorar a BD e, conseqüentemente, a Eficácia e a tolerabilidade do Medicamento.<sup>(1,2)</sup>

De um modo geral, os excipientes são responsáveis pela maior percentagem da composição do Medicamento, ocupam normalmente mais peso ou volume do que o PA na FF final.

Os excipientes farmacêuticos podem ter diversas origens, podem ser obtidos por origem animal, vegetal, mineral ou por síntese como mostra o Esquema 1. Actualmente já não podem ser considerados apenas substâncias inertes que servem de suporte aos PAs, mas como componentes funcionais essenciais de uma formulação farmacêutica moderna. Apesar de existir um objectivo comum para a Segurança dos excipientes utilizados por todo o Mundo, a regulamentação que orienta a avaliação da Segurança dos excipientes é diferente tanto na Europa, como nos Estados Unidos da América (EUA) e no Japão.

Para obtermos a FF final desejada, são várias as funções exigidas aos excipientes na formulação. Assim, já foram desenvolvidas novas classes de excipientes, a partir de derivados anteriormente conhecidos e de novos materiais, isolados ou em combinação, adaptados para a produção de medicamentos.



**Esquema 1 - Exemplos de excipientes a partir da sua origem animal, vegetal, mineral ou sintética.<sup>(1)</sup>**

É também necessário ter em consideração a relação do peso que os excipientes têm na formulação, como é geralmente maior que a quantidade de PA, existe a possibilidade de provocar qualquer acção devido à sua massa. Tal como os princípios activos, também os excipientes têm a sua própria actividade termodinâmica que, embora baixa, pode contribuir para reacções que conduzem à degradação do Medicamento ou podem também ocorrer inteacções entre o próprio PA e o excipiente.<sup>(1)</sup>

## 1. Segurança e Eficácia na Produção de Medicamentos

A origem da descoberta e do desenvolvimento de medicamentos remete-nos para o início dos tempos da civilização humana. Recuamos até à época em que o uso do Medicamento não era apenas para um fim terapêutico mas, principalmente, para uma cura religiosa e espiritual.

Começaram por ser obtidos a partir de produtos vegetais, sobretudo plantas, sendo depois completados com materiais animais e minerais. É expectável que estes medicamentos tenham sido descobertos através de uma combinação de tentativa e erro, em conjunto com a observação das reacções humanas e animais após a administração dos mesmos.

Eram estes medicamentos tradicionais os únicos tratamentos disponíveis até ao final do ano de 1800. A descoberta e o desenvolvimento de medicamentos começou a adoptar técnicas científicas a partir deste ano, onde foram sintetizadas e testadas várias moléculas e produzidos medicamentos em larga escala, contrariamente à extracção de medicamentos a partir de fontes naturais, em quantidades relativamente pequenas, que se tinham visto até então.

Após a I Guerra Mundial, em 1918, a Indústria Farmacêutica (IF) moderna surgiu e foram firmemente estabelecidas as normas científicas para a investigação e o desenvolvimento de medicamentos.

Desde o início do ano de 1930 que a descoberta de novos medicamentos foi baseada na selecção de produtos naturais, particularmente plantas medicinais, onde se isolaram os PAs para o tratamento de doenças.<sup>(3)</sup>

Actualmente dispomos de uma vasta área de Investigação e Desenvolvimento (I&D) de novos medicamentos por todo o mundo, onde o intuito final da pesquisa de novas moléculas, formulações e produtos farmacêuticos é prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana.

Em Portugal, o Medicamento foi definido pela alínea dd) do ponto 1 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, que publicou o Estatuto do Medicamento em Portugal, como *«toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas»*.<sup>(4)</sup>

Contrariamente às nossas civilizações primordiais, hoje em dia os medicamentos de uso humano estão sujeitos a elevados padrões de Qualidade, Segurança e Eficácia, tendo por base uma conjuntura de todos os intervenientes no circuito do Medicamento,

sejam fabricantes, distribuidores, médicos, farmácias e utilizadores, bem como as autoridades competentes nacionais e comunitárias.

## 1.1. Agências Reguladoras do Medicamento

---

### 1.1.1. EMA

---

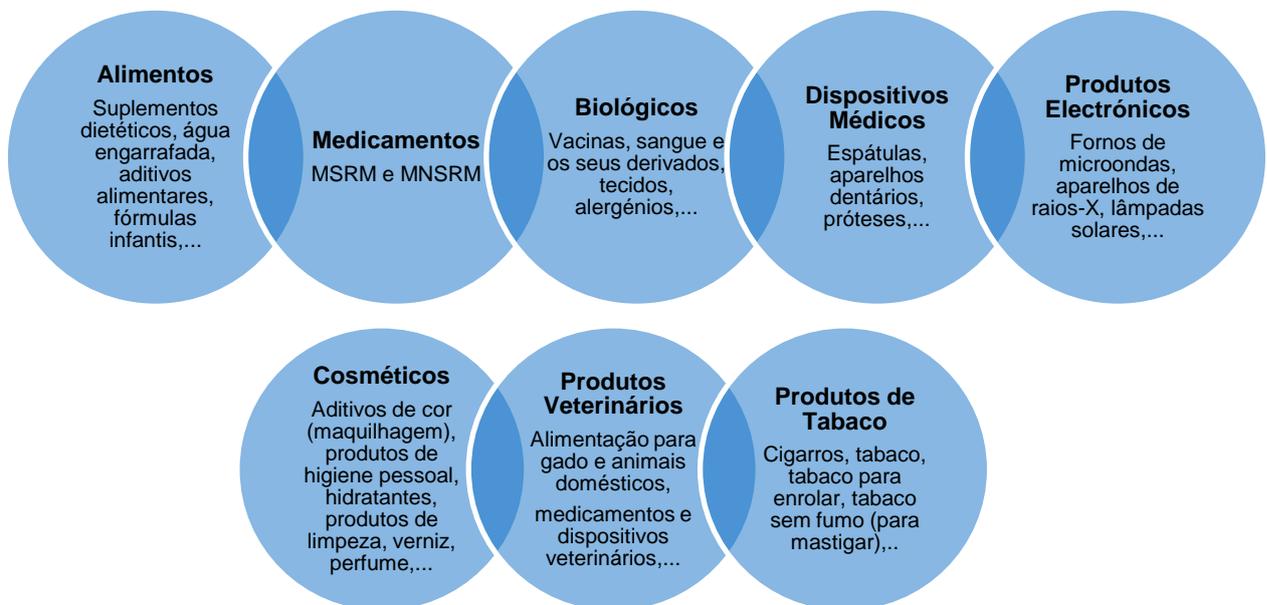
Fundada em Londres, em 1995, a *European Medicines Agency* (EMA) representou uma revolução na regulamentação farmacêutica europeia. Sendo uma das agências reguladoras da União Europeia (UE), a função da EMA é coordenar os recursos científicos nos EM para avaliar e supervisionar medicamentos tanto para uso humano como veterinário. Com base nas recomendações formais da EMA, a Comissão Europeia autoriza a comercialização de novos medicamentos. Foi assim que a partir de 1995 surgiu o procedimento centralizado de aprovação do que passou a ser obrigatório em todos os Estados Membro (EM), bem como qualquer opinião expressa sobre produtos farmacêuticos antigos ou novos. Alguma alteração nas indicações terapêuticas ou qualquer parte do seu Resumo das Características do Medicamento (RCM), suspensão ou retirada de um Medicamento por parte da EMA, tem que ser aceite por todos os membros da UE. Além deste procedimento centralizado para a aprovação de novos medicamentos, que é obrigatória para produtos de biotecnologia, há um procedimento alternativo, descentralizado, de aprovação dos produtos farmacêuticos no âmbito nacional para cada EM. Essencialmente, o procedimento descentralizado envolve um candidato ir directamente à autoridade de marketing de um EM para obter a permissão de comercialização do seu produto. O *Mutual Recognition Facilitation Group* (MRFG) ajuda as agências nacionais a superar possíveis divergências sobre a autorização de novos produtos. Portanto, dentro da UE, existe actualmente um sistema de autorização de duas vias e as empresas podem optar por um procedimento centralizado ou descentralizado (ver Anexo 1) para adquirir a aprovação de comercialização dos seus produtos em mais de um EM da UE. As Figuras abaixo ilustram as várias fases e prazos seguidos nos dois procedimentos. No entanto, o grupo de avaliação principal da EMA, o *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP), ainda tem um papel formal no procedimento descentralizado, decidindo entre os EM em casos em que há disputas sobre a concessão de autorizações.<sup>(5)</sup>

### 1.1.2. FDA

---

A FDA supervisiona a aprovação e regulamentação dos medicamentos que entram no mercado norte-americano, sendo a sua principal responsabilidade regular a Segurança

e Eficácia dos medicamentos vendidos nos EUA. Esta responsabilidade é dividida em duas fases: a pré-aprovação (pré-comercialização), onde revê a Segurança e Eficácia de novos medicamentos que os fabricantes desejam comercializar, e a pós-aprovação (pós-comercialização), onde uma vez que um Medicamento já passou desse limite e é aprovado pela agência, a FDA age por meio da sua pós-comercialização ou dos procedimentos regulamentares pós-aprovação. A FDA também regula não só medicamentos de uso humano mas também outros produtos como, por exemplo, produtos biológicos, dispositivos médicos, suplementos alimentares, alimentos, cosméticos, produtos veterinários e produtos derivados do tabaco. Às vezes, a agência aborda questões que atravessam dois ou mais tipos de produtos que a lei trata de forma diferente.<sup>(6)</sup>



Esquema 2 - Exemplos dos variados produtos que são regulados pela FDA.<sup>(6, 7)</sup>

Similarmente ao que acontece na UE, para comercializar um Medicamento sujeito a receita médica (MSRM) nos EUA o fabricante precisa de aprovação da FDA. Para obter essa aprovação, o fabricante deve demonstrar a Segurança e Eficácia do Medicamento de acordo com os critérios especificados na regulamentação da lei e da agência, garantir que sua fábrica é aprovada na inspeção pela FDA, e obter a aprovação para a rotulagem do Medicamento, que inclui todo o material escrito sobre o Medicamento. Pelas exigências da lei, o processo de aprovação começa antes do envolvimento da FDA. A comparação entre as duas entidades reguladoras, EMA e FDA, pode ser verificada no Anexo 1.

A Figura 1 ilustra uma linha do tempo do desenvolvimento do Medicamento antes e durante o envolvimento da agência, onde podemos notar que esta só se envolve quando o Medicamento está preparado para ser testado em seres humanos.<sup>(6, 7)</sup>

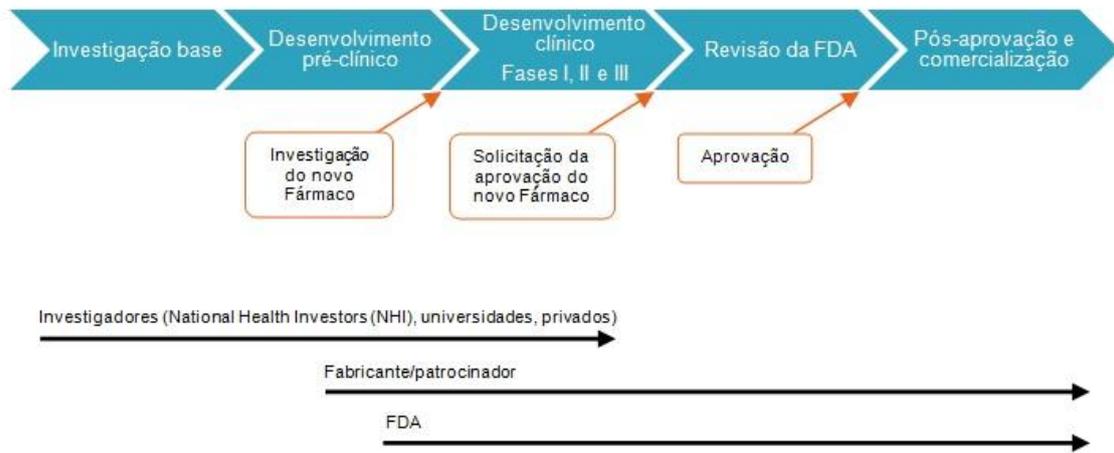


Figura 1 - Esquema do desenvolvimento do Medicamento pela FDA.<sup>(6)</sup>

### 1.1.3. INFARMED

O Infarmed é a entidade responsável em Portugal pela regulação dos medicamentos de uso humano em todo o circuito, desde o fabrico de matérias-primas até à sua dispensa e utilização pelos doentes. Os medicamentos de uso humano estão sujeitos a elevados padrões de Qualidade, Segurança e Eficácia, tendo por base a articulação conjunta de todos os intervenientes no circuito, tais como fabricantes, distribuidores, médicos, farmácias e utilizadores, assim como das autoridades competentes nacionais e comunitárias. Os diferentes intervenientes no Circuito do Medicamento (Figura 2) estão sujeitos a um conjunto de obrigações e procedimentos competindo ao Infarmed acompanhar e garantir a sua aplicação.

As acções de inspecção, da responsabilidade do Infarmed, visam averiguar, identificar e monitorizar defeitos de Qualidade relativos à produção industrial de medicamentos e à actividade de licenciamento de entidades, nomeadamente, armazenistas, farmácias e locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

Estas acções incidem sobre a produção de medicamentos, avaliação do cumprimento das BPF e monitorização dos medicamentos comercializados. Caso se detectem não conformidades, o Infarmed solicita a sua correcção num determinado prazo. Se as mesmas forem consideradas críticas e previstas na legislação poderá haver lugar à instrução de processo de contraordenação social.<sup>(4, 8-10)</sup>

## Circuito dos medicamentos de uso humano

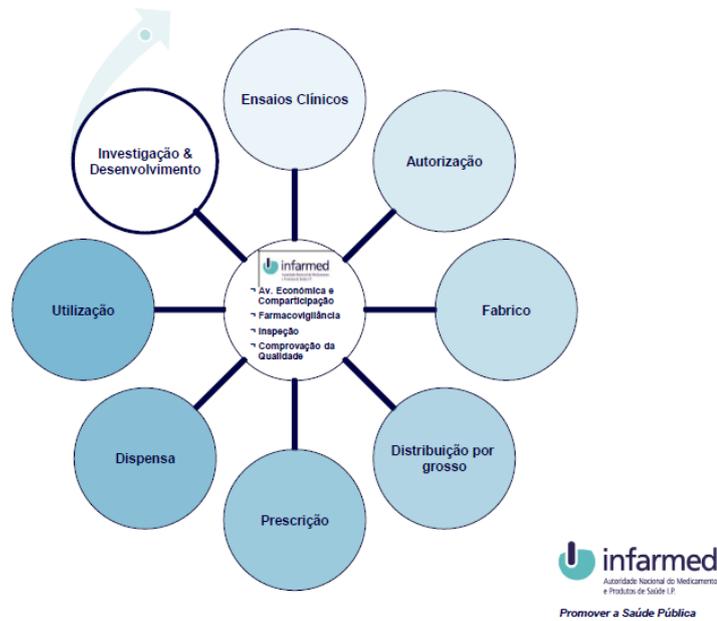


Figura 2 - Circuito do Medicamento desde a I&D até à sua utilização.<sup>(8)</sup>

## 1.2. Avaliação da Segurança

Um excipiente pode realizar uma variedade de funções num Medicamento, mas ao contrário dos PAs, o excipiente apresenta nenhuma ou uma actividade farmacológica muito limitada. Devido a estas diferenças entre os excipientes e os PAs, em termos de actividades biológicas esperadas e as relações de risco-benefício, as abordagens para a avaliação da Segurança de excipientes e PAs são diferentes.<sup>(11)</sup>

Os excipientes são muitas vezes parte integrante da formulação e ao escolhermos o excipiente correcto, com as propriedades funcionais mais adequadas, podemos aumentar a Eficácia do Medicamento e a libertação do PA. Estes excipientes constituem geralmente mais de 90% da formulação, em peso, e como tal, têm uma alta probabilidade de alterar o produto, se o Medicamento não for fabricado adequadamente. Os testes de rotina destas substâncias inertes são essenciais para a produção de medicamentos seguros e eficazes.

As agências reguladoras globais requerem testes de Matéria-Prima (MP) para verificar a identidade e para confirmar a pureza, resistência e Qualidade do produto. A *United States Pharmacopeia* (USP) publicou uma nova revisão, USP 1059 “*Excipient Performance*”, que faz a distinção entre testes funcionais e de Segurança. Aponta para monografias *National Formulary* (NF) de testes de identificação e Segurança, mas salienta-se que as propriedades físicas e químicas críticas que influenciam o desempenho do produto não estão definidas na monografia do excipiente.

A grande diversidade das possíveis aplicações dos excipientes em diferentes produtos impede qualquer compêndio de definir todos os testes funcionais possíveis. A USP 1059 lista 22 categorias funcionais diferentes, com base em cinco grandes categorias de formulação de medicamentos, o que fornece alguma ajuda na escolha do teste adequado, como pode ser visto na tabela abaixo.<sup>(12-17)</sup>

**Tabela 1 - Categorias funcionais dos excipientes segundo a USP.<sup>(13)</sup>**

Comprimidos e Cápsulas	Preparações Líquidas	Semi-sólidos, tópicos e supositórios	Parentéricos	Aerossóis
Diluyente	Modificador de pH	Base de supositório	Diluyente	
Aglutinante	Agente molhante/solubilizante	Agente de suspensão ou viscosidade	Agente de tonicidade	
Desagregante	Conservante antimicrobiano	Base de pomada		
Lubrificante	Agente quelante	Agente de rigidez		
Deslizante	Antioxidante	Emoliente		
Corante	Edulcorante			
Plasticizante				

A Farmacopeia Europeia tem uma visão semelhante à USP sobre a importância da funcionalidade dos excipientes. Embora a intenção seja a mesma que a da USP, a apresentação de informação nas monografias individuais é diferente. A abordagem europeia inclui os testes funcionais nas monografias, quer sejam obrigatórios ou não. A abordagem da USP e da JP é não incluí-los na monografia, a menos que sejam obrigatórios.<sup>(13)</sup>

Ao considerarmos que o fornecimento, distribuição e utilização de PAs são regulados internacionalmente, temos que ter em conta que não existe este tipo de sistema para os excipientes farmacêuticos. No entanto, os fornecedores, distribuidores e a IF garantem a utilização de MPs de Qualidade em cada ponto desta cadeia de fornecimento de medicamentos.

Um grupo de especialistas da IF, incluindo o *European Fine Chemical (EFCG)*, *IPEC Europe*, *IPEC Americas*, *European Association of Chemical Distributors (FECC)*, e o *Pharmaceutical Quality Group (PQG)*, começaram a trabalhar em conjunto no desenvolvimento de um sistema de certificação para os fornecedores de excipientes. Todas as partes estão de acordo de que um esquema de certificação internacional ao nível das BPF e das Boas Práticas de Distribuição (BPD) para os excipientes farmacêuticos vai garantir a Segurança destas substâncias fundamentais ao Medicamento, em toda a cadeia de fornecimento dos mesmos.

O esquema propõe uma certificação independente dos fabricantes, incluindo uma classificação de excipientes baseada no risco.

Este projecto não prevê a certificação obrigatória dos excipientes nem a carga legislativa ou regulamentar adicional. No entanto, se as agências reguladoras exigirem a certificação de terceiros ou uma GMP obrigatória para os excipientes, a indústria estará preparada com uma abordagem científica consistente e harmonizada baseada nos riscos para o assunto.<sup>(18, 19)</sup>

### 1.2.1. Regulamentação

As actuais directrizes de avaliação da Segurança são uma abordagem para a avaliação da Segurança dos excipientes farmacêuticos. Estas directrizes são consideradas como um modelo a seguir pelos profissionais familiarizados com a Segurança e os aspectos regulatórios, mas que normalmente desconhecem a complexa natureza dos excipientes. A principal premissa é que os próprios excipientes não exibam nenhuma actividade farmacodinâmica.

Os produtos que contêm novos excipientes farmacêuticos, sejam estes novas entidades químicas ou entidades químicas que não são utilizadas em medicamentos de uso humano, nos alimentos ou cosméticos, exigem uma avaliação completa, tal como a que é requerida para um novo PA. A avaliação da Segurança para o excipiente, por si só não tem necessariamente de ser tão complexa e de grande importância, como para um fármaco.

As entidades químicas que já são utilizadas em alimentos ou cosméticos, mas não em produtos ou medicamentos de uso humano, bem como as entidades químicas que já são utilizadas em medicamentos de uso humano, mas com uma baixa exposição ou através de uma via de administração diferente utilizam as directrizes actuais. Estas destinam-se à concepção de um programa de Segurança adaptado para excipientes, utilizando as directrizes existentes para os testes de toxicidade para novas entidades químicas.

Actualmente, o processo de aceitação de um excipiente não é especificamente dirigido para os excipientes nos países mais desenvolvidos, a menos que tenha uma abordagem maximalista. As autoridades geralmente apoiam o uso de compêndios, utilizam os excipientes já estabelecidos comercialmente, aditivos alimentares e substâncias que, por exemplo, tenham sido designadas como GRAS nos EUA.

O objectivo final destas directrizes para a avaliação da Segurança de excipientes é proporcionar um elemento importante para a aceitação de um novo excipiente pelas autoridades, independentemente da aprovação de uma formulação de um

Medicamento. O objectivo da proposta é proporcionar uma abordagem lógica racional para cobrir o campo entre "não são necessários testes" e "teste completo".

Estas directrizes são baseadas no melhor conhecimento científico disponível e não se destinam a substituir quaisquer indicações de toxicidade, mas sim em fornecer um processo gradual na definição de um programa de Segurança para os excipientes. As directrizes fornecem a extensão dos testes necessários para qualquer excipiente, depois de uma avaliação adequada do seu uso e das aplicações correntes no mercado, a revisão da base de dados e informações relevantes.<sup>(20)</sup>

Podemos classificar os excipientes como materiais *compendial* ou *non-compendial*, ou seja, os excipientes *compendial* têm a sua composição consistente com monografias publicadas em compêndios, como a *United States Pharmacopeia-National Formulary* (USP-NF). De um modo geral, estes excipientes são melhor caracterizados e com maior probabilidade de possuir as qualidades desejáveis já previamente estabelecidas, e são por isso reconhecidos como excipientes preferenciais na incorporação de formulações farmacêuticas.

Os excipientes *non-compendial* podem também ser aplicados nas formulações farmacêuticas. A utilização destas substâncias é suportada por processos de regulamentação de novos fármacos e de aplicações de fármacos experimentais. Estes arquivos são mantidos pelo fabricante do excipiente em conjunto com a agência reguladora e apoiam a Segurança do excipiente, bem como a Qualidade e a consistência do produção do excipiente.

Nos últimos anos, o conhecimento e a compreensão pelos excipientes aumentou devido a vários factores importantes. Primeiramente, as doses eficazes de PA na formulação tornaram-se cada vez menores e como resultado, os excipientes constituem agora a porção principal da FF. Este volume pode ter um impacto profundo sobre a reprodutibilidade da produção e na Qualidade geral das preparações farmacêuticas.

As entidades reguladoras do Medicamento, especialmente a FDA, têm claramente definida uma expectativa de que a Qualidade do Medicamento deve ser construída desde o início do desenvolvimento e produção, em vez de simplesmente ser testada a Qualidade do produto acabado. A partir daqui a indústria farmacêutica tem sido forçada a desenvolver uma compreensão mais aprofundada das funcionalidades e modalidades de excipientes, bem como em desenvolver e adoptar metodologias de teste para aperfeiçoar as características dos excipientes.

Outro factor importante são as complexidades técnicas, que têm vindo a surgir, com o desenvolvimento de novos fármacos. Isto é, surgem obstáculos durante a produção de

medicamentos, tais como a baixa solubilidade dos fármacos e a estabilidade do PA. O desenvolvimento de novos excipientes exigem uma compreensão multidisciplinar de técnicos, de aspectos regulamentares, de Segurança e Qualidade. A desvantagem do processo de desenvolvimento de novos excipientes é a falta de directrizes de regulamentação específicas, quer nacionais como internacionais.<sup>(21-25)</sup>

### 1.2.2. Perspectiva da FDA

De acordo com a lei dos EUA, um novo excipiente farmacêutico, ao contrário de um PA, não tem um estatuto regulamentar a menos que possa ser qualificado através de um ou mais dos mecanismos de aprovação disponíveis para componentes utilizados em FF de medicamentos acabados, tais como o GRAS.

A FDA publicou um documento de orientação para a indústria intitulado "*Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients*", que se destina a promover e a acelerar o desenvolvimento de novos excipientes bem como a comunicar as expectativas da agência reguladora para a indústria. Este documento fornece as directrizes sobre o desenvolvimento de perfis de Segurança para suportar o uso de novos excipientes como componentes do Medicamento ou de produtos biológicos. Esta orientação descreve os tipos de dados de toxicidade que a FDA utiliza para determinar se um potencial novo excipiente é seguro para utilizar em produtos farmacêuticos de uso humano. Discute as avaliações de Segurança recomendadas para excipientes, propostas para a utilização em MNSRM e medicamentos genéricos, e descreve estratégias de ensaio para os produtos farmacêuticos. Também descreve os testes de toxicidade de excipientes para preparações de administração pulmonar, parentérica e tópica.<sup>(22, 26-28)</sup>

### 1.2.3. Perspectiva da EMA

Dentro da UE, há uma directiva que especifica (Tabela 2) que os novos excipientes serão analisados da mesma forma que os PAs. Recentemente, foi publicada uma directriz pela Comissão Europeia que se destina a especificar todos os excipientes utilizados no rótulo da embalagem do Medicamento, bem como no FI. Esta directriz indica que todos os excipientes devem ser listados no rótulo do Medicamento das preparações parentéricas, tópicas, de inalação e dos produtos oftalmológicos. Relativamente aos outros medicamentos, apenas os excipientes com uma acção definida e de efeito reconhecido precisam ser declarados no rótulo. Porém, nas bulas dos medicamentos devem ser incluídos todos os excipientes. Os regulamentos e as directrizes europeias também exigem uma declaração completa dos excipientes utilizados no RCM do Medicamento.<sup>(20, 22, 29)</sup>

**Tabela 2 - Regulamento dos excipientes na Europa para iniciar o processo de autorização da sua comercialização.<sup>(22)</sup>**

Regulamento dos excipientes				
Deve apresentar:	Descrito na Farmacopeia Europeia	Não descrito na Farmacopeia Europeia nem na Farmacopeia de um EM	Não descrito em nenhuma Farmacopeia	Novos excipientes
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edição actual da Farmacopeia</li> <li>- Se utilizar testes não mencionados na Farmacopeia, os métodos de ensaio devem ser equivalentes aos descritos na Farmacopeia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monografia de uma Farmacopeia de outro país (por exemplo: USP-NF/Farmacopeia Japonesa)</li> <li>- Justificar a referência a estas Farmacopeias</li> <li>- Apresentar especificações justificadas de acordo com a monografia geral da Farmacopeia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Testes como:               <ul style="list-style-type: none"> <li>» Características físicas</li> <li>» Testes de identificação</li> <li>» Testes de pureza, incluindo limites</li> <li>» Testes de ensaio</li> <li>» Ensaio sobre os parâmetros (quantitativos), que foram determinados para influenciar o desempenho da forma de dosagem</li> </ul> </li> </ul>

#### 1.2.4. Perspectiva da *Ministry of Health and Welfare (MHW)*

A estrutura formal para regular um excipiente farmacêutico é bastante complexa. As responsabilidades são divididas entre várias divisões no MHW, no *National Institutes for Hygienic Sciences (NHS)* e no *Central Pharmaceutical Affairs Council (CPAC)*, que desempenham um papel-chave na regulamentação dos excipientes.

Existem dois compêndios que contêm monografias que descrevem os padrões japoneses para excipientes farmacêuticos, intitulados JP e *Japanese Standards of Pharmaceutical Ingredients (JSPI)*.

O regulamento dos excipientes no Japão depende do tipo de excipiente que vamos utilizar. Se o excipiente é novo, o fabricante tem de apresentar um projecto de monografia informal à comissão de novos excipientes farmacêuticos, ou seja, uma das 15 comissões do CPAC para aprovação no Japão. A comissão fornece uma orientação para o requerente de que a monografia é completa e na forma adequada. Quando a comissão está satisfeita, o fabricante do excipiente tem a autorização para incorporá-lo numa nova FF ou Medicamento.

Quando falamos num excipiente que já existia na Farmacopeia, o fabricante tem de apresentar um projecto informal de uma monografia revista quer pela JP ou pelo comité JPSI. Mais uma vez, a comissão competente fornece a orientação para o

fabricante para garantir que a monografia é completa antes de aceitá-lo para uma revisão formal. O último passo é a publicação em qualquer JP ou JSPI.

No Japão, a empresa Uchiyama publicou recentemente requisitos para a avaliação da Segurança dos novos excipientes. Estes requisitos incluem estudos sobre toxicidade aguda, subaguda e toxicidade crônica, mutagenicidade, efeitos sobre a reprodução, dependência, antigenicidade, carcinogenicidade e irritação local (teste de contato humano). Os cinco primeiros destes testes são obrigatórios. Mesmo quando um material já foi utilizado num produto farmacêutico fora do Japão, o material é tratado como um novo excipiente como que nunca tenha havido nenhuma utilização anterior no Japão, ainda que os dados relevantes do material vindos do exterior são aceitáveis para a apresentação de regulamentação. Um material é tratado como um novo excipiente quando a via de administração é diferente ou o nível de dose exceda da utilização mesmo após aprovação prévia para o mercado japonês.<sup>(22, 30, 31)</sup>

## 2. Principais Excipientes

Na produção de um Medicamento, na sua FF final, há necessariamente a inclusão de excipientes farmacêuticos (ver Tabela 13 no Anexo 2) em conjunto com o PA. Por exemplo, na preparação de soluções são utilizados um ou mais solventes para dissolver o PA; os edulcorantes e aromatizantes são usados para tornar o produto mais palatável; os corantes podem ser introduzidos para tornar o Medicamento mais apelativo; os conservantes previnem o crescimento microbiano; e os estabilizadores, tais como os antioxidantes e os agentes quelantes, podem ser usados para evitar a decomposição do produto.

Na preparação de comprimidos são geralmente adicionados diluentes para aumentar o volume da formulação. Os agentes lubrificantes são utilizados para auxiliar a formulação dos comprimidos sem dificuldade; já os agentes de desagregação promovem a dissolução dos comprimidos após a sua administração, e, por último, o revestimento é feito para melhorar a estabilidade, controlar a desagregação, ou até melhorar a aparência do produto final.

As pomadas, os cremes e os supositórios adquirem as suas características através das suas bases farmacêuticas. Assim, para cada FF, os excipientes estabelecem as características principais do Medicamento e contribuem para a sua forma física, bem como a textura, estabilidade, paladar e o aspecto em geral.<sup>(32, 33)</sup>

Os excipientes são actualmente descritos por classes e podem ser listados de três formas diferentes como mostra o Anexo 2.

## 2.1. Principais especificações e funções dos Excipientes

---

Os excipientes são utilizados praticamente em todos os medicamentos e têm um papel essencial no desempenho do PA. Deste modo, a produção de um Medicamento é realizada com sucesso quando há a junção de excipientes específicos para um determinado fármaco com procedimentos de formulação bem definidos, que originam um produto final consistente. O desenvolvimento, produção e o efeito da FF final depende muitas vezes das propriedades físicas e químicas dos excipientes.

Um excipiente pode ter várias funções e diversas características exigidas – tamanho de partícula, distribuição das partículas, área de superfície – para um determinado fármaco, dependendo da sua utilização na formulação.

A função de um excipiente é um termo amplo, uma vez que podemos defini-la qualitativa e descritivamente, definindo assim o papel de cada excipiente numa formulação. Os requisitos de desempenho quantitativos têm maior relevância, devido às propriedades críticas das substâncias, sendo que devem ser avaliados e controlados para garantir uma acção estável ao longo do Ciclo de Vida do Medicamento. As categorias funcionais dos excipientes farmacêuticos estão organizadas por ordem de utilidade mais comum, isto é, pelas FF mais comumente utilizadas para fornecer um maior nível de especificidade em cada categoria funcional, como pode ser verificado no Anexo 2.<sup>(32, 33)</sup>

## 3. Desenvolvimento de Excipientes

---

Os fármacos não podem ser administrados isoladamente, isto é, devem ser transformados numa FF final por diversas razões, entre elas a adesão do doente à terapêutica, a precisão da dose e a sua consistência, de forma a melhorar a BD, o aspecto final do produto e diminuir os efeitos adversos.

Os excipientes constituem os requisitos fundamentais para esta transformação, permitindo assim que o Medicamento atinja os objectivos propostos. O excipiente é definido como *“qualquer componente de um Medicamento, que não o PA e o material da embalagem”*<sup>(4)</sup>, estes desempenham um papel fundamental na produção da FF final, uma vez que os fármacos não podem ser administrados na sua forma pura. Embora existam vários excipientes já disponíveis, há uma necessidade constante de desenvolver novos excipientes com características variadas devido à introdução de novos sistemas de libertação de fármacos e de novas moléculas no mercado.

A maioria dos novos fármacos são fracamente solúveis em água, originando deste modo problemas de BD relacionados com a sua dissolução. Assim, foram surgindo

várias novas tecnologias tais como os complexos de inclusão com ciclodextrinas e a técnica da micronização para melhorar a taxa de dissolução dos fármacos pouco solúveis em água.<sup>(34)</sup>

O processo de modificação de excipientes já existentes é mais fácil, económico e menos moroso que o desenvolvimento de novos excipientes. Os dois principais obstáculos a ultrapassar na incorporação de novos excipientes aos fabricantes são a obtenção da aprovação regulamentar e quebrar a tradição do desenvolvimento convencional das formulações. Apesar destes desafios, têm sido introduzidos com sucesso muitos novos excipientes no mercado e têm sido utilizados pela indústria farmacêutica (IF) até agora.<sup>(34)</sup>

Ao compararmos estas substâncias novas com excipientes já existentes, verificamos uma melhoria nas propriedades físicas, químicas e mecânicas, que têm facilitado a resolução de problemas da formulação como a fluidez, a compressibilidade, higroscopicidade, palatabilidade, dissolução e desagregação.

Os excipientes têm sido avaliados apropriadamente quanto à Segurança e estão incluídos nos sistema de formulações medicamentosas para facilitar a transformação do sistema durante a sua produção, melhorar a estabilidade, BD ou melhorar a adesão do doente à terapêutica, auxiliar na identificação do produto, melhorar qualquer outro atributo da Segurança e Eficácia do Medicamento durante o seu armazenamento ou utilização.<sup>(35)</sup>

### 3.1. Determinação do mercado alvo pretendido e via de administração

A utilização final do excipiente deve ser identificada e considerada aquando da determinação das exigências regulamentares e das Boas Práticas de Fabrico (BPF) adequadas para o excipiente e para a sua produção. A via de administração é um factor crítico para definir os requisitos para o excipiente porque o princípio fundamental da administração de medicamentos é o de proteger o doente. Os riscos para o doente são proporcionais à via de administração, aumentando na seguinte proporção:

- Tópica;
- Oral, vaginal e rectal;
- Pulmonar/Inalação;
- Parentérica, oftálmica e preparações para utilização em feridas abertas.

As FF parentéricas requerem normalmente um excipiente com uma carga biológica baixa ou que seja produzido livre de pirogénios. Um excipiente a ser utilizado num Medicamento estéril pode ser obrigado a ser estéril ou capaz de permanecer inalterado pelo processo de esterilização do fabricante do Medicamento. O fornecedor

do excipiente é responsável por garantir que os excipientes cumprem as especificações para as endotoxinas bacterianas (ver Anexo 3) ou são apirógenicos (ver Anexo 4), apenas se o fabricante do excipiente fizer essa representação nas especificações, rotulagem, acordo contratual, a *Drug Master File*, ou um *Certificate of Suitability to the European Pharmacopeia*.<sup>(18)</sup>

### 3.2. Seleccionar o Excipiente

Durante o estudo da formulação identificam-se as funcionalidades que são necessárias e exigidas ao excipiente para a FF, onde se desenvolve uma lista de excipientes candidatos que cumpram os requisitos do projecto. Nesta fase, pode-se esperar que para cada função desejada, a lista contenha vários excipientes.

Existem várias vantagens em trabalhar com um excipiente que tenha sido utilizado previamente pela IF noutros produtos. O conhecimento terá sido adquirido com a amostragem e os ensaios do excipiente realizados para a aprovação durante o controlo de Qualidade (CQ). A empresa já tem uma experiência prévia com o manuseamento do excipiente de forma segura e um risco de contaminação cruzada diminuído. Também já foram estabelecidas as condições de armazenamento adequadas para o excipiente, bem como o intervalo de reavaliação para o excipiente. Haverá também informações prévias relacionadas com a limpeza dos utensílios e dos equipamentos após a sua utilização com o excipiente.<sup>(18)</sup>

Quando a lista de excipientes estiver formada, o formulador irá determinar quais os excipientes mais adequados para utilizar com o PA em particular. A selecção do excipiente final incluirá uma avaliação da sua utilização anterior dentro da IF, podendo incluir:

- Nome dos fornecedores aprovados;
- Identificação das FFs em que o excipiente tem sido utilizado;
- A funcionalidade que o excipiente proporciona à FF;
- O nível de utilização do excipiente na FF;
- O número de anos que o fornecedor tem vindo a fornecer o excipiente;
- O histórico de desempenho do fornecedor do excipiente.

Outros fatores a serem considerados incluem:

- Contracto de Divulgação Confidencial;
- Preço;
- Capacidade de produção;
- Cadeia de suprimentos;
- Requisitos especiais, tais como a quantidade mínima de encomenda ou o tempo de espera;

- Embalagem disponível;
- Competência técnica;
- Sistemas de garantia de Qualidade;
- Conformidade com as BPF;
- Os resultados da auditoria;
- Fonte (local de produção).

Os estudos de compatibilidade dos excipientes são realizados a temperaturas elevadas, de modo a obtermos indicações mais rápidas sobre as interações físicas e químicas com o PA. Estas interações podem afectar adversamente a estabilidade ou a produção do Medicamento.<sup>(18)</sup>

### 3.3. *Guidelines para a avaliação biológica do Excipiente*

Devido às diferenças existentes entre os excipientes e os PAs em termos de actividades biológicas esperadas e as relações de risco-benefício, as abordagens para a avaliação da Segurança de excipientes e de fármacos são diferentes. Portanto, é importante notar que as seguintes directrizes apresentadas se aplicam apenas à avaliação da Segurança dos excipientes.

Estes são os requisitos do método do ensaio de Segurança aplicáveis pela autoridade reguladora, que seria utilizado numa proposta de entrada do excipiente no mercado. Por exemplo, se a proposta for apresentada à FDA, devem ser cumpridos os requisitos de teste de Segurança desta agência reguladora. Estas directrizes não fornecem detalhes específicos sobre a metodologia dos testes e a interpretação dos dados.

Devem ser utilizados os procedimentos de teste que são geralmente reconhecidos por especialistas e pelos órgãos reguladores. São sempre incentivados a utilizar alternativas ao uso de animais vivos, onde estes procedimentos alternativos foram validados para a finalidade a que se destina e onde se sabe que o procedimento alternativo irá fornecer dados suficientes sobre os quais nos podemos basear para tomar uma decisão de Segurança. Recomenda-se que os *Guiding Principles on the Use of Animals in Toxicology* da Sociedade de Toxicologia (1996) e, em outros países, os códigos legais e profissionais adequados, sejam respeitados na realização de todos os procedimentos de teste. Todos os estudos devem atender aos requisitos das directrizes nacionais adequadas de boas práticas de laboratório, em vigor no país onde os estudos estão a ser realizados.

Em casos de extensa experiência humana com base na utilização de alimentos, pode haver informações suficientes para cumprir as exigências das directrizes apenas para os excipientes administrados por via oral. Além disso, podem haver dados baseados em animais, que foram desenvolvidos para outros fins, que podem ser utilizados para

o cumprimento dos requisitos de teste das directrizes. Se os requisitos dos dados foram cumpridos através da experiência prévia pela utilização humana e os dados pertinentes no ser humano foram recolhidos de forma cientificamente correcta, não há necessidade de fornecer dados de origem animal para as conclusões avaliadas pela experiência clínica prévia.

Algumas vias de administração apresentam desafios toxicológicos únicos, e as directrizes incluem provisões para estas vias (por exemplo, a inalação). Além disso, são também fornecidas outras explicações como em relação ao número de espécies e outras informações básicas (por exemplo, duas espécies, uma roedora e outra não roedora).

A extensão de informações necessárias para definir um conjunto de dados, que constituem uma base de dados toxicológicos e químicos, é dependente da utilização pretendida, da duração e da dose do material que é candidato a excipiente. É fundamental que seja realizada uma revisão completa de informações básicas antes de iniciarmos o procedimento dos testes de ensaio. Para além da base de dados avaliados na literatura, a informação deve ser obtida em relação às propriedades físicas e químicas do composto; o seu processo de produção (ou processos); as especificações do produto, incluindo limites de impurezas, o potencial para a actividade farmacológica, as condições de exposição (ou seja, dose, duração, frequência de utilização, FF e via de administração), e a potencial população de utilizadores do produto. Deve ser dada particular atenção aos estudos de Absorção/Distribuição/Metabolismo/Excreção (ADME) e farmacocinética (PK), porque a maior parte do processo de decisão será dependente destes dados.

Estas directrizes fornecem um mecanismo para a obtenção de conjuntos de dados de referência para todos os materiais candidatos a excipiente. A informação base e a informação de toxicidade por si só podem suportar a utilização do material candidato a excipiente, ou num produto de semivida curta que não é administrado com muita frequência, que resulta num excipiente com uma acumulação residual nalgum tecido do corpo ou num produto utilizado apenas uma vez ou duas vezes na vida, tais como um agente de diagnóstico.

Os testes adicionais, realizados para o controlo da Segurança, são necessários para o produto candidato a excipiente que está a ser utilizado numa exposição repetida a curto ou médio prazo em seres humanos, ou seja, um produto farmacêutico que irá ser administrado por menos de 10 dias, ou durante 30 a 90 dias consecutivos, respectivamente.

Para um material candidato a excipiente que se destina a ser utilizado num produto farmacêutico destinado à administração crónica ou intermitente, durante um período de tempo longo, tal como um tratamento para a psoríase ou uma preparação de insulina, são necessários novos ensaios. Estes testes são listados pelas directrizes na secção apropriada de requisitos adicionais para as vias de exposição específicas. Enquanto estas directrizes fornecem informação para a Segurança do doente, alguns dos testes exigidos são destinados a fornecer informações para abordar a Segurança no trabalho (por exemplo, irritação cutânea e ocular).<sup>(11)</sup>

As directrizes estão resumidas na Tabela 5. Os testes que são exigidos (E) pelas directrizes são distintos dos que são recomendados condicionalmente (C).

**Tabela 3 - Testes toxicológicos realizados para cada via de administração.<sup>(11)</sup>**

Vias de exposição para os seres humanos						
Testes	Oral	Mucosas	Dérmica/Tópica/ Transdérmica	Injectável*	Inalação/ Intranasal	Ocular
<b>Base de dados de toxicidade</b>						
Toxicidade aguda oral	E	E	E	E	E	E
Toxicidade aguda dérmica	E	E	E	E	E	E
Toxicidade aguda por inalação	C	C	C	C	E	C
Irritação ocular	E	E	E	E	E	E
Irritação na pele	E	E	E	E	E	E
Sensibilização da pele	E	E	E	E	E	E
Toxicidade aguda injectável	-	-	E	E	-	-
Avaliação local de aplicação	-	-	E	E	-	-
Sensibilização pulmonar	-	-	-	-	C	-
Fototoxicidade/ Fotoalergia	E	-	E	E	E	-
Ensaio de genotoxicidade	E	E	E	E	E	E
ADME-PK/via pretendida	E	E	E	E	E	E
Toxicidade 28 dias (2 espécies)	E	E	E	E	E	E

<b>- via pretendida</b>						
<b>Dados adicionais: utilização repetida a curto ou médio prazo</b>						
<b>Toxicidade 90 dias (espécies mais apropriadas)</b>	E	E	E	E	E	E
<b>Toxicidade embrionária e fetal</b>	E	E	E	E	E	E
<b>Ensaio adicional</b>	C	C	C	C	C	C
<b>Ensaio de genotoxicidade</b>	E	E	E	E	E	E
<b>Ensaio de imunossupressão</b>	E	C	C	E	C	C
<b>Dados adicionais: intermitente de longa duração ou uso crónico</b>						
<b>Toxicidade crónica (roedor, não roedor)</b>	C	C	C	C	C	C
<b>Toxicidade reprodutiva</b>	E	E	E	E	E	E
<b>Fotocarcinogenicidade</b>	C	-	C	C	C	-
<b>Carcinogenicidade</b>	C	C	C	C	C	C
<b>E = Exigido</b>						
<b>C = Condicional</b>						
<b>*Intravenoso, intramuscular, intratecal, etc.</b>						
<b>Aguda:</b> a exposição a um agente de teste dentro de um único período de 24 horas. As doses podem ser únicas, múltiplas ou contínuas durante um período de 24 horas.						
<b>Subaguda:</b> doses repetidas de um agente de teste até 29 dias. As doses diárias podem ser simples, múltiplas ou contínuas durante um período de 24 horas.						
<b>Subcrónica:</b> doses repetidas de um agente de teste por 30 dias a 10% do tempo de vida da espécie de ensaio (90 dias em roedores). As doses diárias podem ser simples, múltiplas ou contínuas durante um período de 24 horas.						
<b>Crónica:</b> doses repetidas de um agente de teste para mais de 10% do tempo de vida da espécie de ensaio (mais de 90 dias em roedores). As doses diárias podem ser simples, múltiplas ou contínuas durante um período de 24 horas.						

### 3.3.1. Directrizes para a avaliação da Segurança

- **Informações gerais**

Os seguintes pontos devem ser analisados e definidos:

- Informação da literatura de revisão utilizando todas as bases de dados adequada;
  - Definir as propriedades físicas e químicas;
  - Definir o processo de produção;
  - Definir as especificações do produto, incluindo as impurezas e os solventes residuais (ver directrizes do ICH aplicáveis nos Anexos 6 e 7, respectivamente);
  - Condições de exposição estimada (dose, duração, frequência, via de administração);
  - Definir a população de utilizadores;
  - Avaliar o potencial de actividade farmacológica.
- Exigências de dados e pontos de verificação
1. Etapa 1: Dados de toxicidade. Os dados de toxicidade devem ter em conta as seguintes informações:
    - Efeitos da exposição aguda por via oral;
    - Efeitos da exposição repetida por vias pretendidas;
    - Efeitos de ensaios *in vitro* de genotoxicidade;
    - ADME/PK por via oral ou adequada; doses únicas ou múltiplas.
  2. Etapa 2: De acordo com os resultados acima, devem-se avaliar os efeitos de uma dose única em seres humanos.
  3. Etapa 3: Ponto de verificação. Avaliar os resultados e as condições de exposição propostas e a população exposta. Os dados acima podem permitir a utilização num único produto com uma semivida curta (por exemplo, um agente de diagnóstico).
  4. Etapa 4: Reunir os seguintes dados adicionais:
    - Efeitos da exposição subcrónica em espécie e vias de administração apropriadas;
    - Estudos de desenvolvimento embrionário-fetal por via de exposição apropriada;
    - Testes adicionais *in vitro* e *in vivo* (conforme as *guidelines* USP 61 e 62) em ensaios de genotoxicidade.
  5. Etapa 5: Dependendo dos resultados acima, devem-se considerar os testes em seres humanos como parte dos ensaios clínicos de um PA ou como um procedimento autónomo.
  6. Etapa 6: Ponto de verificação. Avaliar todas as informações mencionadas nos passos anteriores. Os dados podem permitir a utilização de uma variedade de produtos destinados a curto prazo, com um consumo repetido (por exemplo,

um antibiótico). Nos estudos de ADME/PK para um excipiente não injectável que não mostre nenhuma absorção, os dados podem permitir a utilização do produto para 30 ou 90 dias consecutivos.

7. Etapa 7: Os dados adicionais devem ser obtidos para a utilização de produtos administrados cronicamente, diariamente ou intermitentemente, ao longo de um período de tempo longo, dependendo:
- Os resultados dos estudos subcrónicos e de toxicidade a longo prazo em mamíferos não roedores apropriados;
  - Estudos de toxicidade reprodutiva;
  - Outros resultados de testes e dados de exposição em humanos e toxicidade a longo prazo ou carcinogenicidade em roedores.

### 3.3.2. Base de dados de toxicidade

---

Os dados seguintes devem ser tidos em conta:

- Toxicidade aguda por dose apropriada na via de administração pretendida: a sensibilização da pele, o método da dose letal aproximada, o teste de limite, etc.;
- Outros estudos de toxicidade aguda apropriados: toxicidade oral pelo teste de limite da dose letal ou o método aproximado, irritação da pele, etc.;
- ADME/PK: doses únicas ou múltiplas;
- Genotoxicidade: por exemplo, Teste de Ames, teste de anomalias cromossómicas *in vitro*, teste de mutação de células de mamíferos;
- Estudos de dose durante 28 dias seguidos em duas espécies (mamíferos: um roedor e um não roedor), pelas vias adequadas: a avaliação do local da injeção ou considerações semelhantes podem ser necessárias, dependendo da via de administração.

### 3.3.3. Requerimentos adicionais para vias de administração específicas

---

- Para a exposição oral e das mucosas: não há requisitos adicionais além daqueles apresentados para a base de dados sobre toxicidade;
- Para a exposição dérmica, tópica ou transdérmica:  
Linha de base de dados de toxicidade:
  - Efeitos da exposição aguda da dose por via transdérmica: estudo de sensibilização dérmica para aplicações repetidas.
  - Efeitos da exposição repetida por via transdérmica:
    - a) Fotoalergia/estudo de fototoxicidade;

b) Estudos em duas espécies (mamífero: roedor e não roedor) por via transdérmica.

- Efeitos da exposição subcrónica, toxicidade reprodutiva, toxicidade: os estudos iniciais podem ser realizados por via intravenosa adequados ao perfil de toxicidade do excipiente. Isto proporcionará uma avaliação de potenciais órgãos alvo se uma quantidade adequada do composto não poder ser entregue através de uma FF transdérmica. Esta avaliação é dependente dos resultados dos estudos de ADME/PK.

Os estudos de reprodução também podem ser realizados por via oral ou intravenosa, com demonstração de absorção oral e comparações farmacocinéticas da via de administração escolhida em comparação com o transdérmico.

Os estudos de fotocarcinogenicidade podem ser necessários e devem ser considerados se os dados e a utilização proposta indicar, ao avaliar materiais para serem colocados sobre a pele por longos períodos de tempo e exposição à luz UV (por exemplo, um protector solar). Isto também se aplica a produtos orais, parentéricos, e de inalação, quando as concentrações de fármacos na pele excedem as concentrações plasmáticas de fármaco por um período substancial de tempo, ou quando o material candidato a excipiente parece ter o potencial para a fotoactividade ou demonstrou ter fotoactividade.

#### 3.3.3.1. Para as FF injectáveis

- Informações gerais:
  - Definir a compatibilidade da FF com o sangue, se for caso disso, com base na via de exposição;
  - Definir o pH e a tonicidade da FF injectável, se for caso disso, com base na via de exposição.
- Base de dados de toxicidade:
  - Efeitos da exposição aguda da dose por via injectável apropriada:
    - a) Incluir a avaliação da irritação no local da injeção de um coelho ou de um cão;
    - b) Incluir a avaliação da taxa de administração.

#### 3.3.3.2. Para a exposição por inalação ou via intranasal

- Linha de base de dados de toxicidade:
  - Toxicidade aguda de inalação: um ensaio limite que, por exemplo, utiliza a maior concentração possível numa exposição de 4 horas ao vapor, aerossol ou com partículas sólidas. A sensibilização pulmonar pode ser realizada

juntamente com outros estudos apropriados. Se a exposição é para ser um aerossol ou com partículas sólidas, devem ser originadas partículas com um diâmetro médio de massa;

- Dose de ADME/PK única e repetida por inalação ou intranasal e oral;
- 28 dias de estudo de inalação de uma dose repetida em duas espécies de mamíferos que são submetidos a vapor ou a partículas com um diâmetro médio de massa apropriado: compararmos com os dados de toxicidade oral semelhantes.

#### 3.3.3.3. Para a exposição oftalmológica

- Informações gerais: definir o pH e a osmolaridade da FF ocular tópica.
  
- Base de dados de toxicidade
  - Efeitos da exposição aguda por vias de administração oftálmicas: testes de citotoxicidade (por exemplo, com agar);
  - Efeitos da exposição repetida por vias oftálmicas:
    - a) Estudos em duas espécies (mamíferos: um roedor e um roedor não);
    - b) O exame de segmentos anterior e posterior do olho;
    - c) Estudos sobre o potencial alergénico.

Outros dados: a comparação dos parâmetros farmacocinéticos da via de administração escolhida para os estudos de reprodução e exposição oftalmológica são essenciais para a extrapolação do potencial de toxicidade por via oftálmica.<sup>(11)</sup>

### 3.4. Desenvolvimento de novos Excipientes

Um excipiente utilizado pela primeira vez num Medicamento ou por uma nova via de administração é classificado como novo, de acordo com a *Guideline ICH M49: Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Por outro lado, esta directriz define excipientes conhecidos como "excipientes que são bem estabelecidos e comumente utilizados em medicamentos registados e são geralmente incluídos na farmacopeias".<sup>(36)</sup>

Quando um excipiente nunca foi utilizado previamente numa FF há, em seguida, uma série de condições estabelecidas pelos EUA e pelas entidades reguladoras Europeias para permitir a sua utilização. A *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu uma directriz quanto aos testes de Segurança necessários para os novos excipientes, tal como o *International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC) tem as suas directrizes de avaliação para novos excipientes, que serviram de base para a *United States Pharmacopeia-National Formulary* (USP-NF) 26 *General Chapter Excipient Biological*

*Safety Evaluation Guidelines*. As informações contidas nestes documentos são úteis para avaliar a Segurança de um produto químico a ser utilizado como excipiente.<sup>(11, 21, 37)</sup>

O termo novo excipiente é difícil de definir com precisão. Claramente um excipiente é novo se não estiver registado em:

- *Inactive Ingredient Database* (IID) da FDA;
- Qualquer um dos 3 principais compêndios: USP-NF, Farmacopeia Europeia ou *Japanese Pharmacopeia* (JP);
- Outros compêndios amplamente conhecidos como o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* ou *Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete* (Enciclopédia de excipientes para produtos farmacêuticos, cosméticos e uso relacionado).

A indústria reconhece que qualquer alteração da composição química de um excipiente produz um novo excipiente, não importa quão pequena é a modificação da sua composição química. As misturas de substâncias de excipiente podem resultar num excipiente novo quando a mistura é sujeita a ser utilizada numa FF, para a qual os seus excipientes constituintes não foram previamente utilizados de forma independente, na via de administração pretendida. A modificação física de um excipiente, como a micronização ou a compressão geralmente não produz um excipiente novo. No entanto, o co-processamento pode produzir uma interação física sinérgica entre dois ou mais excipientes, que é patenteável, e criar propriedades únicas que não podem ser alcançadas através de mistura simples. A avaliação de Segurança para estes excipientes co-processados feitos com excipientes farmacêuticos geralmente são menos rigorosas do que para uma nova entidade química.<sup>(18)</sup>

#### 3.4.1. O uso eficaz de Excipientes existentes

A identificação de novas aplicações para os excipientes existentes é um processo que envolve menos tempo e é relativamente barato em comparação com o desenvolvimento de um excipiente totalmente novo.

O quitosano é um exemplo de excipiente já existente onde se têm encontrado novas aplicações nos últimos anos. O quitosano modificado com dióxido de silício é um novo excipiente desenvolvido com base na co-precipitação de quitosano e de sílica, que pode ser usado como um superdesagregante, com melhores propriedades de fluidez e de compactação.<sup>(38, 39)</sup>

### 3.4.2. Os Excipientes com propriedades desejáveis

Há um número de excipientes existentes que não possuem algumas das propriedades desejáveis durante algumas formulações, tais como em comprimidos solúveis. Um lubrificante ideal deve ser solúvel em água com uma Eficácia semelhante à do estearato de magnésio. Nestes casos, é necessário mudar a segunda linha de excipientes devido à falta de um lubrificante solúvel em água que seja ideal. Dadas estas circunstâncias houve a necessidade de introduzir uma fórmula para apreciar o valor de um lubrificante:

$$R = \frac{\textit{Pressão máxima (ou força) exercida pelo punção inferior}}{\textit{Pressão máxima (ou força) exercida pelo punção superior}}$$

Assim, para um dado sistema a comprimir, o melhor lubrificante terá um valor de R próximo da unidade.<sup>(40, 41)</sup>

### 3.4.3. Fármacos desenvolvidos pela engenharia genética

À medida que são desenvolvidos novos fármacos, a sua compatibilidade com os excipientes existentes, por vezes, constitui um obstáculo. Assim, torna-se necessário utilizar novos excipientes para ultrapassar estes problemas. Um novo excipiente é um excipiente que está a ser utilizado pela primeira vez na formulação de um Medicamento ou por uma nova via de administração. Pode ser uma nova entidade química ou um excipiente bem estabelecido que ainda não tenha sido utilizado para a administração humana e/ou por uma via de administração a seres humanos.<sup>(12)</sup>

### 3.4.4. Avanços no processo de produção e equipamentos

O desenvolvimento e melhoramento do processo de produção farmacêutico e dos seus equipamentos, particularmente para aumentar as taxas de produção a baixo custo, pode levar à necessidade de utilizar novos excipientes. As máquinas de comprimidos desenvolvidas recentemente requerem materiais com melhor compressibilidade porque operam em contacto de permanência e de tempo mais curtos, em comparação com as máquinas anteriores que, por via de regra, requeriam materiais com excelentes propriedades de fluxo.

### 3.4.5. A adesão do doente à terapêutica

Alguns excipientes que são usados hoje em dia, são inaceitáveis, por razões de Segurança e conforto do doente. Por exemplo, os intolerantes à lactose, sofrem de uma deficiência na enzima lactase, o que origina cólicas abdominais, diarreia, distensão e flatulência na administração de medicamentos com este excipiente.

### 3.4.6. Sistemas de distribuição de fármacos especializados

O desenvolvimento de sistemas de distribuição de novos fármacos ou de fármacos especializados exige o uso de excipientes especiais.<sup>(42)</sup> Em dispositivos de inalação de dose calibrada, os excipientes necessitam de um determinado tamanho ou grau de desenvolvimento de preparação mucoadesiva que exige a utilização de novos polímeros bioadesivos.<sup>(14, 35, 43)</sup>

## 3.5. Tipos e exemplos de novos Excipientes

### 3.5.1. Substâncias químicas sob investigação com novos Excipientes

Os excipientes são geralmente substâncias de baixo custo, em comparação com os fármacos. Por outro lado, para novos fármacos a extensão da patente também constitui uma limitação mas não para os novos excipientes. Por conseguinte, o desenvolvimento de novas entidades químicas, como excipientes, geralmente não é benéfico.<sup>(44)</sup>

Os novos compostos químicos específicos propostos para serem utilizados como excipientes pedem procedimentos de Testes de Segurança detalhados semelhante ao de novos medicamentos. Os aspectos da avaliação da Segurança de um novo excipiente requerem um investimento considerável em termos de tempo e dinheiro, uma vez que são exigidos Testes de Segurança.<sup>(45)</sup>

Apesar de todas as razões acima mencionadas, em termos de participação de custos e considerações regulamentares, regista-se um elevado número de inovações e desenvolvimentos extraordinários nos excipientes farmacêuticos para uso oral.<sup>(46)</sup>

### 3.5.2. Novos tipos de Excipientes já existentes

Durante o desenvolvimento de novos tipos de excipientes já existentes, as características físicas dos materiais são modificadas enquanto a natureza química é preservada em larga escala. O desenvolvimento destes tipos de excipientes é economicamente vantajoso, porque os aspectos detalhados de Toxicidade e Segurança dos excipientes não são muito necessários. Embora existam vários métodos disponíveis para alterar as características físicas dos excipientes já existentes, estes podem ser amplamente divididos em duas categorias, isto é, métodos físicos e métodos químicos. Os métodos físicos ou a engenharia de partículas são utilizados para modificar a estrutura da partícula, destinam-se a melhorar o desempenho do excipiente a granel.<sup>(47)</sup> Alguns dos parâmetros físicos que são modificados incluem a distribuição do tamanho da partícula, a área superficial, a densidade e o teor de humidade. O aumento no tamanho da partícula conduz a um

aumento da fluidez e da compressibilidade, enquanto que a redução do tamanho da partícula conduz a um aumento da potência de segregação. O aumento da porosidade da partícula geralmente aumenta a compressibilidade e a solubilidade.

Alguns exemplos de excipientes produzidos por modificação dos excipientes existentes são a celulose microcristalina silicificada, a lactose termicamente modificada, o granulado de lactitol e o sorbitol instantâneo.<sup>(48)</sup>

### 3.5.3. Novas combinações de Excipientes já existentes ou Excipientes co-processados

O objectivo de desenvolver excipientes combinados é produzir um produto com uma sinergia entre os componentes relacionados com a sua funcionalidade e o seu custo. Em geral, um excipiente relativamente barato é combinado com uma quantidade óptima de material de valor acrescentado para se obter um produto de Qualidade superior, em comparação com a mistura física simples ou granulada. O material adicionado melhora as propriedades do componente barato durante a co-transformação. Ao mesmo tempo, as propriedades benéficas do material de valor acrescentado são retidas no produto final. As considerações importantes no desenvolvimento destes novos excipientes são a selecção dos excipientes individuais, a sua quantidade, o processo tecnológico e a validação da reprodutibilidade na produção.<sup>(49)</sup>

Os excipientes co-processados apresentam melhores propriedades de fluxo e de compressão para serem utilizados em compressão directa, com o objetivo final de maior Eficácia e contenção custos. Temos alguns exemplos tais como o Dipac (sacarose e dextrina modificada), quitosano-EDTA e carbómero, Xylitab (xilitol com polidextrose ou Carboximetilcelulose (CMC) de sódio (Na<sup>+</sup>)), associações de escleroglucano e goma gelana, bem como de pectina e quitosano.<sup>(50)</sup>

### 3.5.4. Novas aplicações de Excipientes existentes

Nos últimos anos, foram identificadas novas aplicações com vários excipientes já existentes. Muitos destes excipientes são utilizados, quer isoladamente ou em combinação, quer seja monofuncional ou como excipientes multifuncionais em sistemas de distribuição controlada de fármaco. São economicamente mais benéficos do que as novas entidades químicas. Alguns deles são o quitosano, a goma de xantana, a goma de guar, poli-(ácido DL-láctico) (PLGA), água polyox - resinas solúveis.<sup>(35, 51, 52)</sup>

### 3.6. *International Conference of Harmonisation (ICH)*

A ICH foi organizada para desenvolver requisitos globais uniformes de diversos aspectos técnicos do registo do Medicamento. A ICH aprovou documentos de orientação sobre os requisitos técnicos para os medicamentos que contêm novos excipientes. Embora o foco seja principalmente na FF e PAs, várias directrizes têm um impacto sobre os excipientes e podem afectar a sua comercialização.<sup>(18)</sup>

#### 3.6.1. *ICH Q3A, Impurities in New Drug Substances*

A ICH emitiu a *Guideline* Q3A (conforme o Anexo 5) para fármacos onde recomenda medidas para as impurezas qualificadas no PA. Esta directriz não se destina especificamente para os excipientes, é sugerido que outros componentes que são potencialmente prejudiciais ou não contribuem para o desempenho do excipiente sejam identificados e relatados pelo uso das disposições da directriz. Se for o caso, deve-se considerar o estabelecimento de limites de especificação para estas substâncias. É aconselhável que seja desenvolvido um perfil de composição de modo que:

- A potencial impureza que induza interações com outros componentes possa ser determinada pelo utilizador;
- O impacto sobre a composição possa ser avaliado de acordo com alterações durante a avaliação de:
  - ◆ Processo de produção;
  - ◆ MPs;
  - ◆ Embalagem.

O perfil de composição define todas as impurezas que compõem o excipiente.

#### 3.6.2. *ICH Q3C, Impurities: Guideline for Residual Solvents*

Esta *Guideline* (ver Anexo 6) sobre solventes residuais enumera vários solventes orgânicos numa das quatro classificações. Incluem solventes a serem evitados, solventes a serem limitados, solventes com baixo potencial tóxico e solventes para os quais não foram encontrados dados toxicológicos adequados. A presença no excipiente de qualquer solvente listado nesta directriz deve estar dentro dos limites especificados para a aplicação pretendida. No entanto, é importante notar que estes níveis são para a presença do solvente declarado, na FF acabada e não nos excipientes individuais.

Por isso, no cálculo do nível máximo permitido de solvente residual no excipiente, a concentração de utilização pretendida do excipiente na FF acabada, juntamente com

outras fontes de solvente listados devem ser tidos em conta. Os solventes residuais devem ser limitados tanto quanto possível nos excipientes ou estar presentes apenas em níveis muito baixos no Medicamento. Esta directriz veio então reduzir ou limitar a necessidade dos testes de rotina dos solventes residuais no Medicamento, excepto para aqueles que são utilizados na sua produção. Se o nível de solvente residual exceder os níveis estipulados pela directriz Q3C, o fabricante deve medir e relatar a quantidade de solvente residual em cada lote de excipiente e reportar no Certificado de Análise (CA) (ver Anexo 7). Na ausência de informações sobre o nível de utilização do excipiente no Medicamento, devem ser adoptados os níveis da ICH Q3C.

### 3.7. Avaliação da Estabilidade

A estabilidade dos excipientes varia consoante cada substância que utilizamos numa formulação, por si só ou em conjunto com outros excipientes.

A classificação geral que define e distingue a estabilidade dos excipientes, surgiu para facilitar e promover a comunicação entre os fornecedores e os utilizadores, com base na estabilidade do excipiente na sua embalagem comercial. Estas classificações são determinadas a partir de dados de estabilidade já existentes ou através de uma avaliação feita por peritos no excipiente, com base nas suas propriedades físicas e químicas que já são conhecidas. Assim, podemos classificar os excipientes como muito estáveis, estáveis e/ou com estabilidade limitada.

Os excipientes muito estáveis têm tipicamente as seguintes características: demonstraram estabilidade, numa embalagem específica, por pelo menos 60 meses (este período de tempo só pode ser limitado pela durabilidade da embalagem), a estabilidade do excipiente pode ser prevista com base nas suas propriedades físicas e químicas já conhecidas, e, por último, não é expectável ocorrerem alterações de estabilidade durante o processo de produção. Para os excipientes classificados nesta categoria, com citações na literatura suficientes e/ou estudos de estabilidade para mostrar que o excipiente permanece inalterado durante um período igual ou superior a 60 meses numa embalagem específica, não é necessário estabelecer um programa de testes de estabilidade. É apenas necessária uma declaração ou referência a um teste de estabilidade na embalagem específica para demonstrar a estabilidade do produto aos utilizadores. Deve existir um relatório de síntese que inclui dados importantes - por exemplo, a estabilidade, indicando características, citações literárias, propensões, resultados analíticos, monitorização das condições de armazenamento - que devem estar disponíveis para o utilizador, mediante a sua solicitação.<sup>(53)</sup>

Por outro lado, na classificação dos excipientes estáveis deparamo-nos com outros atributos: existe um intervalo de reavaliação de, pelo menos, 24 meses (mas menos

de 60 meses); devem existir características indicativas de estabilidade, como por exemplo, ensaios de impurezas; são necessários dados que apoiem o intervalo de reavaliação atribuído ou a data de validade. Tais excipientes demonstraram ser estáveis através de citações na literatura e/ou estudos de estabilidade mas, geralmente, a sua estabilidade é mais sensível a variações no processo de produção ou na embalagem do produto do que os excipientes classificados como muito estáveis. Para os excipientes classificados nesta categoria, é essencial que haja uma declaração ou uma referência a um estudo de estabilidade na embalagem específica, para demonstrar a estabilidade. Deve também estar disponível um relatório de síntese, apoiado por estudos ainda a decorrer, que inclua dados importantes de estabilidade como, por exemplo, as características de estabilidade, os dados do estudo de estabilidade, citações bibliográficas e de monitorização das condições de armazenamento, para o utilizador, mediante a sua solicitação.<sup>(53)</sup>

Por último, os excipientes com estabilidade limitada caracterizam-se por terem um intervalo de reavaliação ou uma data de validade inferior a 24 meses, características indicativas de estabilidade como, por exemplo, ensaios de impurezas, e dados de estabilidade limitada que apoiem o intervalo de reavaliação ou a data de validade. Estes excipientes têm características de estabilidade que podem estar em maior risco de sofrerem alterações durante o processo de fabrico ou quando submetidos ao armazenamento na embalagem do produto - o armazenamento é normalmente sob condições especificadas na embalagem adequada. Os excipientes nesta classe podem estar sujeitos a hidrólise, absorção de humidade ou degradação pela luz, mudança de viscosidade, oxidação, ou por outra forma em que são adversamente afectados por condições ambientais, de tal forma que não estejam em conformidade com as especificações. Quando estes excipientes são higroscópicos, as perdas durante a secagem ou a determinação da humidade podem ser utilizadas como indicadores nos testes de estabilidade.<sup>(53)</sup>

Os excipientes conhecidos ou suspeitos por oxidar com o ar ou reagir com o CO<sub>2</sub> devem ser testados utilizando um método adequado que irá avaliar os seus produtos de reacção. Esta classificação também inclui certos excipientes orgânicos que têm tendência para desenvolver peróxidos - para estes excipientes, é recomendado um programa de estabilidade a longo prazo.

Em todos os casos, o intervalo de reavaliação ou a data de validade atribuída deve ser justificada com base em princípios científicos e deve ser documentada. Deve ser fornecido ao utilizador um relatório de síntese, fornecendo informações sobre as

características de estabilidade, indicando, a embalagem, as condições de armazenamento e os resultados do estudo de estabilidade, mediante a sua solicitação. É importante referir que um excipiente pode ser classificado com mais de uma classificação, de acordo com a protecção que lhe é dado pelo sistema de embalagem do produto. Por exemplo, enquanto que um excipiente que é susceptível à oxidação, e cuja embalagem permite a exposição ao ar, poderia ser classificado como estabilidade limitada, pode tornar-se muito estável ou estável se for acondicionado sob condições que o protejam da exposição ao ar. Neste caso, é sempre necessária a justificação da classificação como muito estável ou estável com base em dados científicos ou em evidência histórica.

Para os excipientes novos ou para as novas moléculas, a classificação pode mudar durante o programa de desenvolvimento à medida que os dados de estabilidade se tornam disponíveis.<sup>(53)</sup>

### 3.8. Avaliação da Segurança

A importância dos excipientes nas formulações farmacêuticas foi subestimada durante várias décadas. Na verdade como se tratavam de substâncias baratas foram encarados apenas como suportes inertes para a formulação de medicamentos. Actualmente com a evolução contínua da Tecnologia Farmacêutica, esta visão está totalmente ultrapassada.<sup>(54)</sup>

Os requisitos básicos de um excipiente farmacêutico são a Qualidade e a Segurança (Figura 3). A exigência da Eficácia terapêutica dos fármacos, neste caso, é substituída pela funcionalidade dos excipientes, definida pelas propriedades físicas, químicas e biofarmacêuticas do mesmo.<sup>(55)</sup>



Figura 3 - Principais requisitos dos excipientes farmacêuticos e dos PAs.<sup>(1)</sup>

A Segurança sempre foi o requisito mais importante e o mais estudado quando falamos em medicamentos. Porém tem sido dedicada menos atenção quanto à Segurança dos excipientes, porque a sua inércia e inocuidade foram inicialmente tomadas como garantidas.<sup>(56, 57)</sup>

Para avaliarmos a Segurança dos produtos farmacêuticos é necessário ter em consideração vários parâmetros como a produção, distribuição e utilização do Medicamento, as interações com os excipientes farmacêuticos, e a Toxicidade, que pode ser a causa dos efeitos adversos frequentes e que por vezes são notáveis.<sup>(1)</sup>

Os excipientes podem ser isolados a partir de plantas ou de matérias-primas minerais, ou podem ser produzidos por síntese.<sup>(58)</sup> Em ambos os casos, é necessário verificar a conformidade com as directrizes e normas aprovadas para a produção, na ISO 9002 para Sistemas de Gestão da Qualidade.<sup>(16, 59)</sup>

Deve ser dada uma particular atenção à verificação de impurezas, de modo a mantê-las num nível mínimo aceitável.<sup>(60)</sup> A definição, classificação, fonte e verificação dos níveis tolerados de impurezas determinam os níveis admissíveis de solventes residuais com vista à sua toxicidade.<sup>(55)</sup>

A fase de distribuição de materiais e produtos acabados, se não for controlada, também pode constituir uma fonte de má Qualidade, em que poderá haver toxicidade dos excipientes. Do fabricante para o distribuidor e, finalmente, para o utilizador, esta substância percorre um longo caminho, durante o qual as características do excipiente podem ficar comprometidas devido ao armazenamento e às condições de transporte inadequadas, contaminações cruzadas, erros de rotulagem e durante a rastreabilidade dos lotes.<sup>(61)</sup>

Alguns problemas ocorrem devido ao uso impróprio do excipiente, em formulações inadequadas às suas propriedades físicas e químicas. Quando um Medicamento genérico é reformulado, as propriedades dos novos excipientes devem ser avaliadas cuidadosamente, especialmente no caso das formulações de libertação modificada. Além disso, o recurso ao uso de misturas de injectáveis deve ser permitido somente após uma cuidadosa verificação da compatibilidade física e química dos PAs e das suas respectivas soluções.<sup>(62)</sup>

A Toxicidade dos excipientes utilizados nas formulações farmacêuticas é, certamente, um tema extremamente diversificado. Para simplificar, podemos começar por dividi-lo em efeitos tóxicos encontrados em toda a população e em efeitos tóxicos encontrados somente em populações específicas. Na primeira categoria estão todos os efeitos adversos conhecidos das substâncias químicas, naturais ou sintéticas, quando há um excesso da dose. Na segunda categoria, destacam-se os fenómenos que são muitas vezes independentes, ou apenas ligeiramente dependentes, da dose. Ou seja, são factos ligados a características específicas dos indivíduos, tais como patologias - doenças metabólicas transmitidas geneticamente, entre os quais a fenilcetonúria e intolerância à lactose, ou a predisposição genética - diabetes e patologias alérgicas.

Em princípio, os excipientes devem ser submetidos aos mesmos estudos de toxicidade como os que são requeridos para os PAs, de modo a proteger a população dos efeitos adversos.<sup>(63, 64)</sup>

Os excipientes que tenham sido autorizados a serem utilizados também como aditivos alimentares são avaliados pelo *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA)<sup>(65-67)</sup>, que tem em especial consideração pelos resultados dos estudos toxicológicos a longo prazo. As avaliações toxicológicas resultam numa Dose Diária Admissível (DDA), que representa a dose que não apresenta riscos para a população, se for administrado todos os dias durante um período de tempo - esta dose é expressa em mg/kg de peso diário por dia. Para estabelecer a dose diária total, esse número é multiplicado pelo peso corporal, geralmente considerado como 60 kg. O valor da *Admissible Daily Intake* (ADI) é extrapolado a partir de estudos realizados em animais de laboratório, dividindo a dose mais alta, sem efeitos tóxicos no animal, por um factor de Segurança - geralmente 100.<sup>(1)</sup>

#### 3.8.1. Efeitos tóxicos encontrados em toda a população

Em geral, podemos dizer que qualquer composto, e, por conseguinte, qualquer excipiente, pode ter efeitos adversos, se for tomado numa dose suficientemente elevada. Os efeitos adversos devido a excipientes são, felizmente, pouco frequentes e ligeiros, porque os excipientes são geralmente escolhidos devido à sua baixa toxicidade. Os seus efeitos indesejáveis podem ser atribuíveis à toxicidade directa, à imunotoxicidade, a alergias ou à intolerância.<sup>(68)</sup>

#### 3.8.2. Os efeitos tóxicos encontrados apenas em populações específicas

Os grupos de risco que devem ser considerados com atenção são as pessoas com alergias e intolerâncias. O primeiro envolve o sistema imunitário, enquanto que o último é determinado por anomalias metabólicas geneticamente transmitidas (fenilcetonúria, galactosémia, etc.) ou predisposição familiar (celíaca, diabetes, etc.).

Ao contrário do que geralmente se supõe, o maior risco de corantes está associado a produtos de origem natural, porque os processos de extração podem deixar vestígios de proteínas, que são principalmente responsáveis por fenómenos alérgicos.<sup>(69)</sup> Como os corantes e os aromatizantes não realizam uma função importante num produto farmacêutico, o seu uso deve ser evitado em produtos destinados a doentes que já são conhecidos por sofrer de patologias alérgicas.

Muitos dos quatro mil ou mais produtos utilizados em cosméticos, os extractos naturais e os de origem sintética são utilizados como perfumes em formulações para uso

tópico. Neste sector também são conhecidos os efeitos adversos que ocorrem em populações sensíveis: o sintoma clínico mais comum é a dermatite eczematosa.<sup>(70)</sup>

#### 4. Incompatibilidades e Interações entre Excipientes e Princípios Activos

##### 4.1. Pré-formulação

Os estudos de compatibilidade PA/excipiente representam uma fase importante na fase de pré-formulação do desenvolvimento de todas as FF. As potenciais interações físicas e químicas entre PAs e excipientes (ver Tabela 4) podem afectar a natureza química, a estabilidade e a BD dos fármacos e, conseqüentemente, a sua Eficácia e Segurança terapêutica.<sup>(71)</sup>

A pré-formulação é o primeiro passo onde é feito um estudo das propriedades físico-químicas do PA, por si só ou em combinação com excipientes. A formulação de um Medicamento envolve frequentemente a mistura do PA com diferentes excipientes para melhorar a capacidade de produção, e para maximizar a capacidade do produto para administrar a dose de fármaco de forma eficaz. Os excipientes são conhecidos por facilitar a administração e modular a libertação do componente activo, bem como estabilizar a formulação contra a degradação do meio ambiente. A maioria dos excipientes não têm ação farmacológica directa, mas podem conferir propriedades úteis para a formulação. No entanto, também podem dar origem a efeitos involuntários e/ou inesperados, como o aumento da degradação do próprio PA.<sup>(48, 71)</sup>

**Tabela 4 - Exemplos de excipientes para cada categoria funcional e os PAs incompatíveis, por classe terapêutica.<sup>(71)</sup>**

Excipient	API and its Therapeutic Class
<b>Saccharides</b>	
(A) Lactose	Acyclovir (29) - Antiviral; Acetofenac (35) and Ketoprofen (36-38) - Anti-inflammatory; Metformin (29) - Antidiabetic; Amlodipine (39), Ceronapril (40), Lisinopril (41) and Oxprenolol (42) - Antihypertensive; Fluconazole (43) - Antifungal; Primaquine (44) - Antimalarial; Promethazine (45) - Antiemetic; Fluoxetine (46) and Seproxetine Maleate (47) - Antidepressant; Picolamide (48) - Anticoagulant; Elamylate (43) - Antihemorrhagic; Aminophylline (49) and Clenbuterol (50) - Bronchodilator; Baclofen (51) - CNS Drug; Ranitidine (52) - GI Agent; Doxylamine (53) - Antihistaminic; Thiaminechloride HCL (54) - Vitamin; Pefloxacin (55) - Antibiotic
(B) Lactose/meglumine/ Tifs Buffer Blend	Glipizide (56) - Antidiabetic
(C) Mannitol, Pearlitol (80% Mannitol +20 % Maize Starch)	Quinapril (9) - Antihypertensive; Primaquine (44) - Antimalarial; R-omeprazole (57) - GI Agent; Promethazine (45) - Antiemetic
(D) Starch	Seproxetine Maleate (47) - Antidepressant; Clenbuterol (50) - Bronchodilator
(E) Sodium Starch Glycolate	Clenbuterol (50) - Bronchodilator
(F) Dextrose	Pefloxacin (55) - Antibiotic

<b>Stearates</b>	
(A) Magnesium Stearate	Acyclovir (58) – Antiviral; Aspirin (59-62), Ibuproxam (8), Indomethacin (63, 64) and Ketoprofen (36-38)– Anti-inflammatory; Glipizide (56), Chlorpropamide (65), Glimepiride (66) and Glibenzamide (67) - Antidiabetic; Captopril (68, 69), Fosinopril (40), Moexipril (10, 30, 70), Oxprenolol (42) and Quinapril (9) - Antihypertensive; Cephalexin (71), Erythromycin (72), Nalidixic Acid (73), Oxacillin (74) and Penicillin G (74) - Antibiotic; Primaquine (44)- Antimalarial; Promethazine (45)- Antiemetic; Albendazole (75) - Antiamoebic; β-lapachone (76)- Anticancer; Clopidogrel (77)- Anticoagulant; Doxylamine (53) – Antihistaminic; Temazepam (42) - Hypnotic
(B) Stearic Acid	Doxylamine (53)- Antihistaminic
<b>Polyvinyl Pyrolidone (PVP)</b>	
	Indomethacin (63, 64), Ibuproxam (8) and Ketoprofen (36-38) – Anti-inflammatory; Atenolol (63) and Oxprenolol (42)- Antihypertensive; Sulfathiazole (78) – Antibiotic; Haloperidol (79)- Antipsychotic; Ranitidine (52)- GI Agent; Doxylamine (53)- Antihistaminic; Temazepam (42)- Hypnotic; Clenbuterol (50)– Bronchodilator
<b>Dicalcium Phosphate Dihydrate (DCPD)</b>	
	Ceronapril (40), Oxprenolol (42) and Quinapril (9)- Antihypertensive; Metronidazole (80) – Antiamoebic; β-lapachone (76) and Parthenolide (81)- Anticancer; Famotidine (82)- GI Agent; Temazepam (42) - Hypnotic
<b>Eudragit Polymers</b>	
(A) Eudragit RS and RI	Diflunisal (83, 84), Flurbiprofen (83, 84) and Piroxicam (83, 84) – Anti-inflammatory
(B) Eudragit RL100	Ibuprofen (85) (86)– Anti-inflammatory
(C) Eudragit E100	Ranitidine (52) – GI Agent
<b>Celluloses</b>	
(A) Microcrystalline Cellulose (MCC), Avicel PH 101	Enalapril (87, 88) – Antihypertensive; Isosorbide Mononitrate (6) – Antiangina; Clenbuterol (50) - Bronchodilator
(B) Cellulose Acetate	Isosorbide Mononitrate (6)- Antiangina
(C) Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS)	Dyphylline (89) - Bronchodilator
(D) Hydroxypropyl Cellulose	Trichlormethiazide (90) - Diuretic
<b>PEG</b>	
	Ibuprofen (91), Ibuproxam (8) and Ketoprofen (36-38)– Anti-inflammatory; Phosphomycin (92) - Antibiotic; Clopidogrel (77)- Anticoagulant
<b>Polysorbate 80</b>	
	Ibuprofen (91) – Anti-inflammatory
<b>Sodium Lauryl Sulfate</b>	
	Chlorpropamide (65) – Antidiabetic; Clopidogrel (77)– Anticoagulant; Chlordiazepoxide (11, 93) – Hypnotic
<b>Chitosan</b>	
	Diclofenac (11, 94) and Piroxicam (95)– Anti-inflammatory
<b>Magnesium Oxide</b>	
	Ibuprofen (96) – Anti-inflammatory
<b>Silicon Dioxide</b>	
	Enalapril (87, 88) - Antihypertensive
<b>Carbonates</b>	
(A) Sodium Carbonate	Adefovir Dipivoxil (97) - Antiviral
(B) Sodium Bicarbonate	Ibuprofen (96) – Anti-inflammatory
<b>Miscellaneous</b>	
(A) Rasdone	Glimepiride (66) - antidiabetic
(B) Ascorbic acid	Atenolol (63) – antihypertensive
(C) Citric acid	Atenolol (63)- antihypertensive
(D) Butylated hydroxyanisole	Atenolol (63)- antihypertensive
(E) Succinic acid	Phosphomycin (92)- antibiotic
(F) Na dioctylsulfocuccinate	Phosphomycin (92) - antibiotic
(G) Ca and Mg salts	Tetracyclins (98) - Antibiotic
(H) Talc	Seproxetine maleate (47) - antidepressant
(I) Predniol ATO 5	Temazepam (42)- hypnotic

## 4.2. Avaliação das Interações

### 4.2.1. Método computacional

Existem diversas abordagens propostas que satisfazem os requisitos do quadro de compatibilidade química entre PAs e excipientes. A abordagem computacional é o recurso mais económico para prever a compatibilidade química do fármaco-excipiente. Requer uma base de dados abrangente dos grupos funcionais reactivos para ambos, fármacos e excipientes, combinados com um forte conhecimento dos excipientes e das suas potenciais impurezas. Esta abordagem fornece uma análise rápida e não exige grandes quantidades de substância. No entanto, existem riscos inerentes

associados à utilização desta abordagem computacional como a única fonte de informação para a previsibilidade.<sup>(71)</sup>

#### 4.2.2. Mistura binária e detecção por HPLC, IST e DSC

Os testes de compatibilidade de mistura binária representam outro método comumente utilizado. O grau de compatibilidade química de um PA numa mistura binária é bem conhecido, pelo que pode diferir da compatibilidade química de uma formulação de componentes protótipos múltiplos. A alternativa é testar as formulações com componentes protótipos, e assim a quantidade de PA na mistura pode ser modificada de acordo com a proporção esperada de PA-excipiente na mistura final de compressão.<sup>(72)</sup> Nesta abordagem, as misturas binárias de fármaco e excipiente (1:1 ou personalizadas), com ou sem adição de água e, por vezes, compactadas ou preparadas como suspensões, são armazenadas sob condições de stress - também conhecidas como *Isothermal Stress Testing* (IST) - e são analisadas utilizando um método de indicação de estabilidade, como por exemplo, análise por HPLC. A abordagem da mistura com adição de água permite a pesquisa do pH da mistura PA-excipiente e do papel da humidade na mesma. Alternativamente, as misturas binárias podem ser verificadas usando outros métodos térmicos tais como a Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC) ou análise termogravimétrica.<sup>(71, 73, 74)</sup>

Actualmente, o DSC é a técnica de liderança nesta área.<sup>(71, 75)</sup> O principal benefício do DSC, em vez dos métodos de armazenamento sob condições de stress, é sua capacidade de pesquisar rapidamente potenciais incompatibilidades derivadas do aparecimento, desvios ou desaparecimento de picos e/ou variações na  $\Delta H$  correspondente.<sup>(76)</sup> Existem outras características, como a baixa quantidade de amostra utilizada que também o torna um método frequente. Embora o DSC seja, sem dúvida, uma técnica valiosa, a interpretação dos dados pode não ser simples. Neste método, a amostra é exposta a temperaturas elevadas (até 300 °C ou mais), o que na realidade não é testado pela FF. Assim, os resultados do DSC devem ser interpretados cuidadosamente e devem ser sempre confirmados com o IST para que não tenhamos resultados errados ou inconclusivos.<sup>(71)</sup>

O IST envolve o armazenamento da mistura PA-excipiente, com ou sem humidade, a temperaturas elevadas durante um determinado período de tempo - geralmente 3 a 4 semanas, para acelerar a degradação dos fármacos e a interacção com os excipientes. As amostras são então observadas visualmente, qualquer alteração na cor ou nas características físicas, e o teor de fármaco, juntamente com quaisquer produtos de degradação, é determinado quantitativamente.<sup>(77)</sup> Apesar de ser mais útil, a desvantagem deste método é que é demorado e exige uma análise quantitativa, por

exemplo, utilizando análise por HPLC. Idealmente, devem ser utilizadas ambas as técnicas, o DSC e o IST, em combinação, para a selecção dos excipientes.<sup>(71)</sup>

#### 4.2.3. Microcalorimetria isotérmica

Da mesma forma, a Microcalorimetria Isotérmica é um método comum para a detecção de alterações no estado sólido de misturas PA-excipiente através de mudanças no fluxo de calor.<sup>(78)</sup> Os resultados da utilização de técnicas térmicas podem ser indicativos da estabilidade das formulações, mas não revelam informação sobre a causa ou a natureza de qualquer incompatibilidade. As técnicas como a *Hot-Stage Microscopy* e a Microscopia Electrónica de Varrimento (SEM) podem ser usadas em conjunto com o DSC para determinar a natureza de uma incompatibilidade aparente.<sup>(79)</sup> Estes métodos de estudo da morfologia das substâncias podem determinar a natureza das transformações físicas, indicando assim o tipo de incompatibilidade que ocorreu.<sup>(75)</sup>

Para obtermos um resultado mais decisivo podemos recorrer a HPLC ou a Cromatografia Líquida de Alta Resolução com Espectrometria de Massa (HPLC-MS/MS).

#### 4.3. Mecanismos de Interação PA-Excipiente

Os fármacos contêm, constantemente, características estruturais que interagem com receptores ou que facilitam o seu metabolismo. Estas características conferem algum grau de instabilidade, tornando-os vulneráveis à degradação e à interacção com outros materiais. As formas mais comuns de degradação do fármaco são a hidrólise, oxidação, isomerização, fotólise e polimerização, tal como demonstra a Tabela 5.

A degradação pode reflectir vulnerabilidade a condições de stress ambiental, como o calor, a humidade, luz ou interacções medicamentosas. A degradação dos fármacos também pode ser facilitada ou estimulada por excipientes que possuam os grupos funcionais necessários para a interacção, ou que contenham resíduos que catalisam ou que participam nos processos de degradação.<sup>(80)</sup>

A interacção excipiente-PA ocorre com mais frequência do que a interacção excipiente-excipiente.<sup>(1, 81)</sup> As interacções medicamentosas com os excipientes podem ser benéficas ou prejudiciais, podendo ser classificadas como interacções físicas ou químicas.<sup>(82)</sup>

##### 4.3.1. Interações físicas

As interacções físicas são bastante comuns, mas são muito difíceis de detectar. São frequentemente utilizadas na produção da FF, por exemplo, para modificar a

dissolução do fármaco. No entanto, muitas das interações físicas são involuntárias e, geralmente, resultam em problemas na formulação porque tanto podem ser benéficas como prejudiciais para o Medicamento.<sup>(83)</sup> A adsorção de moléculas de fármaco para a superfície dos excipientes pode tornar o fármaco disponível para a dissolução e difusão, o que pode resultar numa BD reduzida.<sup>(84)</sup>

A adsorção também pode iniciar a decomposição química, por exemplo, no caso da sílica coloidal com o nitrazepam há interação por adsorção que leva à alteração da densidade dos electrões da vizinhança, resultando na degradação do fármaco por reacções de hidrólise.<sup>(85-90)</sup>

**Tabela 5 - Modos de degradação dos fármacos, mecanismo da reacção e alguns exemplos.**<sup>(80, 91)</sup>

Modos de Degradação	Mecanismo da Reacção	Exemplos
<b>Hidrólise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupos funcionais susceptíveis: ésteres, amidas, lactamas ou lactonas → degradação hidrolítica</li> <li>A água também pode actuar como um veículo para interações ou facilitar o crescimento microbiano</li> </ul>	Metildopa Procaína Penicilina
<b>Oxidação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupos funcionais susceptíveis: aldeídos, álcoois, fenóis, alcalóides</li> <li>Há a remoção de um átomo electropositivo, radical ou electrão</li> <li>Ou há a adição de uma unidade electronegativa</li> <li>Pode ser catalisada por oxigénio (O<sub>2</sub>) e iões de metais pesados → formação de radicais livres</li> </ul>	Calcitonina Ácido Ascórbico Isoprenalina
<b>Isomerização</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envolve a conversão de um produto químico no seu isómero óptico ou geométrico</li> <li>Exemplo: a actividade da forma de levo (L) da adrenalina é 15-20 vezes superior à forma dextro (D)</li> </ul>	Tetraciclina Vitamina A Adrenalina
<b>Fotólise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser catalisada ou acelerada por exposição à luz solar ou luz artificial</li> <li>A absorção de energia é maior em comprimentos de onda mais baixos → é comum a degradação em ↓ radiação de comprimento de onda</li> </ul>	Riboflavina Ácido Fólico Nifedipina
<b>Polimerização</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As reacções intermoleculares podem levar à formação de espécies diméricas e de maior peso molecular</li> <li>Exemplo: as soluções concentradas de ampicilina formam progressivamente dímeros, trímeros e produtos de degradação</li> </ul>	Ceftazidima Ampicilina

### 4.3.2. Interações químicas

Por outro lado, a interacção química envolve a reacção química entre os fármacos e os excipientes, impurezas ou resíduos presentes nos excipientes, para formar moléculas diferentes. As interações químicas são quase prejudiciais para o produto porque produzem produtos de degradação diferentes, daí que existam diferentes tipos de interacção química fármaco-excipiente relatadas na literatura.<sup>(90)</sup>

São também diversos os exemplos de instabilidade na formulação resultantes de interacções sólido-sólido.<sup>(92, 93)</sup> Existem certas classes de compostos que são conhecidas por serem incompatíveis com excipientes específicos.<sup>(94)</sup> Portanto, o conhecimento das propriedades químicas do fármaco e dos excipientes podem muitas vezes minimizar perturbações inesperadas durante a formulação. O calor e a água são os catalisadores primários para as interacções PA-excipiente e representam um papel activo na degradação dos fármacos.<sup>(95)</sup>

### 4.3.3. Interações com impurezas

Tal como praticamente todos os materiais de minerais, os excipientes não são perfeitamente puros, e a produção quer seja de origem natural, sintética ou semi-sintética, envolve o uso de materiais de partida, reagentes e solventes, onde os resíduos permanecem invariavelmente após o isolamento. Os baixos níveis de resíduos podem ter um impacto maior do que seria esperado, especialmente onde a razão de excipiente-fármaco é muito elevada, ou quando o resíduo tem um baixo peso molecular, ou quando actua como catalisador.<sup>(96-100)</sup>

**Tabela 6 - Impurezas encontradas em excipientes de uso comum.**<sup>(80, 98, 101-108)</sup>

Excipiente	Resíduo
Povidona	Peróxidos
Crospovidona	
Polissorbatos	
Estearato de magnésio (Mg <sup>2+</sup> )	
Óleos	Antioxidantes
Lípidos	
Lactose	
Álcool benzílico	Aldeídos
PEG	Açúcares redutores
	Benzaldeído
	Aldeídos
	Peróxidos
	Ácidos orgânicos
Celulose Microcristalina	Lignina
	Hemiceluloses
	Água
Amido	Formaldeído
Talco	Metais pesados
Fosfato de Ca <sup>2+</sup> dibásico dihidratado	Resíduos alcalinos
Lubrificantes do tipo estearato	Resíduos alcalinos
Hidroxiopropilmetil/etil celuloses	Glioxal

#### 4.3.4. Interações mais comuns

A maioria das reacções de instabilidade das pequenas moléculas de PA ocorrem por hidrólise, oxidação e através da reacção de *Maillard*. O conteúdo de humidade do fármaco e dos excipientes desempenha um papel crítico na sua incompatibilidade. O calor e a humidade aceleram a maioria das reacções, a humidade aproxima as moléculas e o calor aumenta sempre a velocidade da reacção. A incompatibilidade entre um fármaco e um excipiente, por si só, e a que ocorre entre a humidade/água com o fármaco, devido à capacidade do excipiente absorver a humidade, representa dois tipos diferentes de incompatibilidades. Os excipientes, tais como o amido e a povidona podem possuir um elevado conteúdo de água, o que pode aumentar a degradação do fármaco. O nível de humidade irá afectar a estabilidade, dependendo de como será fortemente ligada e se pode entrar em contacto com o fármaco.<sup>(109)</sup>

Existem muitos mecanismos de degradação diferentes mediados pela humidade, mas os que são mediados pela humidade da superfície parecem ser os mais comuns. Desta forma, é importante que os métodos de stress incorporem água para estimular a formação de todas as impurezas possíveis.<sup>(110)</sup>

Os problemas de degradação podem, portanto, ser difíceis de evitar, porque a água muitas vezes não pode ser inteiramente excluída das formulações dos medicamentos. Muitos excipientes são higroscópicos e absorvem a água durante a produção da formulação, por exemplo, durante a granulação por via húmida. Dependendo do grau de susceptibilidade hidrolítica, podem ser usadas diferentes abordagens para minimizar a hidrólise dos comprimidos de granulação. Para os compostos, tais como o Ácido Acetilsalicílico (AAS), que são facilmente hidrolisáveis, a compressão directa ou a granulação a seco são preferíveis à granulação a húmido. No entanto, a incompatibilidade PA-excipiente ainda pode ocorrer.<sup>(111, 112)</sup>

As reacções de oxidação são complexas e pode ser difícil entender o seu mecanismo de reacção. A melhor abordagem é evitar excipientes que contêm reagentes oxidantes como peróxidos e óxidos metálicos coloidais como a sílica coloidal e o dióxido de titânio coloidal.<sup>(113)</sup>

A adição aldeído-amina é outro tipo de reacção importante, a qual é responsável pela incompatibilidade entre excipientes como os açúcares redutores como a lactose e a dextrose e açúcares contendo amina. Esta reacção conduz à formação de uma base de *Schiff*, que cicliza para formar mais um glucosamina seguida de um rearranjo de *Amadori*. Esta sequência de reacções é chamada reacção de *Maillard* (Figura 4), e é responsável por um grande número de incompatibilidades entre PAs e excipientes.<sup>(71,</sup>

114, 115)

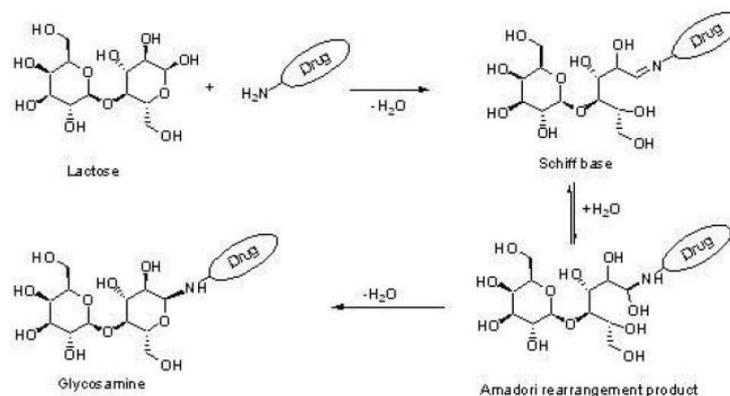


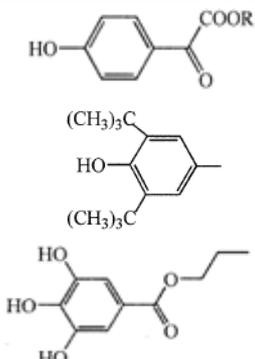
Figura 4 - Reacção de *Maillard* entre a lactose e um fármaco com um grupo amina.<sup>(71)</sup>

Tabela 7 - Incompatibilidades PA-excipiente comuns no estado sólido.<sup>(71, 116)</sup>

Grupo Funcional (Exemplo de PA)	Incompatibilidades (Exemplo de excipiente)	Tipo de Reacção	Referências Bibliográficas
<b>Amina primária</b> (Aciclovir)	Mono e dissacáridos (Lactose)	<i>Maillard</i>	(114, 117)
<b>Éster</b> (Moexipril)	Componentes básicos (Hidróxido de Magnésio)	Hidrólise do éster	(118)
<b>Lactona</b> (Cloridrato de Irinotecano)	Componentes básicos (Hidróxido de Magnésio)	Hidrólise	(119)
<b>Carboxilo</b>	Bases	Formação de sais	(116, 120)
<b>Álcool</b> (Morfina)	Oxigénio	Oxidação a aldeídos e cetonas	(121, 122)
<b>Sulfidrilo</b> (Captopril)	Oxigénio	Dimerização	(121, 122)
<b>Fenol</b>	Metais, poliplasdonas	Complexação	(116, 120)
<b>Gelatina</b>	Surfactantes catiónicos	Desnaturação	(116, 120)

Tabela 8 - Efeitos tóxicos de alguns excipientes fenólicos.<sup>(1)</sup>

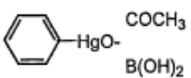
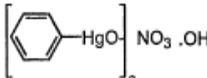
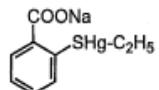
Estrutura Molecular	Excipientes Fenólicos	
	Função	Efeitos Tóxicos
	Vaselina carbólica (0,2%)	Irritante Dermatite
	Conservante fungicida, bactericida	Irritação Dermatite de contacto (reacção alérgica retardada)

	Parabenos antimicrobianos (0,01-0,3%)	Dermatite de contacto Hipersensibilidade
	Antioxidante hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisolo butilado (BHA)	Dados de toxicidade animal Um caso de dermatite de contacto
	Antioxidante propilgalato (0,002-0,01%)	Meta-hemoglobinemia Sensibilização Prurido

**Tabela 9 - Exemplos de excipientes com funções alcoólicas e os seus respectivos efeitos tóxicos.<sup>(1)</sup>**

Excipientes com funções alcoólicas	
<p><b>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH</b> Incluído em centenas de líquido de preparações farmacêuticas</p>	<p>Interações medicamentosas Intoxicação por etanol (concentração 25 mg/dL) Efeitos cardíacos por infusão parentérica em doentes com patologias cardíacas</p>
<p><b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>OH</b> Como conservante em baixa concentração (0,9-2%) Como solubilizante em alta concentração (≥5%)</p>	<p>Efeitos neurológicos Síndrome fatal em prematuros com 99-234 mg/kg/dia (ácido benzóico)</p>
<p><b>CH<sub>3</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH</b> Como solvente em preparações injectáveis, orais, tópicas e aerossóis Como conservante</p>	<p>Efeitos cardiovasculares por infusão parentérica Efeitos neurológicos Metabolizado a piruvato e lactato Efeitos otológicos Tromboflebitides devido a diazepam intravenoso</p>
<p><b>HOCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OH</b> Como potenciadores para a libertação nasal</p>	<p>Apenas toxicidade local ligeira (nenhum ácido oxálico)</p>

**Tabela 10 - Sais de mercúrio orgânicos, as suas funções e as respectivas concentrações, com toxicidade comprovada.<sup>(1)</sup>**

Sais de Mercúrio Orgânicos		
	<p>Antibacteriano, antifúngico (concentração 0,001%, 0,004%)</p>	<p>Efeitos teratogénicos em animais <i>Mercurialentis</i>, hipersensibilidade</p>
	<p>Oftálmicos (0,02%)</p>	<p>Irritantes primários de baixa preocupação</p>
 <p><b>Timersal</b></p>	<p>Antisséptico, antimicrobiano (concentração de 0,01% em colírios, 0,02% em produtos biológicos)</p>	<p>Dermatite de contacto, toxicidade do mercúrio devido a erros de produção</p>

## 5. Avaliação da Regulamentação

### 5.1. Segurança, toxicidade e questões de precedência de utilização

Há várias questões relacionadas com a Segurança que devem ser avaliadas pelo potencial fabricante do excipiente como parte da sua decisão de introduzir um excipiente no mercado farmacêutico. A primeira avaliação deve ser feita para saber se há uma precedência de uso para o material num Medicamento ou um pedido semelhante, tal como, um componente de embalagem em contacto com alimentos ou aditivos alimentares. Se existir uma precedência de utilização pode ser demonstrado em aplicações onde houver exposição humana, e assim a Segurança do material pode já ser apropriada para uma potencial aplicação como excipiente na IF.

Nos EUA, a FDA suporta uma base de dados de excipientes que é publicada no seu site como o IID. O IID deve ser utilizado para estabelecer a precedência de uso, uma vez que relaciona cada excipiente que foi permitido como consequência da sua presença num produto inovador com um fármaco aprovado. Cada excipiente é listado por nome (comercial, químico, descrição genérica ou de compêndios), FF, e a quantidade máxima de excipiente contida num Medicamento aprovado dessa FF listada.<sup>(123)</sup>

No Japão pode ser feita uma avaliação para a precedência de utilização consultando o *Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary* (JPED), que é editado pelo *Japan Pharmaceutical Excipients Council* em conjunto com o *Ministry of Health, Labor, and Welfare*. O JPED é uma compilação de todos os excipientes para os quais há uma precedência de uso em medicamentos no Japão, inclui monografias da JP ou *Japanese Pharmaceutical Excipients* (JPE), bem como todos os excipientes não presentes em monografias que já foram utilizados anteriormente. Cada monografia lista o nome e sinónimos, juntamente com a aplicação e as dosagens máximas para as várias vias de administração em medicamentos aprovados.

Na Europa não existe uma lista global de excipientes que tenham sido aprovados em medicamentos da UE. Portanto, a fim de estabelecer a precedência de utilização, é necessário rever os registos dos medicamentos, tais como o *Dictionnaire Vidal* (França), *Die Rote Liste* (Alemanha), ou *The Electronic Medicines Compendium* (Reino Unido).<sup>(124)</sup>

### 5.2. Questões específicas de Segurança

Dependendo da aplicabilidade, os fornecedores de excipientes devem ter conhecimento e controlo sobre os seguintes aspectos da Qualidade do excipiente, uma vez que também podem ter implicações para a Segurança do utilizador final:

- Origem das MPs:
  - ◆ Os materiais derivados do animal levam a inquietações como as questões relacionadas com a Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) ou a Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) que pode restringir a sua aceitação. Os problemas também podem surgir se as MPs forem derivadas a partir de outras substâncias naturais (como por exemplo, o amendoim), ou seja, materiais que podem conduzir a reacções alérgicas no doente. Por fim, podem surgir preocupações sobre os excipientes produzidos a partir de Organismos Geneticamente Modificados (OGM), como o milho ou produtos de soja. Estes problemas podem restringir a aceitação e utilização dos excipientes. Portanto, é fundamental que o fornecedor do excipiente determine e controle a origem das suas MPs.
  - ◆ A informação de Segurança viral pode ser necessária no caso de MPs de excipientes de origem humana ou animal. Para essas matérias, os podem ser necessários resultados do estudo de avaliação de Segurança virais, onde devem demonstrar que os materiais usados na produção do excipiente são considerados seguros e que os métodos utilizados para testar, avaliar e eliminar potenciais riscos durante o fabrico são adequados.
- Os produtos de degradação do excipiente:
  - ◆ Para um excipiente bem estabelecido, o fornecedor do excipiente, muitas vezes, sabe que há alterações no resultado consoante as condições de processamento sejam atípicas ou devido a tensões térmicas e relacionadas a que este possa ser exposto na cadeia de fornecimento. Esta informação deve ser disponibilizada ao utilizador.

Presença de resíduos do catalisador, de decomposição ou produtos de degradação, e os componentes relacionados ao processo. Isto é particularmente relevante quando os resíduos do catalisador são metais pesados.<sup>(125)</sup>

- A inclusão de aditivos e auxiliares tecnológicos
  - ◆ A presença de aditivos e auxiliares de processo no excipiente como biocidas, antioxidantes ou estabilizadores podem levar a problemas de Segurança para o utilizador, e a sua selecção deve ser cuidadosamente analisada e avaliada para a aceitabilidade na aplicação do mercado pretendido. Deve ser desenvolvido um perfil de composição com a finalidade de estabelecer a presença de componentes de

processamento relacionados e a quantidade presente. O fornecedor do excipiente deve esforçar-se para fornecer uma quantidade consistente destes componentes do excipiente.

### 5.3. Métodos de teste e validação

Em conjunto com o desenvolvimento de um processo de fabrico adequado, o fabricante do excipiente deve desenvolver métodos de teste apropriados para o CQ. Quando o excipiente é rotulado como “Em Conformidade” numa monografia, estes métodos de ensaio devem utilizar o método descrito na monografia ou serem demonstrados para proporcionar resultados comparáveis. Os métodos de ensaio que não seguem todos os detalhes descritos na monografia devem ser sempre validados.

Os métodos de teste dividem-se em duas categorias: os que podem e os que não podem ser validados. Exemplos de métodos que não podem ser validados incluem as medições, normalmente compreendendo métodos físicos, tais como a densidade, viscosidade e o índice de refração que se baseiam na medição directa utilizando dispositivos calibrados. Estes métodos não pode ser validados, no sentido clássico.

A outra categoria é a dos métodos que podem ser validados. Deve haver um protocolo de validação e um relatório para todos os métodos que não estejam definidos numa monografia. O protocolo de validação deve descrever o estudo, a fim de demonstrar se o método é apropriado, incluindo detalhes como uma descrição do método de ensaio, o equipamento, os reagentes, os padrões. O protocolo também deve delinear os resultados dos testes que devem ser alcançados, a fim de considerar o método validado. Uma vez que a validação foi realizada, deve haver um relatório documentando os resultados dos testes e a conclusão. A validação do método de teste pode incluir a avaliação de ensaios como a exatidão, precisão, especificidade, método de linearidade, robustez, limite de detecção e limite de quantificação.<sup>(126)</sup>

### 5.4. Especificações para os Excipientes

Uma especificação consiste numa lista de testes a serem realizados e os respectivos critérios a serem cumpridos, em conformidade com a monografia estabelecida para a substância ou produto.

O projecto ou as especificações prévias devem ser desenvolvidas em conformidade com os padrões aceites e devem ser consistentes com o processo de produção e a sua capacidade de produção. A utilização final dos excipientes também deve ser considerada, por exemplo, administração oral, utilização estéril, cutânea, ao estabelecer estas especificações. As especificações devem incluir o controlo da composição (por exemplo, componentes orgânicos, componentes inorgânicos e os

solventes residuais) relacionada com ambas das MPs e do processo de fabrico. Deve ser estabelecido como necessário, limites adequados para a contagem total de microrganismos e para os indicadores de organismos com base na probabilidade de contaminação microbiana e da capacidade do excipiente para suportar o crescimento microbiano. Se o excipiente for destinado a ser utilizado em produtos de uso parentérico, também devem ser estabelecidos limites apropriados para as endotoxinas.

Sempre que o excipiente está presente em monografias, a especificação dos métodos de ensaio devem adoptar os métodos da monografia por escrito ou serem validados para demonstrar cientificamente que produzem resultados comparáveis. Se o excipiente não estiver presente em monografias, então o método de ensaio deve estar em conformidade com os requisitos gerais descritos em monografias ou em directrizes ICH sobre a validação de métodos analíticos. A adequação de todos os métodos de ensaio deve, contudo, ser verificada em condições reais de uso e ser documentada. O limite de detecção para cada método deve ser suficientemente sensível para discriminar entre o material aceitável e inaceitável, se for caso disso.

As especificações para os excipientes conhecidos e descritos em monografias devem conter intervalos para todos os parâmetros que asseguram que o excipiente atende aos requisitos da monografia especificada. Se o excipiente não está presente em monografias, então os limites especificados devem assegurar que o excipiente satisfaz os requisitos técnicos e regulamentares adequados para o uso e via de administração. Deve ser dada atenção ao desenvolvimento de especificações que refletem as necessidades dos utilizadores e as necessárias para assegurar o controlo adequado do excipiente para o uso pretendido. A especificação deve incluir essas propriedades e limites especificados, dentro da capacidade do processo, necessários para o excipiente para atender aos requisitos de utilização do fabricante, consumidor e utilizador.<sup>(127)</sup>

### 5.5. Consistência e controlo dos Excipientes

Cada etapa do processo de produção de um excipiente deve ser controlada, na medida do necessário, para assegurar que o excipiente satisfaz consistentemente as especificações exigidas. Estão disponíveis várias estratégias experimentais para a identificação destes parâmetros operacionais. Uma das técnicas utilizadas para identificar estes parâmetros é um protocolo de *Design of Experiments*. Este ensaio pode fornecer a base para a realização de um estudo de capacidade de processo para apoiar a validação do processo.

Os excipientes são normalmente sujeitos a vários testes em processo para demonstrar que durante o processo de fabrico estão num estado controlado. Com base nos parâmetros de funcionamento, deverá ser desenvolvido um plano de controlo de processo. A inspeção e teste em processo deve ser realizada com base na monitorização do processo ou da análise da amostra real em pontos e horários definidos e controlados. O plano deve identificar as medições que devem ser feitas para a monitorização, quais as técnicas de medição que serão utilizadas, onde e como serão testadas quaisquer amostras necessárias, e o que irá realizar o teste.

É importante identificar e definir limites adequados para os componentes do excipiente. Tais componentes surgem nas matérias-primas ou no seu desenvolvimento durante o processo de produção ou como subprodutos ou resíduos de um catalisador, solvente, iniciador, polímero etc. Estes limites devem ser baseados em dados toxicológicos adequados, ou em limites descritos em monografias, bem como devem ser considerados os processos de produção e as reacções.<sup>(127)</sup>

#### 5.6. Indicadores de desempenho

Um excipiente é incluído num Medicamento uma vez que desempenha um papel importante na sua formulação. A conformidade com os requisitos da monografia ou com as especificações do produto é suficiente para estabelecer a consistência na Qualidade do excipiente. No entanto, tais testes não podem determinar que uma alteração durante o processo de produção altere o seu desempenho na FF. Portanto, para a finalidade de avaliar as modificações do processo, devem ser estabelecidos indicadores de desempenho adequados, para cada utilização alvo pretendida.

Por exemplo, se o produto final são as FF sólidas, são desenvolvidos vários testes para a sua utilização a estabelecer as características de desempenho da FF, tais como os ensaios de dissolução e a dureza do comprimido. Neste exemplo, o fabricante do excipiente pode determinar uma linha de base destas características de desempenho para o excipiente na FF alvo, por exemplo, utilizando um modelo de formulação. As características de desempenho dos excipientes pode então ser correlacionadas com as suas propriedades físicas, tais como o tamanho da partícula, a forma da partícula, a distribuição do tamanho da partícula, gravidade específica, viscosidade, natureza higroscópica do excipiente, entre outros. Além disso, é possível que estas características possam ser correlacionadas com a composição química, tais como o nível de componentes concomitantes e outros. Assim, o fabricante do excipiente seria capaz de avaliar o impacto de uma alteração no processo, comparando estas propriedades do excipiente antes e depois da alteração para garantir um desempenho consistente do mesmo.<sup>(127)</sup>

## 6. Conclusão

Na produção dos medicamentos podemos considerar dois grandes elementos principais na formulação: os princípios activos e os excipientes. A importância dos excipientes utilizados relaciona-se com a medida do peso ou volume que está em causa, quer nas formas sólidas, como nas suspensões ou soluções.

O excipiente ideal deve ser capaz de cumprir as mais variadas funções, entre as quais garantir a dose de fármaco, a estabilidade e a fácil libertação do , e ser capaz de formar um produto final com Qualidade. Para além disto, as suas características físicas e químicas devem ser de tal forma benéficas que permitam otimizar o desempenho da formulação, tanto durante a fase de produção como durante a fase de administração ao doente.

Durante muitos anos foi exigida demasiada atenção à Qualidade, Eficácia e Segurança dos princípios activos, mas actualmente tem surgido a necessidade de estudar não só a Qualidade e o desempenho dos excipientes, como também a sua Segurança. A subestimação da Segurança dos excipientes é uma consequência do facto de os primeiros excipientes utilizados pela IF terem sido retirados da indústria alimentar e, portanto, eram considerados seguros para a população.

Hoje em dia é necessário que qualquer produto químico novo, cujos efeitos sobre o homem são ainda desconhecidos, seja submetido a todos os testes toxicológicos previstos para um princípio activo antes que possa ser aceite como excipiente.

Não é só a Segurança do próprio excipiente que deve ser tida em atenção, como também as possíveis interacções que podem ocorrer na mistura da formulação, seja entre a substância activa e os excipientes, os excipientes entre si, ou o PA com as impurezas indesejáveis. Estes problemas são previamente estudados e, se for caso disso, podem ser resolvidos através da adopção das BPF.

É também necessário garantir que a distribuição e o transporte dos medicamentos é feito de forma segura, sendo que é obrigatório seguir algumas directrizes para garantir a identificação, Qualidade e rastreabilidade dos lotes, em qualquer momento, desde o fabricante até ao utilizador final. Igualmente importante para assegurar a total Segurança do Medicamento são as indicações terapêuticas, a posologia, e a lista de excipientes utilizados. A utilização incorrecta de um Medicamento e a sua sobredosagem podem ser tóxicas para o doente, bem como a administração deste em doentes alérgicos ou intolerantes a substâncias específicas.

Os estudos relatados na literatura apontam para a conveniência de simplificar as formulações, tanto quanto possível, de modo a reduzir o número de excipientes estritamente necessários para cumprir as funções necessárias do Medicamento.

## 7. Bibliografia

1. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*. 2003;58(8):541-50.
2. Patil SPCaPS. Pharmaceutical Excipients: A review. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*. 2012;1:21-34.
3. Ng R. *Drugs: From Discovery to Approval*. 2nd ed 2008.
4. INFARMED. *Legislação Farmacêutica Compilada*. 2007. p. 246.
5. Walley EMMMT. *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*.
6. Thaul S. How FDA approves drugs and regulates their safety and effectiveness. *Congressional Research Service*. 2012 June 25 (Drug Safety and Effectiveness):23.
7. Gieringer DH. *The Safety and Efficacy of New Drug Approval*. *Cato Journal*. 1985;5.
8. INFARMED. *Ciclo de Vida dos Medicamentos*.
9. Oliveira AM. O processo de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos. *INFARMED: Direção de Avaliação de Medicamentos*; 2008.
10. INFARMED. *Autorização de Introdução no Mercado*. 2009.
11. Pharmacopeia US. *Excipient Biological Safety Evaluation Guidelines*. Available from: [http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c1074.html](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1074.html).
12. Hebestreit DP. Addressing specific regulatory excipient requirements in the marketing authorization. *PharmSciFair Nice*. 2009.
13. Anthony Grilli GM. *Managing Excipient Testing: Functional and Safety Testing in a Global Marketplace*. *SGS Life Science Services*. 2010.
14. Administration USFaD. *Guidance for Industry: Q 8 Pharmaceutical Development*. *USFDA, ICH Guidelines*. 2006.
15. *ICH Guideline S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals*.
16. *Good Manufacturing Practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients*. *World Health Organization Technical Report Series*. 1999;885.
17. Commission E. *Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations*. 2003.
18. IPEC IPEC. *Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals*. 2008. p. 55.
19. Groups E-EFC. *International Excipients Certification Project: minimize risks – maximize benefits*.
20. Committee IES. *The Proposed Guidelines for the Safety Evaluation of New Excipients European Pharmaceutical Review 1997*.
21. Steinberg M, Borzelleca, J.F., Enters, E.K., Kinoshita, F.K., Loper, A., Mitchell, D.B., Tamulinas, C.B., and Weiner, M.L. *A New Approach to the Safety Assessment of Pharmaceutical Excipients*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1996.
22. G.L.Pramod SGV, K.Sumalatha Reddy, J. Dwaraka Reddy, S.G.Vasantharaju, G.L.Pramod, K.Sumalatha Reddy, J. Dwaraka Reddy. *Global Regulatory Perspective of Bulk Pharmaceutical Excipients 2010*. Available from: <http://www.pharmainfo.net/reviews/global-regulatory-perspective-bulk-pharmaceutical-excipients>.

23. Ashok K MCV. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. FDA Perspective on Regulation of Pharmaceutical Excipients. 2006.
24. S. J. Excipients: Safety Testing. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2007;3.
25. (CDER) CfDEaR. Guidance for Industry: Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients [www.fda.gov/cder/guidance2005](http://www.fda.gov/cder/guidance2005).
26. Notifications FloG. Department of Health and Human Services <http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-gras.html2004>.
27. United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention. 1995;23rd Ed.
28. Younis HS SM, Palacio K, Gukasyan HJ, Stevens GJ, Evering W. An assessment of the ocular safety of inactive excipients following subtenon injection in rabbits. J Ocul Pharmacol Ther. 2008.
29. Commission EP. European Pharmacopoeia. Council of Europe: Strasbourg, France. 1997;3rd Ed.
30. Pharmacopoeia TSoJ. Japanese Pharmacopoeia. Yakuji Nippo Ltd. 1996;13th Ed.
31. Uchiyama M. Regulatory status of excipients in Japan. Drug Inform J. 1999.
32. Loyd V. Allen NGP, Howard C. Ansel. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 10th ed2001.
33. Convention USP. Excipient Performance. United States Pharmacopoeia UNITED States Pharmacopoeia 28 Ed Rockville,, 20042011.
34. Prasannaraju Y AG, Srinivas L, Prasanna SAL, Sreenivasa Rao B, Ramana Murthy KV. Studies on Enhancement of Dissolution Rate of Etoposide. Ind J Pharm Sci. 2007.
35. Y.Prasanna Raju VJ, B. Rubia Yasmeen, V. Harini Chowdary, S. Satyanandam. Significance of Pharmaceutical Excipients - A Review. Journal of Innovative Trends in Pharmaceutical Sciences. 2011.
36. Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH M4. 2004.
37. FDA. Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients. 2005.
38. Iyad Rashid MA-R, Ala'a Eftaiha, Adnan Badwan. Chitin-silicon dioxide coprecipitate as a novel superdisintegrant. J Pharm Sci. 2008.
39. El-Barghouthi M EA, Rashid I, Al-Remawi M, Badwan A. A novel superdisintegrating agent made from physically modified chitosan with silicodioxide. Drug Dev Ind Pharm. 2008.
40. L. Nogueira Prista ACA, Rui Morgado, J. Sousa Lobo. Tecnologia Farmacêutica. 8 ed2011. 776 p.
41. Wu JLaY. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. Lubricants. 2014;2.
42. G B. Excipients and Delivery Systems for Pharmaceutical Formulation. Royal Society of Chemistry. 1995.
43. M V. Bioadhesion Possibilities and Future Trends. Wiss, Stuttgart. 1991.
44. RC M. New Excipients - From Idea to Market. Eur Phar. 1997.
45. Silverstein I. IPEC-Americans: Updated significant change guide for bulk pharmaceutical excipients. Pharm Tech. 2005.

46. Jochen Hass RKM, Gerrit Borchard, Udo Bakowsky, Claus-Michael Lehr. Preparation and Characterization of Chitosan and Trimethyl-chitosan-modified Poly-( $\epsilon$ -caprolactone) Nanoparticles as DNA Carriers. AAPS Pharm Sci Tech. 2005.
47. AK B. Improved excipients by solidstate manipulation. The Industrial Pharmacist. 2003.
48. Raymond C Rowe PJSaMEQ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.
49. R CM. Excipient Functionality. Pharm Tech. 2004.
50. Satish K N, Aravind K, Bansal. Co-processed Excipients for Solid Dosage Forms. Pharm Tech. 2004.
51. Murali Mohan Babu GV PC, Ramana Murthy KV. Evaluation of modified gum karaya as carrier for the dissolution enhancement of poorly water-soluble drug nimodipine. Int J Pharm. 2002.
52. Cryan SA. Carrier-based Strategies for Targeting Protein and Peptide Drugs to the Lungs. The AAPS Journal. 2005.
53. Americas IEal. The IPEC Excipient Stability Program Guide. International Pharmaceutical Excipients Council. 2010.
54. Lesney MS. More than just the sugar in the pill, Today's Chemist at Work. 2001:38-43.
55. G. Pifferi AM. Drug impurities: problems and regulations. Boll Chim Farm 138. 1999.
56. M. L. Weiner LAK. Excipient toxicity and safety, in: Drugs and Pharmaceutical Sciences. Marcel Dekker. 1999. New York.
57. Pifferi G. La sicurezza degli eccipienti. Rapporti GSISR no 9-10. 2001.
58. Moreton RC. Aspects relating to excipient quality and specifications. Pharmaceutical Techn Europe. 1999.
59. Council IPE. Practice Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients. 1997.
60. Impurities: Guideline for Residual Solvents. ICH Harmonized Tripartite Guideline. 1997.
61. Europe I. Good Distribution Practice - A New Challenge to Improve Excipient Safety. Pharmaceutical Techn Europe. 2000.
62. Pifferi G. Compatibilità chimico-fisica tra tiocolchicoside e farmaci antinfiammatori non steroidei. Boll Chim Farm 132. 1993.
63. Council TSCotIPE. Regul Toxicol Pharmacol 24. 1996.
64. IPEC-Europe. European Pharmaceutical Review. 1997.
65. JECFA. Technical Report Series. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1989;22nd.
66. JECFA. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report Series. 1995;33rd.
67. JECFA. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report Series. 2000;51st.
68. W.A. Jameson MFG, B.B. Wray. Metabisulfite sensitivity: case report and literature review. Annals of Allergy 54. 1985.
69. E. Napke DGHS. Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution. Can Med Assoc J 131. 1984.
70. Larsen WG. Perfum dermatitis. J Am Acad Dermatol 12. 1985.
71. Sonali S. Bharate SBBaANB. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. J Excipients and Food Chem. 2010.

72. Thomas VH NM. Design and utilization of the drug–excipient chemical compatibility automated system. *Int J Pharm* 359. 2008.
73. Clas SD DC, Hancock BC. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. *Pharm Sci Technol*. 1999.
74. D G. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals - Part 2. *Pharm Sci Technol*. 1998.
75. Sims JL CJ, Carrier DJ, Crabtree SR, Easton L, Hancock SA, Simcox CE. A New approach to accelerated drug-excipient compatibility testing. *Pharm Dev Technol* 8. 2003.
76. Vueba ML VF, Sousa JJ, Pina ME. Compatibility studies between ibuprofen or ketoprofen with cellulose ether polymer mixtures using thermal analysis. *Drug Dev Ind Pharm* 31. 2005.
77. Verma RK GS. Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. *J Pharm Biomed Anal* 35. 2004.
78. Phipps MA ML. Application of isothermal microcalorimetry in solid state drug development. *Pharm Sci Technol*. 2000.
79. Mura P FM, Manderioli A, Bramanti G, Ceccarelli L. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. *J Pharm Biomed Anal* 18. 1998.
80. Nishath F TM, Husna KQ, Nandagopal A, Jangala VR. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01. 2011.
81. Cavatur R. CZ, Vemuri NM. Use of isothermal microcalorimetry in pharmaceutical Preformulation studies Part III. Evaluation of excipients compatibility of a new chemical entity. *J Therm Anal Cal*. 2004.
82. RC M. Excipients interactions. New York: Informa Health Care. 2006. In: Ashok Katdare, Mahesh V. Chaudhari (Ed.) *Excipients Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery System*.
83. Edge S MR, Staniforth JN. Adsorption of an amine drug onto microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose samples. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003.
84. Mackay KM. MR, Richards E., Xing JZ. Excipients interaction with Cetylpyridinium chloride activity in tablet based lozenges. *Pharm Res* 1996.
85. JB CJaM. Solid-State Degradation Kinetics of Nitrazepam in the Presence of Colloidal Silica. *Pharm Acta Helv*. 1982.
86. Rajewski RA SV. Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharm Res*. 1997.
87. Hoffman M KF, Maincent P, Zinutti C. Bioavailability study of tolbutamide  $\beta$ -cyclodextrin inclusion compounds, solid dispersion and bulk powder. *Int JPhar*. 1993.
88. Bhatia VN BL, Guillory JK, Singh P, Sokoloski TD. Effect of inert tablet ingredients on drug absorption. I. effect of PEG 4000 on intestinal absorption of four barbiturates. *J Pharm Sci*. 1996.
89. Fincher JH LJ, Northern RE. Dissolution–dialysis method of assessing in vitro drug availability of prednisolone tablets. *Am J Hosp Pharm Acta Helv*. 1973.
90. ICH guideline ICHQ3B  
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA421.pdf>2008.

91. H. B. Polymerization of Penicillins: Kinetics and Mechanism of Di- and Polymerization of Ampicillin in Aqueous Solution. *Acta Pharma Suec.* 1976.
92. Byrn SR XW, Newman AW. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. *Adv Drug Del Rev* 48. 2001.
93. Jackson K YD, Pant S. Drug–excipient interactions and their affect on absorption. *PSTT* 3. 2000.
94. Monkhouse DC MA. Whither compatibility testing? *Drug Dev Ind Pharm* 15. 1989.
95. PJ C. Excipients as stabilizers. *Pharm Sci Technol.* 1999.
96. Horiuchi S IK, Kayashima K, Mizutari K, Ono T. Photo-Enhanced Modification of Human Skin Elastin in Actinic Elastosis by N-(Carboxymethyl)lysine, One of the Glycooxidation Products of the Maillard Reaction. *J Inve Dermatology.* 1997.
97. Block LH PR, Sabnis S. Use of chitosan in compressed tablets of Diclofenac sodium: inhibition of drug release in an acidic environment. *Pharm Dev Technol.* 1997.
98. Baertschi SW JR, Wirth DD, et al. Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine. *J Pharm Sci.* 1998.
99. Tischinger H. Wea. Oxidative Degradation of Linoleic Acid Methylene in Suspensions of Inorganic Excipients. Part 1. *Pharmazie* 42.
100. al Fe. The Grinding of the Polymorphic Forms of Chloramphenicol Stearic Ester in the Presence of Colloidal Silica. *Acta Pharma Suec.* 1988.
101. Almond HR JC, Jr. Reaction of Haloperidol with 5(Hydroxymethyl)-2-Furfuraldehyde, an Impurity in Anhydrous Lactose. *J Pharm Sci* 1974.
102. Brownley CA JLL. Preliminary Report on the Comparative Stability of Certified Colorants with Lactose in Aqueous Solution. *J Pharm Sci.* 1963.
103. Brownley CA JLL. Browning of Spray-Processed Lactose. *J Pharm Sci.* 1964.
104. al Pe. Effect of Grinding on Dehydration of Crystal Water of Theophylline (accelerated by mechanical impact and heat during drying). *Chem Pharm Bull.* 1990.
105. al Te. Effects of Grinding and Drying on the Solid-State Stability of Ampicillin Trihydrate. *Chem Pharm Bull.* 1984.
106. Nakagawa H. SI, Takahashi Y. The Effects of Grinding and Drying on the Solid State Stability of Sodium Prasterone Sulfate. *Chem Pharm Bull.* 1982.
107. J. A. Handbook of the Nutritive Value of Processed Food. Boca Raton, Florida, USA 1982.
108. JP D. Maillard Reactions: Non-Enzymic Browning in Food Systems with Specific Reference to the Development of Flavour. *Adv Food Res.* 1986.
109. Maulding HV ZM, Pigois FE, Wagner M. Pharmaceutical heterogeneous systems IV: A kinetic approach to the stability screening of solid dosage forms containing aspirin. *J Pharm Sci* 58. 1969.
110. Kontny MJ GG, Zografi G. Water vapor sorption of water-soluble substances: studies of crystalline solids below their critical relative humidities. *Pharm Res* 4. 1987.
111. Callahan JC CG, Elefant M, Kaplan G, Kensler T, Nash RA. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm* 8. 1982.
112. Hancock BC SS. Water vapor sorption by pharmaceutical sugars. *Pharm Sci Technol.* 1998.

113. Hartauer KJ AG, Baertschi SW, Johnson RA, Luke WD, Pearson NG, Rickard EC,, Tingle CA TP, Wiens RE. Influence of peroxide impurities in povidone and crospovidone on the stability of raloxifene hydrochloride in tablets: identification and control of an oxidative degradation product. *Pharm Dev Technol* 5. 2000.
114. LC M. Action of aminoacids on sugars: Formation of melanoidins in a methodical way. *Comp Rend* 154. 1912.
115. Buxton PC JR, Keady S. Degradation of glucose in the presence of electrolytes during heat sterilization. *Eur J Pharm Biopharm* 40. 1994.
116. DC M. Excipient compatibility possibilities and limitations in stability prediction. In *Stability testing in the EC, Japan and the USA. Scientific and regulatory requirements*. Crim W, Krummen K, Eds. 1993.
117. Monajjemzadeh F HD, Valizadeh H, Siah-Shadbad MR, Mojarrad JS, Robertson TA, Roberts MS. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 73. 2009.
118. Gu L SR, Chi LH, Chowhan ZT. Drugexcipient incompatibility studies of the dipeptide angiotensin-converting enzyme inhibitor, moexipril hydrochloride: dry powder vs wet granulation. *Pharm Res* 7. 1990.
119. Ozdemir FA AB, Pekin M. Spectrophotometric investigation of the chemical compatibility of the anticancer drugs irinotecan-HCl and epirubicin-HCl in the same infusion solution. *Cancer Chemother Pharmacol* 56. 2005.
120. Tong WQ ZG. Stability and excipient compatibility studies. Integrated Drug Product Development Process (3 day-course). University of Utah, <http://www.pharmacyutah.edu/pharmaceutics/pdf/Stabilitypdf>. 2006.
121. Connors KA AG, Stella VJ. *Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists*. 2nd ed1986.
122. Watermann KC AR, Alsante KM, Hong J, Landis MS, Lombardo F, Roberts CJ. Stabilization of pharmaceuticals to oxidative degradation. *Pharm Dev Technol* 7. 2002.
123. Food and Drug Administration F. Inactive Ingredient Database <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cgm>: <http://www.fda.gov/cder/iig/iigfaqWEB.htm>.
124. Electronic Medicines Compendium <http://www.medicines.org.uk/emc.aspx>.
125. EMEA/CHMP/SWP. Guideline on the Specifications Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents. 2000.
126. ICH Q2, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>.
127. IPEC. Qualification of Excipients for Pharmaceutical Use. The International Pharmaceutical Excipients Council. 2008.
128. San Miguel MT VE. Drug evaluation and approval process in the European Union. *Arthritis Rheum*. 2006.
129. Kreatsoulas J. The EMEA and the FDA: a Comparison. *Cataract & Refractive Surgery Today*. 2011.
130. Martin S. Lipsky LKS. From idea to market: the drug approval process. *J Am Board Fam Pract*. 2001.
131. Mills S. Pharmaceutical excipients – an overview including considerations for paediatric dosing. WHO - World Health Organization. 2010.
132. Pharmacopeia US. Viscosity. USP 35. 2010;NF 30:423.

133. Kabi F. Water for Injection <http://www.drugs.com/pro/water-for-injection.html>2014.
134. Choices N. Food Labels 2013.
135. Kluin J. What does the E stand for in the food additives known as E numbers? EUFIC - European Food Information Council2012.
136. Union EPatCotE. Directive on food additives other than colours and sweeteners. 1995.
137. Jukes D. Food Additives in the European Union. The University of Reading, UK. 2013.
138. Agency EEC. Guidance for identification and naming of substances under REACH and CLP. 2011.
139. Communities TCotE. Commission Directive 2001/59/EC of 6 August 2001. Official Journal of the European Communities; 2001.
140. Geiss FDB, G.; Blech, G.; nØRager, O.; Orthmann, E.; Mosselmans, G.; Powell, J.; Roy, R.; Smyrniotis, T.; Town, W. G. The EINECS inventory of existing chemical substances on the EC market. Toxicological 37. 1992.
141. Mark HF. Encyclopedia of Polymer Science and Technology. 3rd ed.
142. Pharmacopoeia US. Excipients. USP Guideline for Submitting Requests for Revision to USP-NF2007.
143. S.A. M-PF. Fagron [http://materfarma.com/info/ver\\_pagina.php?id=55&tab=seccoes](http://materfarma.com/info/ver_pagina.php?id=55&tab=seccoes)2014.
144. António M. S. Cruz <http://www.antoniomscruz.com/2014>.
145. Evonik [http://www24.evonik.com/ec2/feed-additives/evonik\\_contactDetail.asp?produkt\\_ID=&land\\_ID=14](http://www24.evonik.com/ec2/feed-additives/evonik_contactDetail.asp?produkt_ID=&land_ID=14)2014.
146. Scharlau. <http://www.biolaboratorio.com/pt/marca/scharlau>2014.
147. VWR Chemicals <https://pt.vwr.com/2014>.
148. V Reis <http://www.vreis.pt/empresa.html>2014.
149. Sigma Aldrich <http://www.sigmaaldrich.com/portugal.html>2014.
150. Reagente 5 <http://www.reagente5.pt/2014>.
151. Dias de Sousa <http://www.dias-de-sousa.pt/sa/2014>.
152. Edition TIPF. Test for bacterial endotoxins <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>: WHO Pharmacopoeia Library.
153. Edition TIPF. Test for pyrogens <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>: WHO Pharmacopoeia Library.
154. Impurities in New Drug Products Q3B(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2006.
155. Use ICoHoTRfRoPfH. ICH Harmonised Tripartite Guideline Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5). 2011.
156. Certificate of Analysis Guide for Pharmaceutical Excipients, (2013).

8. Anexos

Anexo 1 – Procedimentos centralizado e descentralizado de aprovação do Medicamento pela UE

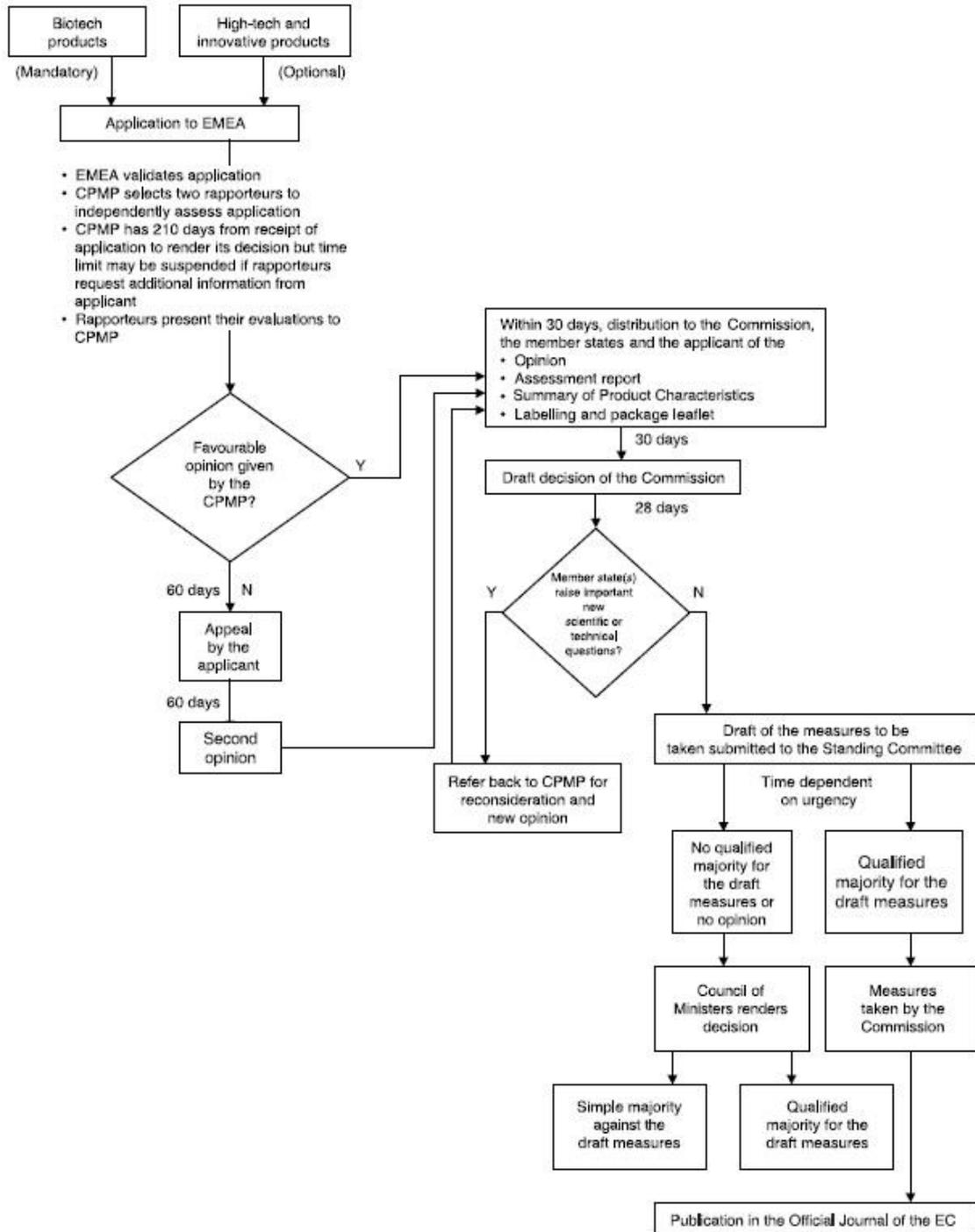


Figura 5 - Procedimento centralizado de aprovação do Medicamento pela UE.<sup>(5)</sup>

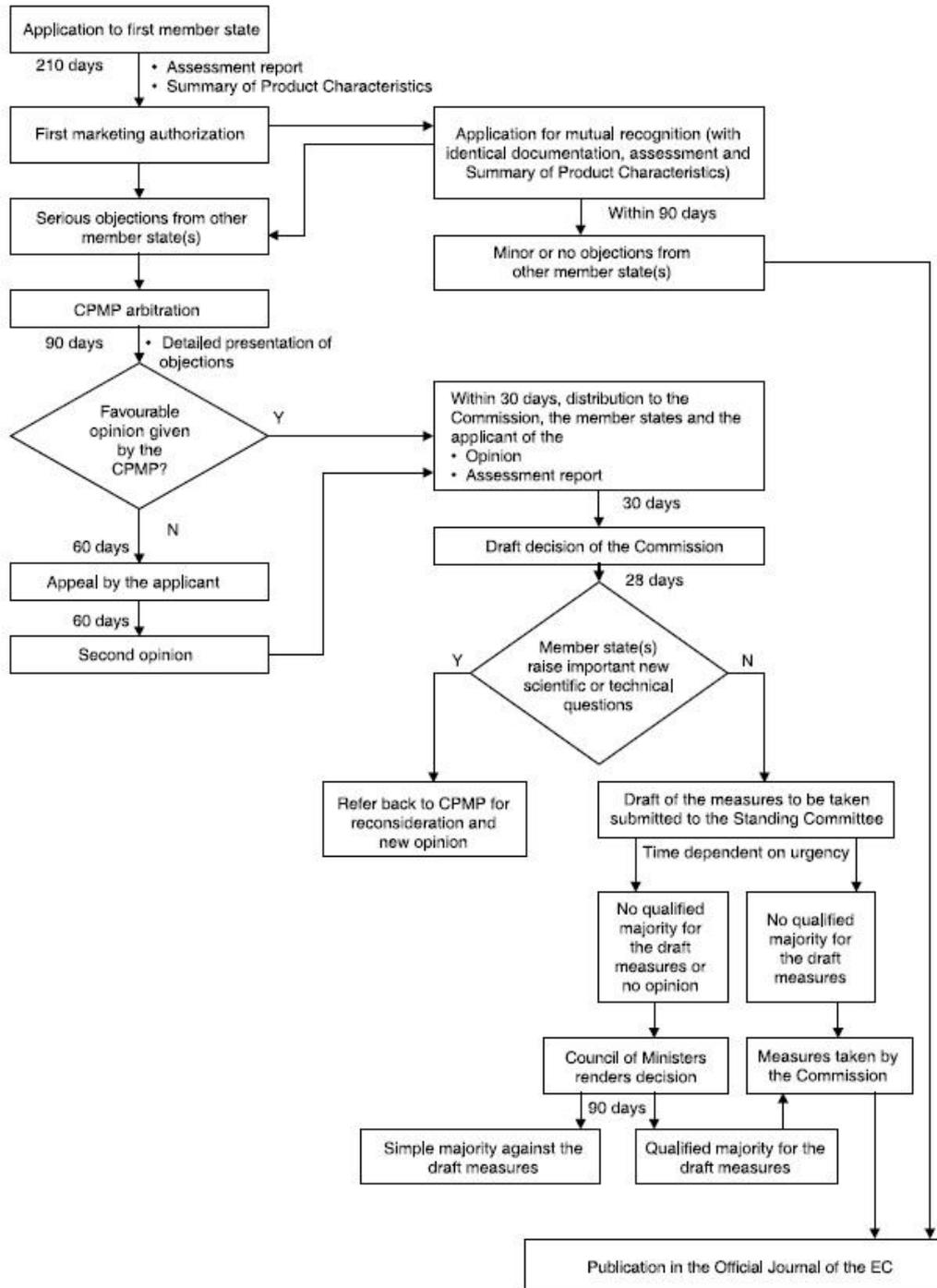


Figura 6 - Procedimento descentralizado de aprovação do Medicamento pela EU.<sup>(6)</sup>

### Comparação EMA vs FDA

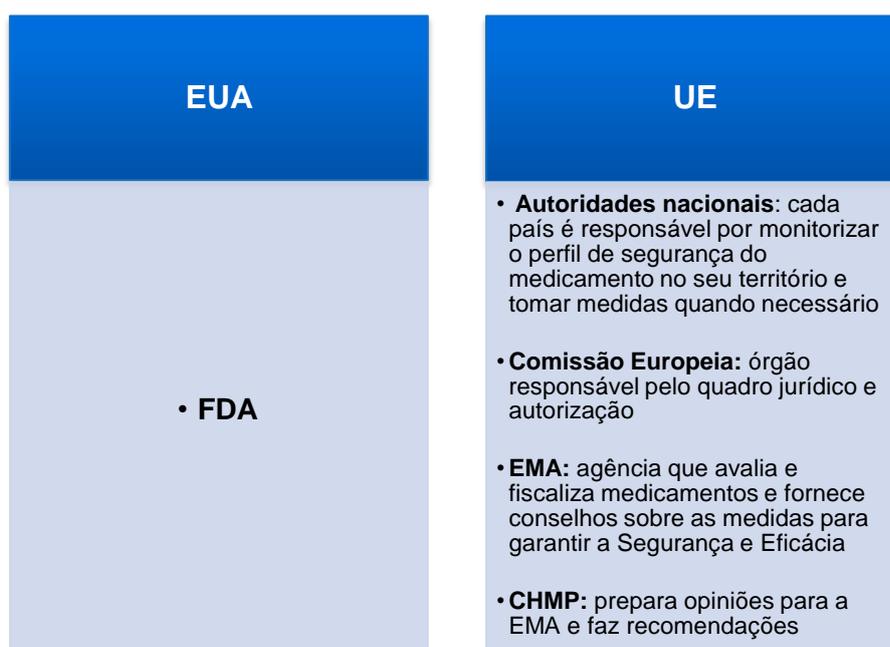
A EMA e a FDA compartilham objectivos semelhantes, incluindo "promover e proteger a saúde pública, a avaliação da Segurança e Eficácia de produtos terapêuticos, trabalhando em colaboração com peritos externos, reduzindo o peso da regulamentação através da harmonização internacional, fornecendo informações regulamentares e de saúde, e melhorar o desenvolvimento de produtos".<sup>(128)</sup> No

entanto, estas Agências Reguladoras do Medicamento diferem tanto na estrutura como na avaliação Benefício-Risco (Tabela 11).

A FDA é uma agência centralizada que supervisiona o processo de desenvolvimento de medicamentos num único país, enquanto que a EMA é um órgão de recurso que gere o processo em vários países europeus. Na FDA, a avaliação dos medicamentos e do processo de desenvolvimento de novos medicamentos são monitorizados pelo próprio quadro de pessoal da FDA. Na EMA, a avaliação é realizada pelos serviços nacionais dos EM, onde reúne os recursos científicos de mais de 40 autoridades nacionais competentes da UE, em que a aprovação é concedida ou negada pela Comissão Europeia.<sup>(128-130)</sup>

Tabela 11 – Diferenças entre as agências reguladoras do Medicamento: EMA vs FDA.<sup>(5)</sup>

	EMA	FDA
<b>Fundação</b>	1995	1931
<b>Dependência</b>	Direcção Geral da Comissão Europeia	Departamento de Saúde e Serviços Humanos
<b>Avaliação da documentação do Medicamento</b>	Peritos externos (dois nomeados por cada EM incluídos no comité científico - CPMP - renovada a cada 3 anos)	Peritos internos (equipa de revisão: <i>Centre for Drug Evaluation and Research</i> (CDER)) e externos (Comité de Consultadoria)
<b>Procedimentos obrigatórios</b>	Produtos biotecnológicos	Todos os medicamentos
<b>Tempo de aprovação</b>	7 a 15 meses	10 meses: medicamentos padrão 6 meses: medicamentos prioritários



Esquema 3 - Quadro resumo da fiscalização regulamentar nos EUA e na UE.<sup>(129)</sup>

## Anexo 2 – Classificação de Excipientes: classes e funções, Excipientes E, EINECS e por peso molecular

### 1. Comprimidos e cápsulas

#### 1.1. Diluente

Os diluentes são substâncias inertes que se adicionam aos pós a comprimir para completar o peso ou o volume do comprimido, quando são utilizadas em quantidades mínimas.

Estes excipientes desempenham funções que conferem propriedades desejáveis à produção do Medicamento, quer seja pelo fluxo de pó, força de compressão dos comprimidos, formação de grânulos secos ou húmidos, homogeneidade do produto, e também contribuem para o seu bom desempenho, pela uniformidade do conteúdo, desagregação, dissolução do PA, friabilidade, e estabilidades física e química do mesmo.<sup>(33, 40)</sup>

Quanto às propriedades químicas, os diluentes compreendem um grande e diversificado grupo de substâncias que incluem materiais inorgânicos – fosfato de cálcio dibásico, carbonato de cálcio -, um único componente de material orgânico - mono-hidrato de lactose, manitol -, e compostos orgânicos ou complexos com componentes múltiplos - celulose microcristalina, amido, etc. Podem ser solúveis ou insolúveis em água, e podem também ser classificados como ácidos, neutros ou alcalinos. Estas propriedades podem afectar positiva ou negativamente a estabilidade do Medicamento e potenciar ou diminuir a acção do PA no organismo.<sup>(33)</sup>

#### 1.2. Aglutinante

Os excipientes com características aglutinantes são incorporados nas formulações para facilitar a aglomeração do pó em grânulos durante a mistura com o líquido de granulação – água, misturas hidroalcoólicas ou outros solventes.<sup>(33)</sup> A adição destes excipientes é uma mais valia quando temos substâncias como o carvão ou a gelose, que não podem aglomerar-se no estado sólido qualquer que seja a pressão exercida sobre elas. Assim, conseguimos trabalhar com uma compressão menor, reduzindo por conseguinte a força da máquina utilizada.<sup>(40)</sup>

O aglutinante pode ser dissolvido ou disperso no líquido de granulação – onde é adicionado separadamente dos constituintes do líquido, durante a agitação - ou misturado no estado sólido. Após a evaporação do líquido de granulação, o aglutinante produz grânulos secos que atingem as propriedades desejadas tais como o tamanho dos grânulos, a distribuição da partícula, a forma, o conteúdo e a massa.

A granulação por via húmida facilita o tratamento posterior dos grânulos, através da melhoria das suas propriedades, como o fluxo, o manuseamento, a resistência, a resistência à segregação, a perda de pó, a aparência, a solubilidade, a compactação ou até a própria libertação do fármaco. Após a adição do líquido de granulação, os aglutinantes facilitam a produção de aglomerados de grânulos húmidos, alterando a adesão interparticular.

A viscosidade é geralmente uma propriedade importante a considerar para os aglutinantes e para os polímeros, sendo que é influenciada pela natureza da estrutura do polímero, pelo peso molecular e distribuição do peso molecular. Quanto à sua classificação dos aglutinantes utilizados em comprimidos e cápsulas esta poderá ser feita em polímeros naturais, polímeros sintéticos ou açúcares.<sup>(33)</sup>

### 1.3. Desagregante

Esta classe de excipientes farmacêuticos é normalmente adicionada às formulações para impulsionar a dissolução ou desagregação rápida dos comprimidos em unidades mais pequenas permitindo que o PA se dissolva mais rapidamente. Isto é, para que se verifique o efeito terapêutico absoluto é fundamental que os comprimidos se desagreguem mais ou menos rapidamente, consoante a acção pretendida. Deste modo, os comprimidos devem apresentar um tempo limite para que se realize a sua total desagregação – tempo de desagregação, que pode variar com os diferentes fármacos ou com a velocidade de absorção que se pretende.<sup>(33, 40)</sup>

Podem ser naturais, sintéticos ou substâncias poliméricas naturais modificadas quimicamente. Quando entram em contacto com a água, ácido gástrico ou fluidos intestinais actuam por absorção de líquidos e começam a dilatar, dissolvem-se ou formam geles. Isto faz com que a estrutura dos comprimidos se desintegre, produzindo superfícies aumentadas para uma maior dissolução do PA.

A capacidade de interagir fortemente com a água é essencial para a funcionalidade de desagregação. Temos quatro grandes mecanismos para descrever a função dos diversos agentes desagregantes: aumento do volume por dilatação, deformação, absorção e repulsão. Nas formulações de comprimidos, a melhor desagregação é constituída por uma combinação de dois ou mais destes efeitos.

O efeito desagregante depende de vários parâmetros, tais como a sua natureza química, distribuição, tamanho e forma das partículas, dureza e porosidade.<sup>(33)</sup>

#### 1.4. Lubrificante

Os lubrificantes são tipicamente utilizados para reduzir as forças de atrito entre as partículas e entre as partículas e as superfícies de contacto do metal do equipamento de produção dos comprimidos - punções e matrizes utilizadas na produção de formas de dosagem sólidas. Os lubrificantes líquidos podem ser usados para reduzir a fricção do metal do distribuidor com o metal da matriz do equipamento de produção.

O mecanismo de acção de um bom lubrificante é descrito pela introdução de uma substância, entre duas superfícies que se friccionam e onde há atrito, formando uma película que as separa.

Este excipiente é adicionado à formulação por facilitar o deslizamento do granulado do distribuidor para a matriz, permitindo que haja uma diminuída tendência da mistura do produto para aderir aos punções e à matriz, e, por fim, impulsiona uma simples e rápida ejeção dos comprimidos.

Deste modo, os excipientes lubrificantes devem ser deslizantes e antiaderentes para que haja conservação dos punções e da matriz da máquina de compressão, e para que o comprimido tenha um aspecto brilhante e não pulverulento.<sup>(33, 40)</sup>

**Tabela 12 – Classificação dos lubrificantes e alguns dos seus exemplos.<sup>(40)</sup>**

Acção Hidro-mecânica	Acção Ligante	Anti-adesivos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parafinas</li> <li>• Gorduras</li> <li>• Álcoois gordos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sabões metálicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Talco</li> <li>• Silicones</li> </ul>

#### 1.5. Deslizante e antiaderente

As substâncias deslizantes e antiaderentes são utilizadas para promover o fluxo de pó ou reduzir a aglomeração que pode ocorrer quando os pós são armazenados em grandes quantidades. Os deslizantes são inseridos na formulação para actuar por combinação da adsorção na superfície das partículas maiores em conjunto com a redução da adesão partícula-partícula e das forças coesivas. Além disso, podem ser dispersos entre as partículas maiores reduzindo o atrito entre elas. Os agentes antiaderentes podem absorver a humidade livre, para impedir que haja o desenvolvimento de pontes entre as partículas que estão implicados em fenómenos de agregação.<sup>(33)</sup>

### 1.6. Corante

Os corantes são adicionados ao Medicamento com o objectivo de produzir uma aparência distinta, para diferenciar uma formulação específica de outras com uma aparência semelhante e tornar os comprimidos mais atractivos. Podemos ter corantes de origem orgânica natural, orgânica sintética e de origem mineral. Estas substâncias são classificadas de acordo com as suas características de solubilidade, em solúveis e insolúveis, que por sua vez se subdividem em duas classes – os pigmentos, insolúveis em água, e as lacas, que resultam de moléculas hidrossolúveis tornadas insolúveis após adição de compostos de alumínio (Al) ou cálcio (Ca<sup>2+</sup>).

Os corantes solúveis em água são normalmente dissolvidos num líquido de granulação, embora possam também ser adsorvidos em veículos, tais como o amido, a lactose, ou a partir de soluções aquosas ou alcoólicas. Devido ao seu carácter insolúvel, as lacas são quase sempre misturadas com outros excipientes secos durante a formulação. Por esta razão, os comprimidos de compressão directa são muitas vezes coloridos com lacas.

As propriedades mais importantes de um agente de coloração são a sua profundidade de cor e a resistência ao desbotamento ao longo do tempo. As substâncias podem ser classificadas pela sua eficiência em reflectir as cores desejadas da luz visível, bem como as suas capacidades de absorção molecular com comprimentos de onda característicos.<sup>(33, 40)</sup>

### 1.7. Revestimento da cápsula

A cápsula apresenta muitas vantagens como FF, pois permite conter uma dose precisa de uma formulação de pós ou líquidos no interior da mesma, assim como a sua facilidade de transporte. Consiste em duas partes, ambas cilíndricas, em que uma das partes é ligeiramente mais comprida – corpo - que a outra – tampa, ajustando-se perfeitamente uma na outra para fechar a cápsula.

O invólucro da cápsula pode ser derivado da hidrólise de colagénio de origem porcina ou bovina, ou pode ser derivado de celulose. Este contém também plastificantes, corantes e conservantes, e, em alguns casos, os invólucros são esterilizados para evitar o crescimento microbiano.

As cápsulas podem conter formulações sólidas, semi-sólidas e líquidas. Permitem mascarar o sabor dos PAs e excipientes desagradáveis e apresentam um aspecto único. De uma forma geral, dissolvem-se rapidamente a 37°C, em fluidos biológicos, tais como o gástrico e intestinal, mas também podem ter uma libertação modificada,

para controlar a libertação do conteúdo da cápsula atendendo à modificação das propriedades de solubilidade com polímeros entéricos e de libertação controlada.<sup>(33)</sup>

### 1.8. Revestimento

O revestimento é feito para mascarar sabores ou odores desagradáveis, facilitar a administração, melhorar o aspecto, proteger os PAs do meio ambiente, e modificar a libertação do PA. Os materiais utilizados como agentes de revestimento incluem materiais naturais, semi-sintéticos e sintéticos, permitem a formação de um filme que confere propriedades farmacêuticas desejáveis ao Medicamento. Estes podem ser pós ou dispersões coloidais que normalmente são aplicados como soluções ou dispersões em sistemas aquosos ou não aquosos. As ceras e os lípidos podem ser aplicados como revestimento no estado fundido sem a utilização de solventes.

Estas substâncias de revestimento garantem uma barreira contra reacções químicas indesejáveis ou da libertação prematura do PA a partir da formulação. Após a administração, o revestimento pode dissolver-se por processos, tais como a hidratação, solubilização, ou desagregação, dependendo da natureza do material utilizado.

Os revestimentos entéricos são insolúveis em pH baixo, mas dissolvem-se facilmente em condições de pH neutro. A espessura do revestimento pode variar de acordo com a aplicação e a natureza dos agentes de revestimento.

No processo de revestimento, as cadeias de polímeros espalham-se sobre a superfície do núcleo e fundem-se numa película contínua enquanto o solvente se evapora. Os polímeros plásticos, as ceras e os revestimentos à base de lípidos podem ser aplicados sem solventes por fusão e atomização. As gotículas de líquido de fusão, no momento do impacto sobre a superfície das partículas de fármaco fluidificado, espalham-se e solidificam de novo para formar camadas de película. Portanto, os materiais de revestimento geralmente têm a capacidade de formar uma película completa e estável à volta do substrato.

A preparação do revestimento é geralmente aplicada de modo uniforme e é cuidadosamente seca para assegurar a produção de um Medicamento consistente. Os plastificantes adequados podem ser requeridos para baixar a temperatura mínima de formação do filme de polímero, e o seu efeito potencial sobre a libertação do fármaco também deve ser considerado.<sup>(33)</sup>

### 1.9. Plastificante

Um plastificante é uma substância de baixo peso molecular que quando é adicionado a um outro material, geralmente um polímero, faz com que este se torne flexível, resiliente e mais fácil de manusear. São produtos químicos orgânicos sintéticos, a maioria dos quais são ésteres, tais como os citratos e os ftalatos, e constituem os componentes principais que determinam as propriedades físicas dos sistemas farmacêuticos poliméricos, tais como os revestimentos de película dos comprimidos e das cápsulas.

A acção plastificante é conseguida através do aumento da mobilidade intermolecular e intramolecular de macromoléculas que compreendem materiais poliméricos. Tal facto é conseguido através da interferência com os mecanismos de ligação intermoleculares e intramoleculares nestes sistemas. Os plastificantes mais eficazes exercem o seu efeito em concentrações baixas, são adicionados para criar um filme nos revestimentos - sistemas aquosos e não aquosos - e nas cápsulas, moles e duras, para melhorar a sua capacidade de manuseamento e a sua resistência mecânica. Sem a adição de plastificantes, estes materiais podem dividir-se ou fracturar prematuramente. Os plastificantes são também adicionados a formulações farmacêuticas semi-sólidas, tais como cremes e pomadas para melhorar as suas propriedades reológicas.<sup>(33)</sup>

## 2. Formulações orais líquidas

### 2.1. Modificador de pH: solução tampão

Um tampão é um ácido fraco, ou uma base fraca, e o seu sal. Quando um agente tampão está presente numa solução, a adição de pequenas quantidades de ácido forte ou de base conduz a uma pequena alteração no pH da solução. Um ácido pode ser adicionado para acidificar a solução, do mesmo modo que uma base pode ser utilizada para alcalinizar a solução. O pH das soluções farmacêuticas normalmente é controlado utilizando acidificantes ou alcalinizantes e agentes tampão para:

- Manter um pH próximo do pH dos fluidos corporais, necessário para evitar a irritação;
- Melhorar a estabilidade do fármaco que é dependente do pH;
- Melhorar a solubilidade de equilíbrio do controlo de ácidos fracos ou bases;

Manter um estado de ionização constante de moléculas durante a análise química, como por exemplo, durante as análises por Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC).

O equilíbrio de ionização de bases fracas e ácidos fracos e a água é a chave para as funções dos agentes acidificantes, alcalinizantes e tampão. Quando são utilizados na análise química, os tampões devem ser quimicamente compatíveis com os reagentes e as substâncias de teste. Os tampões, quando utilizados em sistemas fisiológicos, não devem interferir com a actividade farmacológica do Medicamento ou a função normal do organismo.<sup>(33)</sup>

## 2.2. Humectante/solubilizante

Estes excipientes podem ser utilizados para dissolver as moléculas insolúveis, funcionam por facilitar a transferência de uma fase espontânea para produzir uma solução termodinamicamente estável.

O mecanismo de solubilização está frequentemente associado a uma interacção favorável entre o agente insolúvel e o núcleo interior do conjunto de solubilizante – como é o exemplo das micelas. Existem outros tipos de agentes solubilizantes que utilizam uma gama de cadeias poliméricas que interagem com moléculas hidrófobas para aumentar a solubilidade por dissolução do agente insolúvel nas cadeias poliméricas. Os agentes humectantes/solubilizantes podem ser sólidos, líquidos ou materiais cerosos.<sup>(33, 131)</sup>

## 2.3. Conservante antimicrobiano

Os conservantes antimicrobianos são utilizados para eliminar ou evitar o crescimento de bactérias, fungos e leveduras no Medicamento. Os conservantes actuam por uma variedade de mecanismos, sendo que a maioria actua na membrana celular, causando lesões na membrana e lise celular. Outros mecanismos de acção incluem a inibição do transporte, a precipitação de proteínas e o desacoplamento protónico.

É necessário ter em atenção as exigências de Segurança e de rotulagem, especificamente, para o cloreto de benzalcónio (irritação dos olhos e da pele), ácido benzóico e sais de benzoato (risco de icterícia em recém-nascidos), álcool benzílico (não deve ser administrado a bebés prematuros ou recém-nascidos e pode causar reacções alérgicas em crianças com 3 anos ou menos), bronopol (pode causar reacção cutânea), clorocresol (reacções alérgicas), compostos de mercúrio orgânico (reacções alérgicas), parabenos (reacções alérgicas) e ácido sórbico e os seus sais (reacções cutâneas). O uso de conservantes é contra-indicado em produtos parentéricos em que o volume é maior do que 30 mL ou quando entram em contacto com o líquido cefalorraquidiano. Os antioxidantes e os agentes quelantes tendem a potenciar a Eficácia antimicrobiana.<sup>(33)</sup>

#### 2.4. Agentes quelantes e/ou complexantes

Os agentes quelantes ou complexantes formam moléculas complexas solúveis em determinados íons metálicos e, principalmente, removem os íons de uma solução para minimizar ou eliminar a sua capacidade de reagir com outros elementos e/ou de precipitar. Estas substâncias são utilizadas em medicamentos, cosméticos e alimentos para sequestrar íons metálicos indesejáveis da solução e para formar complexos estáveis. Todos os agentes quelantes são agentes de complexação, mas nem todos os agentes complexantes são agentes quelantes.

Como excipientes, os quelantes são utilizados como sinergistas antioxidantes, agentes sinérgicos antimicrobianos, e para purificar a água através da remoção de íons. Por removerem os íons metálicos da solução, os agentes quelantes reduzem a probabilidade de ocorrência para as reacções oxidativas. Os agentes quelantes também têm a capacidade de aumentar a Eficácia antimicrobiana através da formação de um ambiente pobre em íons metálicos, que de outra forma poderia promover o crescimento microbiano.<sup>(33)</sup>

#### 2.5. Antioxidantes

Esta categoria é aplicável aos antioxidantes utilizados como estabilizadores *in vitro* de preparações farmacêuticas para atenuar os processos oxidativos. Os antioxidantes retardam o aparecimento e/ou reduzem significativamente a taxa de reacções oxidativas complexas que poderiam ter um impacto negativo sobre o PA.

Os antioxidantes também podem ser considerados a incorporar na formulação para a protecção de excipientes, como os óleos insaturados, os lípidos peguizados, aromatizantes, e os óleos essenciais. Assim, os antioxidantes preservam a integridade global da FF contra o stress oxidativo. Os antioxidantes são mais eficazes quando são incorporados na fórmula para prevenir ou retardar o aparecimento de reacções em cadeia e para inibir os radicais livres e os hidroperóxidos de exercer os processos em cascata.<sup>(33)</sup>

#### 2.6. Edulcorantes

Os edulcorantes são utilizados para alterar características sensoriais as FF orais e para mascarar sabores desagradáveis. Ligam-se a receptores na língua que são responsáveis pela sensação de doçura, quanto mais tempo a molécula adoçante – geralmente a sacarose - permanece ligada ao receptor mais doce é sentida a substância.

Os edulcorantes podem ser divididos em três grupos principais: os açúcares - os quais têm uma estrutura de anel, os álcoois de açúcar - açúcares que não têm uma estrutura de anel, e os edulcorantes artificiais, é de salientar que todos os edulcorantes são solúveis em água. A estabilidade destes excipientes é afectada pelo pH e outras substâncias na formulação. Alguns edulcorantes podem catalisar a degradação de PAs, em especial em líquidos e em casos em que o processo de produção do Medicamento envolvem aquecimento.<sup>(33)</sup>

### 3. Semi-sólidos, tópicos e supositórios

#### 3.1. Base dos supositórios

As bases dos supositórios são utilizadas na produção de supositórios - para administração rectal - e de pessários - para administração vaginal, podendo ser hidrofóbicos ou hidrofílicos.

Os supositórios devem fundir a uma temperatura pouco abaixo da temperatura corporal, permitindo que o fármaco seja libertado, quer por erosão quer por partição, se o fármaco é dissolvido na base ou por erosão e dissolução, ou se o fármaco é suspenso na base.

Uma das características físicas mais importante das bases do supositório é a fusão do mesmo. As bases dos supositórios de gorduras duras são misturas de ésteres de triglicéridos semi-sintéticos de ácidos gordos de cadeia mais longa. Podem conter proporções variáveis de mono e di-glicerídeos e também podem conter ácidos gordos etoxilados. Encontram-se disponíveis em muitos tipos que são diferenciados por gama de fusão, índice de hidroxilo, índice de ácido, valor de iodo, intervalo de solidificação, e número de saponificação.

As bases dos supositórios hidrófilos são as misturas de materiais semi-sólidos hidrófilos que, em combinação, são sólidas à temperatura ambiente e ainda libertam o fármaco por meio de fusão, erosão e dissolução. As bases dos supositórios hidrofílicos têm níveis muito mais elevados de grupos hidroxilo ou outros grupos hidrófilos do que os de bases para supositórios de gordura dura. Os polietilenoglicóis (PEGs), que mostram o comportamento de fusão adequado, são exemplos de bases para supositórios hidrofílicos.<sup>(33)</sup>

#### 3.2. Estabilizadores de viscosidade

Estes excipientes são utilizados em formulações farmacêuticas para estabilizar os sistemas dispersos - por exemplo, suspensões ou emulsões. Existem mecanismos

que contribuem para a estabilização da dispersão ou para um efeito do aumento da viscosidade destes agentes. Os outros mecanismos incluem a formação de gel através de uma rede tridimensional de moléculas, ou partículas de excipiente em todo o solvente, e de estabilização estereoquímica, em que o componente de macromoléculas no meio da dispersão é adsorvido à superfície das partículas ou gotículas da fase dispersa. Os dois últimos mecanismos aumentam a estabilidade da formulação por meio da imobilização da fase dispersa. Cada um dos mecanismos de viscosidade aumentada, a formação de gel, ou a estabilização estereoquímica é uma manifestação do carácter reológico do excipiente. Devido aos pesos moleculares e ao tamanho destes excipientes, os perfis reológicos das suas dispersões são não-newtonianos. As dispersões destes excipientes exibem propriedades viscoelásticas. A distribuição do peso molecular e a polidispersidade dos excipientes macromoleculares nesta categoria são critérios importantes para a sua caracterização.<sup>(33, 132)</sup>

### 3.3. Base das pomadas

As bases para pomadas servem como veículos para a aplicação tópica de substâncias medicamentosas e também como emolientes e agentes protectores da pele. São líquidos com uma viscosidade relativamente alta para que os sólidos possam ficar suspensos numa mistura estável.

As bases para pomadas são classificadas como:

- Bases de pomadas oleaginosas não absorvem água, são anidras e insolúveis em água, e não são removíveis com água - por exemplo, a vaselina;
- Bases de absorção de unguento que absorvem pouca água. São anidras mas são insolúveis em água e não são removíveis da água - por exemplo, a lanolina;
- Bases de pomada de emulsões água em óleo (A/O) ou emulsões óleo em água (O/A) que são hidratadas, absorvem água e são insolúveis em água - por exemplo, óleos, ceras e parafinas;

Bases para pomadas solúveis em água que são anidras, absorvem a água e são solúveis em água - por exemplo, o PEG.<sup>(33)</sup>

### 3.4. Agentes de rigidez

Constitui uma substância ou uma mistura de substâncias que aumenta a viscosidade ou a dureza de uma preparação, especialmente, em pomadas e cremes. Em geral, os agentes de rigidez são sólidos. Estes agentes têm um ponto de fusão elevado, aumentando assim o ponto de fusão das pomadas, e aumentam a consistência dos

cremes. Podem ser hidrofóbicos, por exemplo, a parafina, ou hidrófilos, como por exemplo, o PEG.

Compreendem um grupo diverso de materiais que incluem glicéridos de ácidos gordos saturados, álcoois alifáticos, ésteres sólidos de álcoois gordos saturados e de ácidos gordos saturados, hidrocarbonetos saturados, misturas de álcoois gordos e um derivado polioxietileno de um éster de ácido gordo de sorbitano, e polímeros derivados do etilenoglicol. Alguns dos materiais incluídos como agentes de reforço aumentam a capacidade de retenção de água das pomadas, por exemplo, a vaselina, ou funcionam como co-emulsionantes em cremes, como o álcool estearílico e o álcool cetílico.<sup>(33)</sup>

### 3.5. Emoliente

Os emolientes são excipientes utilizados em preparações tópicas para garantir a lubrificação, o espalhamento com facilidade, melhorar a textura e combater a potencial secagem ou o impacto irritante de surfactantes sobre a pele. Estes ajudam a formar uma película de protecção e manter a função de barreira da epiderme. A sua Eficácia pode ser descrita por três mecanismos de acção: a protecção contra os efeitos de secagem dos surfactantes, humectação devido a oclusão (através do fornecimento de uma camada de óleo na superfície da pele, os emolientes diminuem a perda de água e, assim, aumentam a capacidade de retenção de humidade do estrato córneo) e a lubricidade.

Os emolientes permitem à formulação farmacêutica a capacidade de espalhar, a sensação agradável ao toque, a suavidade da pele, a hidratação indirecta da pele, prevenindo a perda de água transepidérmica. Estes excipientes farmacêuticos são óleos ou derivados a partir de componentes de óleos como ésteres de ácidos gordos. Dependendo da natureza do seu éster de ácido gordo, um emoliente pode ser líquido, semi-sólido ou sólido à temperatura ambiente. Geralmente, quanto maior o peso molecular da porção de ácido, mais rico e maior será a sensação de suavidade ao toque.<sup>(33)</sup>

## 4. Formulações parentéricas

### 4.1. Água destilada

A água é utilizada como solvente, veículo, diluente ou para completar volumes para muitos medicamentos, especialmente os que estão sob a forma líquida. Nestes podemos incluir os injectáveis, preparações oftálmicas, as soluções orais, as soluções para inalação, entre outros. A água também é um veículo para tampões e agentes

antimicrobianos e é um expansor de volume de soluções de infusão. A sua utilização na preparação de uma FF também pode incluir a preparação da granulação para FFs orais no estado sólido e na preparação de pomadas e geles.

É um solvente capaz de dissolver substâncias porque é capaz de impedir as forças intermoleculares, e permite que as moléculas individuais fiquem dispersas por toda a massa de solvente. A água é um solvente preferido e utilizado maioritariamente como veículo, uma vez que é fácil de manusear, seguro e barato.

A água vaporizada, sob a forma de vapor é utilizada para fins de esterilização, porque o calor latente do vapor é significativamente mais elevado do que o da água a ferver. Este excipiente na sua forma pura tem um pH neutro e muito baixa condutividade. No entanto, estas propriedades químicas são afectadas pelas condições de armazenamento e de exposição da água a gases no ar. A exposição de água para o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) atmosférico reduz o pH da água.<sup>(33)</sup>

A *Water for Injection* (WFI) é uma preparação destinada apenas à administração parentérica, depois da adição de um ou mais fármacos que necessitam de diluição ou que devem ser dissolvidos num veículo aquoso antes de serem incluídos na injeção. Esta constitui uma preparação estéril, não pirogénica, sem bacteriostáticos, agentes antimicrobianos ou adição de tampões e é preparada apenas em recipientes de dose única para diluir ou dissolver fármacos para injeções.<sup>(133)</sup>

#### 4.2. Diluentes

Os diluentes são usados em produtos farmacêuticos liofilizados que incluem vários sacáridos, álcoois de açúcar, aminoácidos (AA) e polímeros. As principais funções destes excipientes são fornecer um liofilizado com integridade estrutural sem entrar em colapso e também evitar a perda de PA devido à desfragmentação.

Frequentemente, as combinações complementares de agentes de volume são utilizadas para melhorar o desempenho do Medicamento.

Para alguns PAs, a cristalização durante a liofilização contribui para melhorar a estabilidade. Por conseguinte, a utilização de agentes que promovem a cristalização do volume durante a liofilização constitui um passo importante, daí que os AA e os co-solventes têm sido usados para alcançar este efeito.

O aumento da solubilidade de um PA insolúvel cristalino é, por vezes, conseguido com o uso de um biopolímero que aumenta a solubilidade ou impede a cristalização do PA durante a liofilização ou a subsequente reconstituição.

Um diluente que cristaliza facilmente durante a liofilização contribui para manter a integridade estrutural do liofilizado durante a secagem principal, evitando assim o

colapso. Esta classe de excipientes também deve possuir uma temperatura de fusão eutética elevada com o gelo para permitir a temperaturas relativamente elevadas de secagem primária, uma secagem proporcional rápida e eficiente.<sup>(33)</sup>

#### 4.3. Agentes isotonizantes

De modo a evitar a hemólise dos glóbulos vermelhos do sangue e para atenuar a dor e o desconforto produzido pelas soluções quando são injectadas ou quando são colocadas nos olhos e no nariz, as soluções devem ser isotónicas, ou seja, isto requer que a pressão osmótica efectiva da solução para a injeção seja aproximadamente a mesma que a do sangue. Quando os medicamentos são preparados para administração a membranas ou mucosas, tais como os olhos e os tecidos nasal, auricular ou vaginal, as soluções devem ser isotónicas.

A tonicidade é igual à soma das concentrações dos solutos que tenham a capacidade de exercer uma força osmótica através de uma membrana e, portanto, reflecte a osmolaridade total. Aplica-se aos solutos impermeabilizantes dentro de um solvente, em contraste com a osmolaridade, que leva em consideração tanto os solutos permeáveis como os impermeáveis.

Nem todos os solutos contribuem para a tonicidade, que, em geral, depende apenas da quantidade de partículas de soluto presentes numa solução, e não no tipo de partículas de soluto.

Os isotonizantes podem estar presentes na forma iónica ou na forma não iónica. Como exemplos de agentes de tonicidade iónicos temos o cloreto de potássio (KCl), cloreto de lítio (LiCl), iodeto de sódio (NaI), brometo de sódio (NaBr) ou o cloreto de sódio (NaCl). Já os agentes de tonicidade não iónicos incluem o glicerol, sorbitol, manitol ou a dextrose.<sup>(33)</sup>

## 5. Aerossóis

### 5.1. Propulsor

Os propulsores são compostos gasosos nas condições ambientais e são utilizados em produtos farmacêuticos (sprays nasais, dispositivos inalatórios e formulações tópicas), cosméticos e produtos alimentares para fornecer a força necessária para expulsar o conteúdo de um recipiente.

Estes são líquidos de baixo ponto de ebulição, relativamente inertes para os PAs e excipientes. Podem ser caracterizados por três propriedades – se formar uma fase

líquida a temperatura ambiente e pressão útil, pela sua solubilidade ou miscibilidade na formulação, e pela sua inflamabilidade.

O desempenho de um propulsor é influenciado pela sua capacidade de fornecer uma pressão adequada e previsível em todo o ciclo de utilização do produto. Os propulsores que possuem tanto uma fase líquida como gasosa no produto fornecem pressões consistentes desde que haja a fase líquida presente, a pressão no espaço superior é mantida pelo equilíbrio entre as duas fases. Em oposição, a pressão fornecida por propulsores que não têm uma fase líquida pode alterar de forma relativamente rápida quando o conteúdo do recipiente é expelido. À medida que o espaço superior se torna maior, a pressão dentro do recipiente desce proporcionalmente.

Os propulsores têm pontos de ebulição baixos à temperatura ambiente e são tipicamente estáveis. A densidade e a solubilidade são propriedades físicas importantes a ter em consideração quando se selecciona um agente propulsor.<sup>(33)</sup>

**Tabela 13 - Definição dos tipos de excipientes e os seus exemplos.**<sup>(32)</sup>

Excipiente	Definição	Exemplos
<b>Acidificante</b>	Utilizado em preparações líquidas para proporcionar um meio ácido para a estabilidade do produto	Ácido cítrico Ácido acético Ácido fumárico Ácido clorídrico Ácido nítrico
<b>Alcalinizante</b>	Utilizado em preparações líquidas para proporcionar um meio alcalino para a estabilidade do produto	Solução de amónia Carbonato de amónio Dietanolamina Monoetanolamina Hidróxido de potássio Bicarbonato de sódio Borato de sódio Carbonato de sódio Hidróxido de sódio Trolamina
<b>Absorvente</b>	Utilizado para manter outras moléculas na sua superfície por meios físicos ou químicos (por quimissorção)	Celulose em pó Carvão activado
<b>Propulsor de aerossol</b>	Responsável por desenvolver a pressão dentro de um recipiente de aerossol e expelir o produto	Dióxido de carbono Diclorofluoroetano Diclorotetrafluoroetano

	quando a válvula é aberta	Tricloromonofluorometano
<b>Deslocação de ar</b>	Agente utilizado para deslocar o ar num recipiente hermeticamente selado para melhorar a estabilidade do produto	Nitrogénio Dióxido de carbono
<b>Conservante antifúngico</b>	Utilizado em preparações líquidas e semi-sólidas para prevenir o crescimento de fungos. A Eficácia dos parabenos é geralmente melhorada pela utilização em combinação	Butilparabeno Etilparabeno Metilparabeno Ácido benzoico Propilparabeno Benzoato de sódio Propionato de sódio
<b>Conservante antimicrobiano</b>	Utilizado em preparações líquidas e semi-sólidas para prevenir o crescimento de microorganismos.	Cloreto de benzalcónio
<b>Antioxidante</b>	Utilizado para prevenir a deterioração das preparações por oxidação	Ácido ascórbico Palmitato de ascorbilo Hidroxianisol butilado Hidroxitolueno butilado Ácido hipofosforoso Monotioglicerol Galato de propilo Ascorbato de sódio Bissulfito de sódio Formaldeído de sódio Sulfoxilato Metabissulfito de sódio
<b>Agente tampão</b>	Utilizado para reagir às alterações de pH após a diluição ou a adição de agentes ácidos ou alcalinos	Metafosfato de potássio Fosfato de potássio Acetato de sódio Citrato de sódio
<b>Agente quelante</b>	Substância que forma complexos estáveis solúveis em água (quelatos) com metais; utilizado em algumas preparações líquidas como estabilizadores para complexos de metais pesados que possam provocar a instabilidade da formulação. Neste caso, também são designados de agentes sequestrantes	Ácido edético Edetato dissódico

<b>Corante</b>	Utilizado para dar cor às preparações líquidas e sólidas (por exemplo, em comprimidos e cápsulas)	Caramelo Óxido férrico
<b>Agente clarificante</b>	Utilizado como adjuvante na filtração pelas suas qualidades de adsorvente	Bentonite
<b>Agente emulsificante</b>	Utilizado para promover e manter a dispersão das partículas finamente subdivididas de líquido num veículo que é imiscível. O produto final pode ser uma emulsão líquida ou uma emulsão semi-sólida (por exemplo, um creme)	Acácia Cetomacrogol Álcool cetílico Monoestearato de glicerilo Monoleato de sorbitano Estearato de polioxietileno 50
<b>Agente encapsulante</b>	Utilizado para formar camadas finas para envolver o fármaco, facilitando assim a administração	Gelatina
<b>Aromatizante</b>	Utilizado para conceder um sabor e, frequentemente, um odor agradável para a preparação. Além dos aromatizantes naturais utilizados como exemplo, também são utilizados muitos aromatizantes sintéticos	Óleo de anis Óleo de canela Cacau Mentol Óleo de laranja Óleo de hortelã-pimenta Baunilha
<b>Humectante</b>	Utilizado para evitar a secagem das preparações, especialmente pomadas e cremes	Glicerina Propilenoglicol (PG) Sorbitol
<b>Agente de levigação</b>	Consiste num líquido, que é utilizado como agente, que intervém para reduzir o tamanho das partículas de um pó por moagem, geralmente num almofariz	Óleo mineral Glicerina PG
<b>Base de pomada</b>	Veículo semi-sólido para pomadas medicamentosas	Lanolina Pomada hidrofílica Pomada de PEG Vaselina Vaselina hidrofílica Pomada branca Pomada amarela Pomada de água de rosas

<b>Plasticizante</b>	Agente de revestimento da película que permite tornar o filme mais maleável, aumentar a propagação do revestimento sobre os comprimidos, esferas e grânulos	Ftalato de dietilo Glicerina
<b>Solvente</b>	Utilizado para dissolver outra substância para a preparação de uma solução. As soluções podem ser aquosas ou não (por exemplo, oleaginosa). Os solventes, tais como a água e o álcool (hidroalcoólico) e a água e glicerina, podem ser utilizados quando necessário. Os solventes estéreis são utilizados em certas preparações (por exemplo, injecções)	Álcool Óleo de milho Óleo de algodão Glicerina Álcool isopropílico Óleo mineral Ácido oleico Óleo de amendoim Água destilada Água para injecções Água esterilizada para injecções Água para irrigação
<b>Agente de rigidez</b>	Utilizado para aumentar a espessura ou a dureza de uma preparação, geralmente as pomadas	Álcool cetílico Cera de ésteres cetílicos Cera microcristalina Parafina Álcool estearílico Cera branca Cera amarela
<b>Base de supositórios</b>	Veículos para supositórios	Manteiga de cacau PEGs (misturas) PEG 3350
<b>Surfactante (agente tensioactivo)</b>	Substâncias que absorvem nas superfícies ou interfaces para reduzir a tensão interfacial ou superficial. Podem ser utilizados como agentes molhantes, detergentes ou agentes emulsionantes	Cloreto de benzalcónio Nonoxinol 10 Octoxinol 9 Polissorbato 80 Lauril sulfato de sódio Monopalmitato de sorbitano
<b>Agente de suspensão</b>	Agente de aumento de viscosidade utilizado para reduzir a taxa de sedimentação das partículas de um veículo em que não são solúveis. A suspensão pode ser formulada para administração oral, parentérica, oftálmica, tópica, ou outra via de administração	Agar Bentonite Carbómero (por exemplo, Carbopol) CMC de sódio Hidroxietil celulose Hidroxiopropil celulose Hidroxiopropilmetilcelulose Caulim

		Metilcelulose Tragacanto <i>Veegum</i>
<b>Edulcorante</b>	Utilizado para tornar a preparação mais doce	Aspartame Dextrose Glicerina Manitol Sacarina sódica Sorbitol Sucrose
<b>Antiaderente para comprimidos</b>	Evita que os excipientes e os PAs dos comprimidos adiram aos punções e às matrizes das máquinas de compressão durante a produção	Estearato magnésio
<b>Aglutinante para comprimidos</b>	Substâncias utilizadas para fazer com que haja adesão entre as partículas de pó durante a granulação dos comprimidos	Acácia Ácido algínico CMC de sódio Açúcar compressível Etilcelulose Gelatina Glucose líquida Metilcelulose Povidona Amido pré-gelatinizado
<b>Diluyente para comprimidos e cápsulas</b>	Consiste em material de enchimento inerte utilizado para criar quantidades de volume desejado, propriedades de fluxo e as características de compressão dos comprimidos e cápsulas	Fosfato de cálcio dibásico Caulim Lactose Manitol Celulose microcristalina Celulose em pó Carbonato de cálcio precipitado Sorbitol Amido
<b>Agente de revestimento de comprimidos</b>	Utilizado para revestir o comprimido para protegê-lo contra a decomposição pelo oxigênio atmosférico ou humidade, para proporcionar um padrão de libertação desejado, para mascarar o sabor ou o odor, ou para fins estéticos. O revestimento pode ser açúcar, filme ou uma cobertura espessa	<b>Revestimento de açúcar:</b> Glucose líquida Sacarose  <b>Revestimento em filme:</b> Hidroxietil celulose Hidroxipropil celulose Hidroxipropil metilcelulose Metilcelulose Etilcelulose

	<p>à volta do comprimido. Os comprimidos revestidos com açúcar, geralmente começam a romper-se no estômago. O filme forma uma capa fina em redor dos grânulos ou do comprimido formado. A menos que seja entérico, o filme dissolve-se no estômago. O revestimento entérico passa através do estômago para quebrar-se nos intestinos. Alguns revestimentos insolúveis em água (por exemplo, etilcelulose) são utilizados para retardar a libertação do fármaco no tracto GI</p>	<p><b>Revestimento entérico:</b> Acetato ftalato de celulose Goma-laca (35% em álcool)</p>
<b>Compressão directa de excipientes nos comprimidos</b>	Utilizado em formulações de comprimidos por compressão directa	Fosfato de cálcio dibásico
<b>Agente desagregante em comprimidos</b>	Utilizado em formas sólidas para promover a ruptura da massa em partículas menores, permitindo que sejam mais facilmente dispersas ou dissolvidas	Ácido algínico Polacrilato de potássio Alginato de sódio Amido glicolato de sódio Amido
<b>Agente deslizante para comprimidos</b>	Utilizado em formulações de comprimidos e cápsulas para melhorar as propriedades de fluxo da mistura em pó	Sílica coloidal Amido de milho Talco
<b>Agente lubrificante para comprimidos</b>	Utilizado em formulações de comprimidos para reduzir o atrito durante a compressão	Estearato de cálcio Estearato de magnésio Óleo mineral Ácido esteárico Estearato de zinco
<b>Opacificante de comprimidos ou cápsulas</b>	Utilizado para tornar o revestimento opaco, pode ser utilizado isolado ou em conjunto com um corante	Dióxido de titânio
<b>Agente de polimento para comprimidos</b>	Utilizado para conferir um brilho atractivo aos comprimidos revestidos	Cera de carnaúba Cera branca
<b>Agente de tonicidade</b>	Utilizado para tornar a solução semelhante em características osmótico-dextrose para fluidos	Cloreto de sódio

	<p>fisiológicos, por exemplo, em soluções oftálmicas, parentais e em fluidos de irrigação</p>	
<b>Veículo</b>	<p>Utilizado na formulação de uma variedade de líquidos para administração oral e parentérica. De um modo geral, os líquidos orais são aquosos (por exemplo, xaropes) ou hidroalcoólicos (por exemplo, elixires). As soluções para administração intravenosa são aquosas, enquanto que as injeções intramusculares podem ser aquosas ou oleaginosas</p>	<p><b>Aromatizante/edulcorante:</b></p> <p>Xarope de acácia Xarope aromático Elixir aromático Xarope de cereja Xarope de cacau Xarope de laranja Xarope</p> <p><b>Oleaginoso:</b></p> <p>Óleo de milho Óleo mineral Óleo de amendoim Óleo de sésamo</p> <p><b>Esterilizado:</b></p> <p>Injecção de cloreto de sódio bacteriostático</p>
<b>Agente de aumento da viscosidade</b>	<p>Utilizado para tornar as preparações mais resistentes ao fluxo. Utilizado em suspensões para impedir a sedimentação, em soluções oftálmicas para aumentar o tempo de contacto (por exemplo, metilcelulose), para espessar os cremes, etc.</p>	<p>Ácido algínico Bentonite Carbómero CMC Sódio Metilcelulose Povidona Alginato de sódio Tragacanto</p>
<b>Excipiente</b>	Definição	Exemplos

### Lista de Excipientes E

Os excipientes E são designações por código para substâncias que podem ser usadas como excipientes farmacêuticos ou como aditivos alimentares na UE, seguindo o esquema de numeração do *International Numbering System* (INS) em que a denotação “E” significa “Europa”.<sup>(134, 135)</sup> Estas denominações são comumente encontradas no RCM e no Folheto Informativo (FI) do Medicamento, na “Lista Completa de Excipientes” e no “Conteúdo da Embalagem e Outras Informações”, respectivamente, bem como nos rótulos dos alimentos por toda a UE.<sup>(136, 137)</sup>

A criação de uma única lista unificada foi inicialmente aprovada em 1962 com os corantes. Passados dois anos, em 1964, foram acrescentadas as directrizes para a implementação dos conservantes e, por fim, em 1974 criaram-se as listas para os emulsionantes, estabilizadores, espessantes e gelificantes.<sup>(137)</sup>

**Tabela 14 – Classificação dos excipientes “E” de acordo com os intervalos numéricos.<sup>(48)</sup>**

Designação do Excipiente E	Intervalos	Descrição
<b>Corantes</b> [100 - 199]	100–109	Amarelos
	110–119	Laranjas
	120–129	Vermelhos
	130–139	Azuis e Violetas
	140–149	Verdes
	150–159	Castanhos e Pretos
	160–199	Ouro e Outros
	200–209	Sorbatos
	210–219	Benzoatos
<b>Conservantes</b> [200 – 299]	220–229	Sulfitos
	230–239	Fenóis e Formatos (Metanoatos)
	240–259	Nitratos
	260–269	Acetatos
	270–279	Lactatos
	280–289	Propionatos
	290–299	Outros
	300–305	Ascorbatos (Vitamina C)
	306–309	Tocoferóis (Vitamina E)
<b>Antioxidantes e Reguladores de Acidez</b> [300 – 399]	310–319	Galatos e Eritorbatos
	320–329	Lactatos
	330–339	Citratos e Tartaratos
	340–349	Fosfatos
	350–359	Malatos e Adipatos
	360–369	Succinatos e Fumaratos
	370–399	Outros
	400–409	Alginatos
	410–419	Gomas Naturais
<b>Espessantes, Estabilizadores e Emulsionantes</b> [400-499]	420–429	Outros Agentes Naturais
	430–439	Compostos de Polioxietileno
	440–449	Emulsionantes Naturais
	450–459	Fosfatos
	460–469	Compostos de Celulose
	470–489	Compostos de Ácidos

Reguladores de pH e Agentes Antiaglomerantes [500-599]		Gordos
	490-499	Outros
	500-509	Ácidos e Bases Minerais
	510-519	Cloretos e Sulfatos
	520-529	Sulfatos e Hidróxidos
	530-549	Compostos de Metais Alcalinos
	550-559	Silicatos
	570-579	Estearatos e Gluconatos
	580-599	Outros
	Intensificadores de Sabor [600-699]	620-629
630-639		Inosinatos
640-649		Outros
900-909		Ceras
Vários [900-999]	910-919	Agentes de Revestimento e Brilho Sintéticos
	920-929	Agentes de Aperfeiçoamento
	930-949	Gases de Acondicionamento
	950-969	Edulcorantes
	990-999	Agentes de Espuma
Químicos Adicionais [1100-1599]	1100-1599	Produtos químicos recentes que não se adaptam no sistema de classificação existente

### Lista de Excipientes EINECS

É definido como o número da Comunidade Europeia ou número CE, também designado como número EC, *European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances* (EINECS) e EC#. É um identificador único de sete dígitos que é atribuído a substâncias químicas para fins regulatórios no âmbito da UE por parte das autoridades reguladoras.<sup>(138)</sup>

Os excipientes EINECS podem ser escritos de uma forma geral como NNN-NNN-R,<sup>(139)</sup> onde o R representa um dígito de verificação e o N representa números inteiros. O dígito de verificação é calculado através do método *International Standard Book Number* (ISBN), de acordo com a fórmula seguinte:

$$R = \frac{(N_1 + 2N_2 + 3N_3 + 4N_4 + 5N_5 + 6N_6)}{11}$$

O EINECS, abrange substâncias, excluindo os polímeros, que foram registadas como sendo comercialmente disponíveis na UE a partir de 1 de Janeiro de 1971 a 18 de

Setembro de 1981.<sup>(140)</sup> Estes foram considerados inscritos ao abrigo do artigo 8 da Directiva de Substâncias Perigosas (67/548/CEE) e são considerados substâncias de integração progressiva nos termos do Regulamento *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals* (REACH) pela *European Chemicals Agency* (ECHA).<sup>(138)</sup>

### Lista de Excipientes por Peso Molecular

O peso molecular de um polímero é importante porque determina muitas propriedades físicas, como as temperaturas de transição, que alteram o estado físico da formulação, e as propriedades mecânicas, tais como a rigidez, a resistência, a viscoelasticidade, tenacidade e a viscosidade. Se o peso molecular for demasiado baixo, as temperaturas de transição e as propriedades mecânicas serão geralmente demasiado baixas para o material do polímero, para ter quaisquer aplicações comerciais úteis na IF.<sup>(141)</sup>

Contudo, não são só as propriedades físicas e mecânicas do excipiente que variam consoante o seu peso molecular. Verificou-se que a toxicidade depende em proporção inversa do peso molecular, isto é, quanto menor o peso molecular, maiores serão os efeitos adversos. Este fenómeno depende, pelo menos em parte, da absorção intestinal inferior dos glicóis com peso molecular mais elevado. Para este grupo de compostos, o JECFA estabeleceu uma ADI de 0-10 mg/kg de peso corporal/morte, ou 0,6 g/morte. Assim, o tipo e quantidade de glicóis incluídos nas formulações farmacêuticas devem ser cuidadosamente avaliados.<sup>(1, 65)</sup>

Deste modo, o peso molecular deve ser calculado a partir da tabela de pesos atômicos fornecidos sob as tabelas de referência nas Farmacopeias. Quando o material é um polímero ou uma macromolécula, a gama de pesos moleculares aceitáveis são dados quando necessário e possível.<sup>(142)</sup>

### Principais Distribuidores de Excipientes em Portugal

As actividades de abastecimento, posse, armazenamento ou fornecimento de medicamentos destinados à transformação, revenda ou utilização em serviços médicos, unidades de saúde e farmácias, excluindo o fornecimento ao público, depende sempre de autorização do Infarmed, como já foi referido anteriormente. Em Portugal, a distribuição de excipientes farmacêuticos é feita tanto pela empresa que os fabrica como por outras empresas responsáveis apenas pela distribuição dos materiais do produtor ao utilizador.<sup>(8)</sup>

### 1. Fagron

Os produtos farmacêuticos Fagron são distribuídos em Portugal pela Materfarma. Esta empresa centra-se na optimização e na inovação da composição farmacêutica, tendo por objectivo alargar o âmbito terapêutico, permitindo a assistência farmacêutica à medida das suas necessidades.<sup>(143)</sup>

#### Materfarma - Produtos Farmacêuticos. SA

Morada: Edifício Botânico

Rua do Campo Alegre, 1306, s/ 507

4150-174 Porto

Telefone: +351 226 079 330

Fax: +351 226 079 331

Telemóvel: +351 916 120 889

E-mail: [info@materfarma.pt](mailto:info@materfarma.pt); [science&mer@materfarma.pt](mailto:science&mer@materfarma.pt)

### 2. António M.S. Cruz

A empresa António M. S. Cruz - Material de Laboratório, Lda. distribui marcas de renome tais como Eurotubo®, Fortuna®, Schott®, Selecta®, Merck®, Sigma®, Whatman®, entre outras, dispondo de um leque variado de material de laboratório, equipamentos e reagentes, para investigação e análise.<sup>(144)</sup>

Morada: Rua Irene Lisboa, 15-A (Lote 577)

Apartado 6412

BRANDOA

2650-234 AMADORA

Telefone: 214757539/40

Fax: 214757541

E-mail: [antonio.m.s.cruz@sapo.pt](mailto:antonio.m.s.cruz@sapo.pt)

### 3. Evonik

A Evonik é uma das maiores empresas de especialidades químicas do mundo. Em Portugal, a sucursal, Evonik Degussa International Ag, situa-se na freguesia de Carnide, em Lisboa.<sup>(145)</sup>

Morada: Rua Padre Américo, 14 -B, 1º, Escritório 1  
Lisboa  
1600-548 LISBOA

#### 4. Scharlau

A Scharlau é uma empresa farmacêutica de produção e distribuição de produtos farmacêuticos e está sediada em Espanha.<sup>(146)</sup>

Morada: Gato Pérez 33, Pol. Ind. Mas d'en Cisa, 08181 Sentmenat, Barcelona España  
Telefone: (+34) 93 715 1939  
Fax: (+34) 93 715 2765  
E-mail: [scharlab@scharlab.com](mailto:scharlab@scharlab.com)

Os distribuidores deste fabricante em Portugal são:

##### Fisher Scientific Portugal

Morada: Pedro Álvares Cabral 24, 3ºD Edifício Euro, Infantado, 2670-391 Loures  
Portugal  
Telefone: (+351) 21 425 3350  
Fax: (+351) 21 425 3351  
E-mail: [pt.fisher@thermofisher.com](mailto:pt.fisher@thermofisher.com)

##### Normax

Morada: Santa Isabel 17, 2430-475 Marinha Grande, Portugal  
Telefone: (+351) 244 572 064  
Fax: (+351) 213 516 246  
E-mail: [normax@normax.pt](mailto:normax@normax.pt)

#### 5. VWR Chemicals

A VWR Chemicals actua através da distribuição de uma gama diversificada de produtos à maioria das principais empresas farmacêuticas e biotecnológicas internacionais, assim como a instituições de ensino, organismos públicos e ao sector industrial e da saúde. Em Portugal tudo começou com a Merck KGaA, empresa do sector químico farmacêutico que em 1934 se estabeleceu em Portugal sob a designação Merck Portuguesa.<sup>(147)</sup>

Morada: Edifício Neopark,

Av. Tomás Ribeiro, nº43 3-D 2790-221 Carnaxide

#### 6. V Reis

A V Reis começou pelo comércio de produtos químicos, tendo posteriormente alargado a sua actividade ao material de vidro, equipamentos e outros consumíveis para a área laboratorial.<sup>(148)</sup>

Morada: V.Reis, Lda

Avenida Dom Carlos I, 35 - 1º Dtº

1200-646 Lisboa

Telefone: (+351) 213 977 444

Fax: (+351) 213 977 689

E-mail: [vreis.infor@vreis.pt](mailto:vreis.infor@vreis.pt)

#### 7. Sigma Aldrich

A Sigma Aldrich constitui uma das mais importantes distribuidoras de excipientes farmacêuticos em Portugal. As marcas Fluka e Riedel-de Haën são também distribuídas através da rede de distribuição da Sigma-Aldrich.<sup>(149)</sup>

Morada: Apto. 131 2710-901 Sintra, Portugal

Telefone: (+351) 21 924 2555

Fax: (+351) 21 924 2610

E-mail: [servicioclientes@sial.com](mailto:servicioclientes@sial.com)

#### 8. Reagente 5

A empresa Reagente 5 abrange diversas áreas, tais como a saúde, investigação, ambiente, IF, biotecnologia, microbiologia e o controlo de Qualidade.<sup>(150)</sup>

Morada: Rua Damião de Góis, nº358

AP 4710

4050-223 Porto

Telefone: 226 198 090

Fax: 226 198 099

E-mail: [info@reagente5.pt](mailto:info@reagente5.pt)

### 9. Dias de Sousa

Dias de Sousa constitui hoje em dia um dos mais importantes grupos portugueses na área da instrumentação analítica e científica, equipamento geral para laboratório, ambiente e serviços analíticos.<sup>(151)</sup>

Morada: Rua dos Jasmins, Nº 541, Parque Industrial do Batel

2890-189 Alcochete

Telefone: (+351) 21 953 31 20

E-mail: [ds@dias-de-sousa.pt](mailto:ds@dias-de-sousa.pt)

### Anexo 3 – Métodos biológicos de análise: testes para endotoxinas bacterianas

O teste da endotoxina bacteriana, conhecido como *Bacterial Endotoxins Test* (BET) é um teste que permite detectar ou quantificar endotoxinas de bactérias gram-negativas, utilizando um lisado de amebócito do caranguejo-ferradura (*Limulus polyphemus* ou *Tachypleus tridentatus*). Existem três métodos para este teste:

- Método A: técnica de gelificação, que se baseia na formação de gel;
- Método B: teste turbidimétrico, com base no desenvolvimento de turbidez após a clivagem de um substrato endógeno;
- Método C: técnica cromogénica, com base no desenvolvimento de cor após a clivagem de um complexo péptido-cromogénio sintético.

A menos que seja indicado de outra forma numa monografia individual deve-se prosseguir pelo Método A. O ensaio é efectuado de uma maneira que evita a contaminação com endotoxinas.

#### Aparelhos

Remover todos os pirogénios do material de vidro e de outros materiais estáveis ao calor num forno de ar quente, com um processo validado. O tempo e temperatura mínimo utilizado é de 30 minutos a 250°C. Se forem utilizados aparelhos de plástico como microplacas e pontas de pipetas para pipetas automáticas, devem ser utilizados aparelhos que mostrem ser livres de endotoxinas detectáveis e que não interfiram no teste.

#### Reagentes e soluções

**Lisado de amebócito:** um produto liofilizado obtido a partir do lisado de amebócito a partir do caranguejo-ferradura (*Limulus polyphemus* ou *Tachypleus tridentatus*).

**Solução de lisado:** dissolve-se o lisado de amebócitos de BET em água ou num tampão recomendado pelo fabricante, por meio de agitação suave. Armazena-se o lisado reconstituído, refrigerado ou congelado, de acordo com as especificações do fabricante.

**Água para teste de endotoxina bacteriana:** Água para injeção ou água produzida por outros procedimentos que mostram que não houve reacção com o lisado utilizado, no limite de detecção do reagente.

### Endotoxina padrão para preparação da solução

A endotoxina padrão da solução é preparada a partir da Norma Internacional da WHO para endotoxinas ou com um padrão de referência para endotoxinas que foi calibrado contra o padrão da Norma Internacional da WHO para endotoxinas. Devem ser seguidas as especificações no folheto informativo e no rótulo para a preparação e armazenamento da endotoxina padrão da solução. A endotoxina é expressa em Unidades Internacionais (UI) de endotoxina.

### Preparação da solução-padrão de endotoxina

Depois de se misturar a solução-padrão de endotoxina vigorosamente, devem ser preparadas diluições em série apropriadas da solução de endotoxina padrão, pelo método de água BET. As diluições devem ser utilizadas tão rapidamente quanto possível para evitar perda de actividade por adsorção.

### Preparação de soluções-amostra

Preparar soluções-amostra através da dissolução ou diluição do fármaco ou da preparação acabada utilizando água BET. Algumas substâncias ou preparações podem ser mais apropriadamente dissolvidas ou diluídas noutras soluções aquosas. Se necessário, deve-se ajustar o pH da solução a analisar (ou diluição) para que o pH da mistura de solução e a solução-amostra do lisado caia dentro da gama de pH especificado pelo fabricante do lisado, que é geralmente 6,0 a 8,0. O pH pode ser ajustado pela utilização de ácido, base ou tampão adequado, tal como recomendado pelo fabricante do lisado. Os ácidos e bases podem ser preparados a partir de concentrados ou sólidos com água BET em recipientes livres de endotoxinas detectáveis. Os tampões devem ser validados para serem livres de endotoxinas detectáveis e factores interferentes.

### Determinação da Máxima Diluição Válida (MDV)

A MDV é a diluição máxima admissível de uma amostra na qual o limite de endotoxina pode ser determinado. Determinar o MDV a partir da seguinte equação:

$$MDV = \frac{\text{Limite de endotoxina} \times \text{Concentração da solução amostra}}{\lambda}$$

$\lambda$ : sensibilidade do lisado marcado na técnica de gelificação (UI/mL) ou a concentrações mais baixas utilizadas na curva padrão para as técnicas turbidimétricas ou cromogénicos.

#### Limite de endotoxina

O limite de endotoxina para preparações parentéricas, definido na base da dose, é igual a  $K/M$ , em que  $K$  é uma dose limiar pirogénica de endotoxina por kg de peso corporal e  $M$  é igual à dose máxima recomendada de bólus de Medicamento por kg de peso corporal. Quando o produto é para ser injectado em intervalos frequentes ou infundido continuamente,  $M$  é a dose máxima total administrada num único período de uma hora.

Nota: O limite de endotoxina depende do produto e a sua via de administração e está indicado na monografia individual. Os valores sugeridos para  $K$  são:

- Via intravenosa:  $K = 5$  UI de endotoxina por kg de peso corporal;
- Via intravenosa para radiofármacos:  $K = 2,5$  UI de endotoxina por kg de peso corporal;
- Via intratecal:  $K = 0,2$  UI de endotoxina por kg de peso corporal.

Para outras vias de administração para o critério de aceitação de endotoxinas bacterianas é geralmente determinado com base em resultados obtidos durante o desenvolvimento da preparação.

O limite de endotoxina para preparações parentéricas é especificado em unidades tais como UI/mL, UI/mg, UI/unidade de actividade biológica, entre outros, na monografia individual.

#### Concentração da solução-amostra:

- mg/mL no caso do limite especificado de endotoxina em peso (UI/mg);
- Unidades/mL no caso do limite especificado de endotoxina por unidade de actividade biológica (UI/unidade);
- mL/mL de endotoxina, quando o limite é especificado em volume (UI/mL).

#### Método A: Técnica de Gelificação

A técnica de gelificação permite detectar ou quantificar endotoxinas com base na coagulação da solução de lisado na presença de endotoxina. A concentração mínima de endotoxina necessária para fazer com que o lisado coagule em condições normais, é a sensibilidade marcada da solução de lisado. Para garantir tanto a precisão como a

validade do teste, devem-se realizar os testes de preparação para confirmar a sensibilidade.

## Testes de Preparação

### Teste para confirmação da sensibilidade do lisado marcado

Confirmar em quatro repetições de sensibilidade marcada,  $\lambda$ , expressa em UI/mL de lisado antes da utilização no teste. O teste para a confirmação da sensibilidade do lisado é para ser realizado quando um novo lote de lisado é utilizado ou quando houver alguma mudança nas condições de ensaio, que podem afectar os resultados do teste.

**Método:** Preparar soluções-padrão com pelo menos quatro concentrações equivalentes a  $2\lambda$ ,  $\lambda$ ,  $0.5\lambda$  e  $0.25\lambda$  por diluição da solução-mãe de endotoxina com água BET.

Misturar um volume da solução de lisado com um volume igual a uma das soluções-padrão (tais como alíquotas de 0,1 mL em cada tubo). Quando os frascos de teste individuais ou ampolas, contendo lisado liofilizado são utilizados, devem-se adicionar soluções-padrão directamente para o frasco ou ampola. Incubar a mistura de reacção durante um período constante de acordo com as instruções do fabricante do lisado (normalmente a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  durante  $60 \pm 2$  minutos), evitando-se a vibração. Testar a integridade do gel para os testes realizados em tubos: retirar cada tubo, por sua vez, directamente da incubadora e invertê-lo por meio de aproximadamente 180 graus num movimento suave. Se tiver formado um gel firme que continua em vigor após a inversão, o resultado deve ser anotado como positivo. Um resultado é negativo se não for formado um gel intacto.

O teste é considerado válido quando a concentração mais baixa das soluções-padrão mostra um resultado negativo em todos os testes de reprodutibilidade.

O *end point* é a concentração mais baixa da série de concentrações decrescentes de endotoxina padrão que coagula o lisado. Deve-se determinar a média geométrica da concentração do *end point* através do cálculo da média dos logaritmos das concentrações de *end point* das quatro séries de diluição, tomar o antilogaritmo deste valor, como indicado na seguinte fórmula:

$$\text{Média geométrica da concentração do ponto final} = \text{antilog} \frac{\sum e}{f}$$

$\sum e$  = soma das concentrações de log de *end point* da série de diluição utilizada

$f$  = número de repetições de tubos de ensaio

A média geométrica da concentração do *end point* é a sensibilidade medida do lisado (UI/mL). Se não for inferior a  $0,5\lambda$  e não for superior a  $2\lambda$ , a sensibilidade marcada é confirmada e é utilizada em testes realizados com este lisado.

#### Teste para os factores que interferem

Preparar as soluções (A a D) na Tabela 15 e executar o teste de inibição sobre as soluções-amostra com uma diluição, a menos que o MDV não contenha quaisquer endotoxinas detectáveis, actuando como descrito acima no teste para confirmação da sensibilidade do lisado marcado. As médias geométricas das concentrações do *end point* das soluções B e C são determinadas utilizando a fórmula acima descrita no teste para confirmação da sensibilidade do lisado marcado.

O teste para os factores que interferem deve ser repetido quando qualquer condição de mudanças que é susceptível de influenciar o resultado do teste.<sup>(152)</sup>

**Tabela 15 - Preparação das soluções A a D, para o teste dos factores que interferem.**<sup>(152)</sup>

Solução	Concentração de endotoxina/Solução à qual se adiciona a endotoxina	Diluyente	Factor de diluição	Concentração de endotoxina	Número de repetições
<b>A</b>	Nenhuma/Solução-amostra	-	-	-	4
<b>B</b>	2 $\lambda$ /Solução-amostra	Solução-amostra	1	2 $\lambda$	4
			2	1 $\lambda$	4
			4	0,5 $\lambda$	4
<b>C</b>	2 $\lambda$ /Água BET	Água BET	8	0,25 $\lambda$	4
			1	2 $\lambda$	2
			2	1 $\lambda$	2
			4	0,5 $\lambda$	2
<b>D</b>	Nenhuma/Água BET	-	8	0,25 $\lambda$	2
			-	-	2

Nota:

- Solução A: uma solução-amostra de preparação em teste que está livre de endotoxinas detectáveis;
- Solução B: teste de interferência;
- Solução C: controlo de sensibilidade do lisado marcado;
- Solução D: controlo negativo da água BET.

O teste é considerado válido quando todas as repetições das soluções A e D mostram qualquer reacção e se o resultado da solução C confirmar a sensibilidade marcada. Se a sensibilidade do lisado determinada na presença da solução B não for inferior a  $0,5\lambda$  e for superior a  $2\lambda$ , a solução-amostra não contém factores que interfiram nas condições experimentais utilizadas. Caso contrário, a solução-amostra a ser analisada interfere com o teste.

Se a preparação em teste não está em conformidade com o teste numa diluição menor que o MDV, deve-se repetir o teste utilizando uma diluição maior, não ultrapassando o MDV. A utilização de um lisado mais sensível permite uma maior diluição da preparação a ser examinada, o que pode contribuir para a eliminação de interferências. As interferências podem ser superadas por meio de um tratamento adequado, tais como a filtração, a neutralização, o tratamento por diálise ou calor. Para estabelecer que o tratamento escolhido elimina eficazmente a interferência sem perda de endotoxinas, deve-se realizar o ensaio descrito acima utilizando a preparação a ser examinada, ao qual foi adicionada a endotoxina padrão e que foi, em seguida, submetido ao tratamento escolhido.

### Ensaio Limite

**Procedimento:** Preparar a soluções A, B, C e D de acordo com a Tabela 16 e realizar o ensaio em estas soluções seguindo o procedimento em teste para a confirmação da sensibilidade do lisado marcado sob o teste de preparação.

Tabela 16 – Procedimento do ensaio limite<sup>(152)</sup>

Solução	Concentração de endotoxina/Solução à qual se adiciona a endotoxina	Número de repetições
A	Nenhuma/Solução-amostra diluída	2
B	$2\lambda$ Solução-amostra diluída	2
C	$2\lambda$ Água BET	2
D	Nenhuma/Água BET	2

Nota: Preparar a solução A e o controlo positivo do produto da solução B utilizando uma diluição que não seja superior ao MDV, bem como tratamentos para o teste dos factores que interferem nos testes de preparação. As soluções de controlo positivo B e C contêm a preparação padrão de endotoxina a uma concentração correspondente a duas vezes a sensibilidade do lisado marcado. A solução de controlo negativo D consiste em água BET.

**Interpretação:**

- O teste é considerado válido quando ambas as repetições da solução B e C são positivas e as da solução D são negativas;
- Quando um resultado é negativo para ambas as repetições da solução A, a preparação a ser testada está em conformidade com o teste;
- Quando um resultado é positivo tanto para as repetições da solução A, a preparação a ser testada não está em conformidade com o teste;
- Quando temos um resultado positivo para uma repetição da solução A e um resultado negativo para outra repetição, devemos repetir o teste. No teste repete-se a preparação em teste que está em conformidade com o teste, no caso de um resultado negativo em ambas as repetições da solução A. A preparação não está de acordo com o teste se for encontrado um resultado positivo por uma ou ambas as repetições da solução A. No entanto, se a preparação não está em conformidade com o teste a uma diluição menor que o MDV, o teste pode ser repetido com uma maior diluição, não ultrapassando o MDV.

**Teste quantitativo**

**Procedimento:** O ensaio quantifica endotoxinas bacterianas em soluções-amostra por titulação para um *end point*. Devem-se preparar as soluções A, B, C e D como demonstrado na Tabela 17, e testá-las de acordo com o procedimento do teste de confirmação da sensibilidade do lisado marcado no teste de preparação.

**Tabela 17 - Procedimento do teste quantitativo.**

Solução	Concentração de endotoxina/Solução à qual se adiciona a endotoxina	Diluyente	Factor de diluição	Concentração de endotoxina	Número de repetições
A	Nenhuma/Solução-amostra	Água BET	1	-	2
			2	-	2
			4	-	2
			8	-	2
B	2λ/Solução-amostra		1	2λ	2
C	2λ/Água BET	Água BET	1	2λ	2
			2	1λ	2
			4	0,5λ	2
			8	0,25λ	2
D	Nenhuma/Água BET	-	-	-	2

Nota:

- Solução A: solução-amostra em teste com a diluição, sem exceder a MDV, com a qual o teste dos factores interferentes foi realizado. A consequente diluição da solução-amostra não deve exceder a MDV. Deve-se utilizar água BET para fazer uma série de diluições de quatro tubos, contendo a solução-amostra em teste em concentrações de 1, 1/2, 1/4 e 1/8 em relação à concentração utilizada no teste dos factores interferentes. Podem ser realizadas outras diluições até a MDV conforme apropriado;

- Solução B: solução A contendo endotoxina padrão a uma concentração de  $2\lambda$  (controlo positivo do produto);

- Solução C: uma série de diluições de quatro tubos de água BET contendo o padrão de endotoxina, a uma concentração de  $2\lambda$ ,  $\lambda$ ,  $0,5\lambda$  e  $0,25\lambda$ , respectivamente;

- Solução D: água BET (controlo negativo).

**Cálculo e interpretação:** O teste é considerado válido quando são cumpridas as três condições seguintes:

- Ambas as repetições da solução de controlo negativo D são negativas;
- Ambas as repetições do controlo positivo do produto da solução B são positivas;
- A concentração média geométrica do *end point* da solução C é na gama dos 0,5 a  $2\lambda$ .

Para determinar a concentração de endotoxina na solução A, deve-se calcular a concentração do *end point* para cada repetição pela multiplicação de cada factor de diluição do *end point* por  $\lambda$ .

A concentração de endotoxinas na solução-amostra é a concentração do *end point* das repetições. Se o ensaio for realizado com uma solução-amostra diluída, deve-se calcular a concentração de endotoxinas na solução-amostra original multiplicando pelo factor de diluição.

Se nenhuma das diluições da solução-amostra for positiva num ensaio válido, deve-se descrever a concentração de endotoxinas como inferior a  $\lambda$  (se a amostra diluída for testada, o relatório deve descrever a concentração como menor do que o factor de diluição da amostra multiplicada por  $\lambda$ ). Se todas as diluições forem positivas, a concentração de endotoxinas é descrita como sendo igual ou superior do que o maior factor de diluição multiplicado por  $\lambda$  (por exemplo, o factor de diluição inicial multiplicado por 8 e por  $\lambda$  na Tabela 17).

A preparação em teste atende aos requisitos do teste se a concentração de endotoxina em ambas as repetições for inferior à especificada na monografia individual.

## Técnicas Fotométricas Quantitativas

### Método B: Técnica Turbidimétrica

Esta técnica é a medição fotométrica do aumento da turbidez do reagente. Na base do princípio do ensaio particular utilizado, esta técnica pode ser classificada como um ensaio de *end point*-turbidimétrico ou um ensaio cinético-turbidimétrico.

O ensaio de *end point*-turbidimétrico baseia-se na relação quantitativa entre a concentração de endotoxinas e a turbidez (absorvância ou transmissão) da mistura de reacção no final de um período de incubação. Por sua vez, o ensaio cinético-turbidimétrico é um método para medir tanto o tempo (tempo de latência) necessário para se atingir uma absorvância pré-determinada ou a transmissão da mistura de reacção ou a taxa de desenvolvimento da turbidez. O ensaio é realizado à temperatura de incubação recomendada pelo fabricante do lisado, que geralmente é de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

### Método C: Técnica Cromogénica

Esta técnica consiste num ensaio para medir o cromóforo libertado a partir de um péptido cromogénico adequado pela reacção de endotoxinas com o lisado. Na base do princípio do ensaio particular utilizado, esta técnica pode ser classificada como um ensaio de *end point*-cromogénico ou um ensaio cinético-cromogénico.

O ensaio de *end point*-cromogénico é baseado na relação quantitativa entre a concentração de endotoxinas e a libertação do cromóforo no final de um período de incubação. Por outro lado, o ensaio cinético-cromogénico é um método para medir tanto o tempo (tempo de latência) necessário para se atingir uma absorvância pré-determinada da mistura de reacção, bem como a taxa de desenvolvimento de cor. O ensaio é realizado à temperatura de incubação recomendada pelo fabricante do lisado, que geralmente é de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

## Testes de Preparação

Para garantir a precisão ou a validade das técnicas turbidimétricas e cromogénicas, são realizados os testes de preparação para mostrar que os critérios para a curva padrão são válidos e que a solução-amostra não interfere com o teste. É necessária a

validação para o método de ensaio quando as condições variam e são susceptíveis de influenciar o resultado do teste.

**Garantia de critérios para a curva padrão:** O teste deve ser realizado para cada lote do lisado. Utilizando a solução-padrão de endotoxina, preparam-se pelo menos três concentrações de endotoxina dentro do intervalo indicado pelo fabricante do lisado para gerar a curva padrão. Deve-se realizar o ensaio utilizando pelo menos três repetições de cada concentração de endotoxina padrão de acordo com as instruções do fabricante do lisado (proporções em volume, tempo de incubação, temperatura, pH, etc.).

Se o intervalo desejado for maior do que dois logaritmos nos métodos cinéticos, devem ser incluídos padrões adicionais no suporte de registo para cada aumento da gama da curva padrão. O valor absoluto do coeficiente de correlação,  $|r|$ , deve ser maior ou igual a 0,980, para a gama de concentrações de endotoxina configurada.

#### Teste para os factores que interferem

Seleccionar uma concentração de endotoxinas no meio ou perto do meio da curva padrão de endotoxina. Preparar as soluções A, B, C e D apresentadas na Tabela 18. Efectuar o teste às soluções A a D em duplicado no mínimo de acordo com as instruções aplicadas para o lisado, por exemplo, sobre o volume de solução-amostra e solução de lisado, razão em volume de solução-amostra/solução de lisado, tempo de incubação, etc.

**Tabela 18 - Procedimento do teste para os factores que interferem.**

Solução	Concentração de endotoxina	Solução à qual se adiciona a endotoxina	Número de repetições
A	Nenhuma	Solução-amostra	$\geq 2$
B	Concentração média da curva padrão	Solução-amostra	$\geq 2$
C	Pelo menos 3 concentrações (a concentração mais baixa é $\lambda$ )	Água BET	Cada uma $\geq 2$
D	Nenhuma	Água BET	$\geq 2$

Nota:

- Solução A: a solução-amostra pode ser diluída para não exceder o MDV;
- Solução B: a preparação em teste para a mesma diluição de solução A, contendo endotoxina adicionada a uma concentração igual ou próxima do meio da curva padrão;

- Solução C: a endotoxina padrão nas concentrações utilizadas na validação do método descrito na garantia de critérios para a curva padrão em fase de testes de preparação (controles positivos);

- Solução D: água BET (controlo negativo).

O teste é considerado válido quando estiverem reunidas as seguintes condições:

- O valor absoluto do coeficiente de correlação da curva padrão gerada utilizando a solução C é superior ou igual a 0,980;
- O resultado com a solução D não deve exceder o limite do valor em branco exigido na descrição do lisado utilizado ou ser inferior ao limite de detecção de endotoxinas do lisado utilizado.

Calcular a média da recuperação de endotoxina adicionada subtraindo a concentração de endotoxinas significativas na solução, se houver (solução A, Tabela 18), desde que contenha a endotoxina adicionada (solução B, Tabela 18).

De modo a ser considerado livre de factores que interferem com o ensaio de acordo com as condições do teste, a concentração de endotoxina medida adicionada à solução-amostra deve situar-se dentro de 50 a 200% da concentração de endotoxina conhecida adicionada após a subtracção de qualquer endotoxina detectada na solução sem endotoxina adicionada.

Quando a recuperação de endotoxina está fora do intervalo especificado a solução-amostra em teste é considerada tendo em conta os factores que interferem. Em seguida, deve-se repetir o teste utilizando uma diluição maior, sem ultrapassar o MDV. Além disso, a interferência da solução-amostra ou da solução diluída que não excede o MDV pode ser eliminada através de um tratamento validado adequado, tal como a filtração, neutralização, tratamento por diálise ou por calor. Para estabelecer que o tratamento escolhido elimina eficazmente a interferência sem que haja perda de endotoxinas, deve-se realizar o ensaio descrito acima utilizando a preparação a ser examinada, ao qual foi adicionada endotoxina padrão e que foi, em seguida, submetida ao tratamento escolhido.

### Teste

**Procedimento:** Seguir o procedimento descrito no teste para os factores que interferem nos testes de preparação.

**Cálculo:** Calcular a concentração de endotoxina de cada uma das repetições da solução de ensaio sa solução A utilizando a curva padrão determinada pela solução C de controlo positivo. O teste é considerado válido quando forem cumpridos os três requisitos seguintes:

- Os resultados da solução C do controlo positivo cumprem os requisitos para validação definidos na garantia de critérios para a curva padrão em fase de testes de preparação;
- A recuperação de endotoxina, calculada a partir da concentração encontrada na solução B, após subtracção da concentração de endotoxina encontrada na solução A, está dentro do intervalo de 50-200%;
- O resultado da solução de controlo negativo D não excede o limite do valor em branco exigido na descrição do lisado utilizado ou é inferior ao limite de detecção de endotoxinas do lisado utilizado.

**Interpretação:** Em ensaios fotométricos a preparação em teste está em conformidade com o teste se a concentração média de endotoxina das repetições da solução A e, após correcção da diluição e concentração, é menor do que o limite de endotoxina do produto.<sup>(152)</sup>

## Anexo 4 – Métodos biológicos de análise: teste para pirogénios

O ensaio pirogénico é concebido para limitar o risco de uma reacção febril após a administração parentérica de fármacos. Destina-se a ser usado para produtos líquidos que podem ser tolerados pelo teste do coelho numa dose de 10 mL por kg, injectados por via intravenosa, geralmente dentro de um período não superior a 4 minutos. Para produtos que exigem preparação preliminar ou estão sujeitos a condições especiais de administração, devem ser seguidas as instruções adicionais dadas pela monografia.

### Teste em animais

Utilizar coelhos adultos saudáveis, de preferência da mesma raça. Separar os animais individualmente numa área de temperatura uniforme ( $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), possivelmente com humidade uniforme e livre de perturbações susceptíveis de excitá-los. São dadas água e alimentos aos animais, comumente usados para animais de laboratório.

Não se devem utilizar animais para testes de pirogénios com mais frequência do que uma vez a cada 48 horas. Após um ensaio pirogénico no decurso da qual a temperatura do coelho aumenta em  $0,5^{\circ}\text{C}$  ou mais, ou depois de ter sido dada uma substância suspeita de ser pirogénica a testar a um coelho, devem passar pelo menos 2 semanas antes de o animal ser utilizado novamente.

### O registo da temperatura

Utilizar um termómetro graduado preciso ( $0,1^{\circ}\text{C}$ ), testado para determinar o tempo necessário para atingir o máximo de leitura, ou qualquer outro dispositivo de gravação de temperatura e sensibilidade igual. Inserir o dispositivo de detecção de temperatura no recto do animal de ensaio a uma profundidade de cerca de 6 cm. Se o dispositivo de detecção de temperatura for para permanecer inserido durante todo o período de detecção, restringir o coelho com um material no pescoço levemente ajustado que permita que este mantenha uma postura natural de repouso. Quando o termómetro é utilizado, devemos permitir que fique tempo suficiente até atingir a temperatura máxima, conforme determinado anteriormente, antes de se anotar a leitura.

**Procedimento:** Realizar o teste na área onde os animais são alojados ou em condições ambientais semelhantes. Durante 2 horas antes do ensaio e durante o ensaio, devem ser retidos todos os alimentos dos animais a serem utilizados. O acesso à água pode ser permitido. Os animais devem ser colocados sob as condições do teste pelo menos 1 hora antes da injeção.

Antes do ensaio, 40 minutos antes da injeção do material de teste, deve ser determinada a temperatura de cada animal, tendo duas medições um intervalo de 30 minutos. A média das duas temperaturas serve como "temperatura de controlo" do animal. A temperatura de controlo registada para cada coelho constitui a temperatura a partir da qual qualquer aumento posterior a seguir à injeção do material é calculada. Em qualquer ensaio, devem ser utilizados somente os animais em que as temperaturas de controlo não têm um desvio maior do que  $1,0^{\circ}\text{C}$  entre si. Os animais para os quais as duas temperaturas utilizadas para determinar a temperatura de controlo tiverem um desvio maior do que  $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$  a partir da média, não devem ser utilizados para o ensaio, nem deve ser utilizado qualquer animal com um controlo de temperatura abaixo de  $38,0^{\circ}\text{C}$  ou acima de  $39,8^{\circ}\text{C}$ .

Tornar as seringas, agulhas, e copos de precisão livre de pirogénios por aquecimento a  $250^{\circ}\text{C}$  durante pelo menos 30 minutos ou por qualquer outro método adequado. Aquecer a solução a ser testada a aproximadamente  $38^{\circ}\text{C}$ .

Injectar numa veia marginal da orelha de cada um dos três coelhos 10 mL da solução por kg de peso corporal ou a quantidade especificada na monografia. A injeção deve durar não mais do que 4 minutos, salvo disposição em contrário na monografia. Quando a injeção for completada, registar a temperatura do animal durante um período de 3 horas, tendo as medições continuamente ou a cada 30 minutos. A temperatura máxima registada para cada coelho é considerada a sua resposta; se as leituras de temperatura tomadas após a injeção são todas abaixo da temperatura de controlo, a resposta é tratada como um aumento de temperatura de zero.

Se nenhum coelho mostra um aumento individual na temperatura de  $0,6^{\circ}\text{C}$  ou mais, acima da sua respectiva temperatura de controlo, e se a soma das três elevações de temperatura não exceder  $1,4^{\circ}\text{C}$ , o material ensaiado satisfaz os requisitos para a ausência de pirogénios. Se um ou dois coelhos mostrar um aumento de temperatura de  $0,6^{\circ}\text{C}$  ou mais, ou se a soma dos aumentos da temperatura for superior a  $1,4^{\circ}\text{C}$ , devemos continuar o teste utilizando 5 outros coelhos. Se não mais do que três dos oito coelhos mostram elevações individuais de temperatura de  $0,6^{\circ}\text{C}$  ou mais e, se a soma das oito subidas de temperatura não exceder os  $3,7^{\circ}\text{C}$ , o material ensaiado satisfaz os requisitos para a ausência de pirogénios.<sup>(153)</sup>

## Anexo 5 – ICH Q3B(R2) *Impurities in New Drug Products*

A directriz ICH Q3B(R2) *Impurities in new Drug Products* aborda apenas as impurezas em novos medicamentos classificadas como produtos de degradação, podendo ser do PA ou da reacção do fármaco com um excipiente e/ou com o sistema de fecho do recipiente primário.<sup>(154)</sup>

### Fundamentação para reportar e controlar os Produtos de Degradação

O requerente deverá resumir os produtos de degradação observados durante a produção e/ou estudos de estabilidade do novo Medicamento. Este resumo deve ser realizado com base numa avaliação científica sólida das potenciais vias de degradação do novo Medicamento e das impurezas resultantes da interacção com excipientes e/ou o sistema de fecho do recipiente. Além disso, o requerente deve resumir quaisquer estudos laboratoriais realizados para detectar produtos de degradação no novo Medicamento. Este resumo deve incluir também os resultados dos testes dos lotes fabricados durante o processo de desenvolvimento e os lotes representativos do processo comercial proposto. Deve ser fornecida uma análise racional para a exclusão das referidas impurezas que não são produtos de degradação (por exemplo, impurezas de processo a partir da substância do fármaco e impurezas resultantes dos excipientes). Os perfis de impurezas dos lotes representativos do processo comercial proposto devem ser comparados com os perfis de lotes utilizados em desenvolvimento e quaisquer diferenças discutidas.

### Procedimentos Analíticos

O pedido de registo deve incluir elementos de demonstração de que os procedimentos analíticos foram comprovados e documentados e são adequados para a detecção e quantificação dos produtos de degradação. Em particular, os procedimentos analíticos devem ser validados para demonstrar a especificidade para os produtos de degradação especificados e não especificados. Se for adequado, esta validação deve incluir amostras armazenadas sob condições de stress relevantes como luz, calor, humidade, hidrólise ácido/base e oxidação. Quando um procedimento analítico revela a presença de outros picos para além daqueles dos produtos de degradação (por exemplo, do fármaco, das impurezas resultantes da síntese do PA, excipientes e impurezas resultantes dos excipientes), estes picos devem ser etiquetados com os cromatogramas e a sua origem deve ser discutida na documentação de validação.

O limite de quantificação para o procedimento analítico não deve ser superior ao limite de comunicação. Os níveis de degradação do produto podem ser medidos por uma variedade de técnicas, incluindo as que comparam respostas analíticas de um produto de degradação com a de um padrão de referência adequada ou com a resposta da própria nova substância medicamentosa. Os padrões de referência utilizados nos procedimentos analíticos para o controlo dos produtos de degradação devem ser avaliados e caracterizados de acordo com os usos pretendidos. A substância de fármaco pode ser utilizada para estimar os níveis dos produtos de degradação. Os critérios de admissão e os procedimentos analíticos utilizados para estimar os produtos de degradação identificados ou não identificados, são muitas vezes baseados em pressupostos de análise (por exemplo, resposta do detector equivalente). Estes pressupostos devem ser discutidas no pedido de registo. Também devem ser discutidas as diferenças entre os procedimentos analíticos utilizados durante o desenvolvimento e as propostas para o produto comercial.

#### Reportar o Conteúdo dos Produtos de Degradação nos Lotes

Os resultados analíticos devem ser fornecidos no pedido de registo para todos os lotes relevantes do novo Medicamento utilizado para clínica, Segurança e testes de estabilidade, bem como os lotes que são representativos do processo comercial proposto. Os resultados quantitativos devem ser apresentados numericamente, e não em termos gerais como "concorda", "confere o limite", etc. Qualquer produto de degradação num nível maior que (>), o limite de referência (ver Anotação 1), e os produtos de degradação totais observados nos lotes relevantes do novo Medicamento, devem ser comunicados com os procedimentos analíticos indicados. Abaixo de 1,0%, os resultados devem ser comunicados ao número de casas decimais (por exemplo, 0,06%) no limite de comunicação aplicável; e acima de 1,0%, os resultados devem ser comunicados com uma casa decimal (por exemplo, 1,3%). Os resultados devem ser arredondados utilizando regras convencionais. Os produtos de degradação devem ser designados pelo número de código ou por um descritor adequado, por exemplo, o tempo de retenção. Se o limite de comunicação mais elevado for proposto, deve ser plenamente justificado. Para todos os produtos de degradação num nível maior que (>), devem ser somados os limites de comunicação e relatados como produtos de degradação total.

Os cromatogramas com picos marcados (ou dados equivalentes, se forem utilizados outros procedimentos analíticos) dos lotes representativos devem ser fornecidos, incluindo cromatogramas de estudos de validação do processo de análise e de

estudos de estabilidade acelerada de longo prazo. O candidato deve assegurar que os perfis completos dos produtos de degradação (por exemplo, cromatogramas) de lotes individuais estão disponíveis, caso seja solicitado. Para cada lote de novo Medicamento descrito no pedido de registo, a documentação deve incluir:

- Identificação do lote, força e tamanho;
- Data de produção;
- Local de produção;
- Processo de produção;
- Sistema de fecho do recipiente primário;
- Teor de produto de degradação, individuais e totais;
- Utilização do lote (por exemplo, estudos clínicos, estudos de estabilidade);
- Referência ao procedimento analítico utilizado;
- Número do lote da substância medicamentosa utilizada no novo Medicamento;
- Condições de armazenamento para estudos de estabilidade.

#### Lista de Produtos de Degradação nas Especificações

A especificação para um novo Medicamento deve incluir uma lista de produtos de degradação que se espera ocorrer durante a produção do produto comercial, e sob as condições de armazenamento recomendadas. Os estudos de estabilidade, o conhecimento das vias de degradação, os estudos de desenvolvimento do produto, e os estudos laboratoriais devem ser utilizados para caracterizar o perfil de degradação. A selecção dos produtos de degradação na nova especificação do Medicamento deve ser baseada nos produtos de degradação encontrados em lotes fabricados pelo processo comercial proposto. Esses produtos de degradação individuais com os critérios de aceitação específicos incluídos na especificação para o novo Medicamento são referidos como "produtos de degradação especificados" na presente directriz. Os produtos de degradação especificados podem ser identificados ou não ser identificados. A justificativa para a inclusão ou exclusão dos produtos de degradação na especificação deve ser apresentada. Esta lógica deve incluir uma discussão sobre os perfis de degradação observada nos lotes de Segurança e de desenvolvimento clínico e em estudos de estabilidade, juntamente com um valor do perfil de degradação dos lotes fabricados pelo processo comercial proposto. Os produtos de degradação identificados e especificados devem ser incluídos juntamente com os produtos de degradação não identificados e especificados estimados para ser presente a um nível maior que (>) o limite de identificação atribuído na Anotação 1. Para os produtos de degradação conhecidos como extraordinariamente potentes ou

que produzem efeitos farmacológicos tóxicos ou inesperados, o limite de quantificação/detecção dos procedimentos analíticos deve ser compatível com o nível em que os produtos de degradação devem ser controlados. Para os produtos de degradação não identificados, o procedimento utilizado e as premissas feitas para estabelecer o nível do produto de degradação devem ser claramente indicadas. Os produtos de degradação não identificados e especificados devem ser referidos por uma etiqueta descritiva analítica qualitativa adequada (por exemplo, "não identificado A", "não identificado com retenção relativa de 0,9"). O critério de aceitação geral não superior a ( $\leq$ ), o limite de identificação (Anotação 1) para qualquer produto de degradação não especificado e o critério de aceitação para o total de produtos de degradação, também devem ser incluídos.

Para um determinado produto de degradação, o seu critério de aceitação deve ser fixado tendo em conta o seu critério de aceitação da substância medicamentosa (se aplicável), o seu nível qualificado, o seu aumento durante os estudos de estabilidade, e o prazo de validade proposto e as condições de armazenamento recomendadas para o novo Medicamento. Além disso, cada um dos critérios de aceitação devem ser definidos para que não seja superior ao nível qualificado do produto de degradação dado.

Onde não há nenhum problema de Segurança, os critérios de aceitação do produto de degradação devem ser baseados em dados gerados a partir de lotes do novo Medicamento fabricado pelo processo comercial proposto, permitindo uma margem suficiente para lidar com a produção normal e a variação analítica e as características de estabilidade do produto do novo fármaco. Embora as variações normais de produção sejam esperadas, a variação significativa nos níveis dos produtos de degradação de lote para lote pode indicar que o processo da nova produção do Medicamento não é controlado e validado adequadamente.

Nesta directriz, a utilização de duas casas decimais para os limites (Anotação 1) não indica necessariamente a precisão dos critérios de aceitação dos produtos de degradação especificados e dos produtos de degradação totais. Em resumo, a nova especificação do Medicamento deve incluir, quando aplicável, a seguinte lista de produtos de degradação:

- Cada produto de degradação identificado especificado;
- Cada produto de degradação não identificado especificado;
- Qualquer produto de degradação não especificado com um critério de aceitação não superior a ( $\leq$ ), indicar o limite de identificação;
- Total de produtos de degradação.

### Qualificação dos Produtos de Degradação

Os estudos de Segurança devem proporcionar uma comparação dos resultados dos testes de Segurança do novo produto de fármaco ou a substância de fármaco contendo um nível representativo do produto de degradação com material previamente qualificado, embora os estudos que utilizam os produtos de degradação isolados também possam ser considerados.

#### Anotação 1: Limites para Produtos de Degradação em novos medicamentos

Tabela 19 - Reportagem dos limites para a dose máxima diária.<sup>(154)</sup>

Dose Máxima Diária <sup>1</sup>	Limite <sup>2,3</sup>
≤ 1 g	0,1%
> 1 g	0,05%

<sup>1</sup> Quantidade de Medicamento administrado por dia.

<sup>2</sup> Os limites para os produtos de degradação são expressos como a percentagem do Medicamento ou como a dose diária administrada ou *Total Daily Intake* (TDI) do produto de degradação. Os limites mais baixos podem ser apropriados se o produto de degradação for involuntariamente tóxico.

<sup>3</sup> Os limites mais elevados devem ser justificados cientificamente.

Tabela 20 - Identificação dos limites para a dose máxima diária.<sup>(154)</sup>

Dose Máxima Diária <sup>1</sup>	Limite <sup>2,3</sup>
< 1 mg	1,0% ou 5 µg TDI, o que for menor
1 mg – 10 mg	0,5% ou 20 µg TDI, o que for menor
> 10 mg – 2 g	0,2% ou 2 mg TDI, o que for menor
> 2 g	0,10%

Tabela 21 - Qualificação dos limites para a dose máxima diária.<sup>(154)</sup>

Dose Máxima Diária <sup>1</sup>	Limite <sup>2,3</sup>
< 10 mg	1,0% ou 50 µg TDI, o que for menor
10 mg – 100 mg	0,5% ou 200 µg TDI, o que for menor
> 100 mg – 2g	0,2% ou 3 mg TDI, o que for menor
> 2 g	0,15%

## Anexo 6 – ICH Q3C(R5) *Impurities: Guideline for Residual Solvents*

A directriz ICH Q3C(R5) *Impurities: Guideline for Residual Solvents* define os valores aceitáveis para os solventes residuais (ver Anotação 2) em produtos farmacêuticos, permitindo assegurar a Segurança do doente. A directriz recomenda a utilização de solventes menos tóxicos e descreve os níveis considerados toxicologicamente aceitáveis para alguns solventes residuais, e aplica-se a todas as FF e vias de administração. Os níveis mais elevados de solventes residuais podem ser aceitáveis em alguns casos, tais como a curto prazo (30 dias ou menos) ou para aplicação tópica. A justificação para estes níveis devem ser feitas com uma base caso a caso.

Os solventes residuais nos medicamentos são definidos como produtos químicos orgânicos voláteis que são usados ou produzidos no fabrico de substâncias medicamentosas ou excipientes, ou na preparação de medicamentos. Os solventes não são completamente removidos por técnicas de fabrico práticas. A selecção apropriada do solvente para a síntese da substância de fármaco pode melhorar o rendimento, ou determinar características tais como a forma cristalina, a pureza e a solubilidade. Portanto, o solvente pode, por vezes, ser um parâmetro crítico no processo de síntese.

Como não há nenhum benefício terapêutico a partir dos solventes residuais, todos os solventes residuais devem ser retirados na medida do possível para atender às especificações dos produtos, BPF, ou outros requisitos com base na Qualidade. Os medicamentos não devem conter níveis mais elevados de solventes residuais com que o que pode ser suportado pelos dados de Segurança. Alguns solventes que são conhecidos por causar níveis de toxicidade inaceitáveis (Classe 1) devem ser evitados na produção de fármacos, excipientes, ou medicamentos, a menos que o seu uso possa ser fortemente justificado numa avaliação risco-benefício. Alguns solventes associados com uma toxicidade menos grave (Classe 2) devem ser limitados, a fim de proteger os doentes dos potenciais efeitos adversos. Idealmente, os solventes menos tóxicos (Classe 3) devem ser utilizados sempre que possível.

É necessário testar os solventes que são utilizados ou produzidos na produção ou na purificação de substâncias medicamentosas, excipientes ou em medicamentos. Embora os fabricantes possam escolher testar o Medicamento, pode ser utilizado um método cumulativo para calcular os níveis de solvente residual no produto farmacêutico a partir dos níveis dos excipientes usados para produzir o Medicamento. Se o cálculo resultar num nível igual ou inferior ao preconizado neste protocolo, é necessário ser considerado na avaliação do Medicamento para os solventes residuais. Se, no entanto, o nível calculado estiver acima do nível recomendado, o Medicamento

deve ser testado para determinar se o processo de formulação reduziu o nível de solvente relevante para a quantidade aceitável. O Medicamento também deve ser testado, se for utilizado um solvente durante a sua produção.<sup>(155)</sup>

### Classificação de Solventes Residuais por Avaliação de Riscos

O termo *Tolerable Daily Intake* ou TDI é utilizado pelo *International Program on Chemical Safety* (IPCS) para descrever os limites de exposição de produtos químicos tóxicos e o *Acceptable Daily Intake* (ADI) é utilizado pela *World Health Organization* (WHO) e outras autoridades de saúde nacionais e internacionais bem como institutos. O novo termo *Permitted Daily Exposure* (PDE) é definido como a ingestão farmacologicamente aceitável de solventes residuais, para evitar confusões dos diferentes valores de ADI para a mesma substância.

Os solventes residuais foram avaliados quanto ao seu possível risco para a saúde humana e colocados numa das três categorias:

- Classe 1 - solventes a serem evitados: agentes cancerígenos humanos conhecidos, substâncias altamente suspeitas de serem cancerígenas para os humanos e de perigo ambiental;
- Classe 2 - solventes a serem limitados: agentes cancerígenos em animais não-genotóxicos ou possíveis agentes causadores de outra toxicidade irreversível, como neurotoxicidade ou teratogenicidade. Solventes suspeitos de outras toxicidades significativas, mas reversíveis;
- Classe 3 - solventes de baixo potencial tóxico: solventes de baixo potencial tóxico para o Homem; não é necessário nenhum limite de exposição com base na saúde. Os solventes de Classe 3 têm as PDEs de 50 mg ou mais por dia.

### Limites para os Solventes Residuais

#### Classe 1: solventes a serem evitados

Os solventes de Classe 1 não devem ser utilizados na produção de fármacos, excipientes e medicamentos devido à sua toxicidade inaceitável ou ao seu efeito ambiental prejudicial. No entanto, se a sua utilização for inevitável a fim de produzir um Medicamento com um avanço terapêutico significativo, em seguida, os seus níveis devem ser restringidos tal como na Tabela 22, a menos que seja utilizado de outra forma justificada.

Tabela 22 – Solventes de Classe 1 em medicamentos (solventes que devem ser evitados).<sup>(155)</sup>

Solvente	Concentração limite (ppm)	Problema
Benzeno	2	Cancerígeno
Tetracloroeto de carbono	4	Tóxico e prejudicial para o meio ambiente
1,2-Dicloroetano	5	Tóxico
1,1-Dicloroetano	8	Tóxico
1,1,1-Tricloroetano	1500	Prejudicial para o meio ambiente

### Classe 2: solventes a serem limitados

Os solventes na Tabela 23 devem ser limitados em produtos farmacêuticos, devido à sua toxicidade inerente. As PDEs são dadas com a aproximação de 0,1 mg/dia, e as concentrações são dadas para o mais próximo de 10 ppm. Os valores indicados não refletem a precisão analítica necessária de determinação, a precisão deve ser determinada como parte da validação do método.

Tabela 23 - Solventes de Classe 2 em produtos farmacêuticos.<sup>(155)</sup>

Solvente	PDE (mg/dia)	Concentração limite (ppm)
Acetonitrilo	4,1	410
Clorobenzeno	3,6	360
Clorofórmio	0,6	60
Cumeno	0,7	70
Ciclohexano	38,8	3880
1,2-Dicloroetano	18,7	1870
Diclorometano	6,0	600
1,2-Dimetoxietano	1,0	100
N,N-Dimetilacetamida	10,9	1090
N.N-Dimetilformamida	8,8	880
1,4-Dioxano	3,8	380
2-Etoxietanol	1,6	160
Etilenoglicol	6,2	620
Formamida	2,2	220
Hexano	2,9	290
Metanol	30,0	3000
2-Metoxietanol	0,5	50
Metilbutil cetona	0,5	50
Metilbutilhexano	11,8	1180
N-Metilpirrolidona	5,3	530
Nitrometano	0,5	50
Piridina	2,0	200

<b>Sulfolano</b>	1,6	160
<b>Tetrahidrofurano</b>	7,2	720
<b>Tetralina</b>	1,0	100
<b>Tolueno</b>	8,9	890
<b>1,1,2-Tricloroetano</b>	0,8	80
<b>Xileno</b>	21,7	2170

### Classe 3: solventes de baixo potencial tóxico

Os solventes de classe 3 definidos na Tabela 24 podem ser considerado como menos tóxicos e de baixo risco para a saúde humana. A Classe 3 não inclui nenhum solvente conhecido como um perigo para a saúde humana em níveis normalmente aceites em medicamentos. No entanto, não existem estudos de toxicidade ou de carcinogenicidade a longo prazo para muitos dos solventes na Classe 3. Os dados disponíveis indicam que estes são menos tóxicos em estudos de toxicidade aguda ou de curto prazo e negativos em estudos de genotoxicidade. Considera-se que quantidades de 50 mg/dia ou menos (o que corresponde a 5000 ppm ou a 0,5%) destes solventes residuais é aceitável sem justificação. Podem também ser aceitáveis quantidades maiores desde que sejam realistas em relação à capacidade de produção e das BPF.

**Tabela 24 - Solventes de classe 3 que devem ser limitados pelas GMP ou outros requisitos baseados na Qualidade.**<sup>(155)</sup>

<b>Solventes</b>	
Ácido acético	Heptano
Acetona	Isobutil acetato
Anisole	Isopropil acetato
1-Butanol	Metil acetato
2-Butanol	3-Metil-1-butanol
Butil acetato	Metiletil cetona
Éter tert-Butilmetil	Metilisobutil cetona
Dimetil sulfóxido	2-Metil-1-propanol
Etanol	Pentano
Etil acetato	1-Pentanol
Etil éter	1-Propanol
Etil formato	2-Propanol
Ácido fórmico	Propil acetato

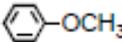
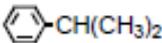
### Solventes para os quais não foram encontrados dados toxicológicos

Os seguintes solventes descritos na Tabela 25 podem também ser de interesse para os fabricantes de excipientes, substâncias medicamentosas, ou fármacos. No entanto, não foram encontrados dados toxicológicos adequados sobre a qual basear um PDE. Os fabricantes devem fornecer uma justificativa para os níveis residuais desses solventes em produtos farmacêuticos.

**Tabela 25 - Solventes onde não foram encontrados dados toxicológicos adequados.<sup>(155)</sup>**

Solventes	
1,1-Dietoxipropano	Metilisopropil cetona
1,1-Dimetoximetano	Metiltetrahidrofurano
2,2-Dimetoxipropano	Éter de petróleo
Isooctano	Ácido tricloroacético
Éter isopropil	Ácido trifluoroacético

## Anotação 2: Lista de Solventes Residuais

<i>Solvent</i>	<i>Other Names</i>	<i>Structure</i>	<i>Class</i>
Acetic acid	Ethanoic acid	CH <sub>3</sub> COOH	Class 3
Acetone	2-Propanone Propan-2-one	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Class 3
Acetonitrile		CH <sub>3</sub> CN	Class 2
Anisole	Methoxybenzene		Class 3
Benzene	Benzol		Class 1
1-Butanol	<i>n</i> -Butyl alcohol Butan-1-ol	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	Class 3
2-Butanol	<i>sec</i> -Butyl alcohol Butan-2-ol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	Class 3
Butyl acetate	Acetic acid butyl ester	CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Class 3
<i>tert</i> -Butylmethyl ether	2-Methoxy-2-methylpropane	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	Class 3
Carbon tetrachloride	Tetrachloromethane	CCl <sub>4</sub>	Class 1
Chlorobenzene			Class 2
Chloroform	Trichloromethane	CHCl <sub>3</sub>	Class 2
Cumene <sup>1</sup>	Isopropylbenzene (1-Methyl)ethylbenzene		Class 2
Cyclohexane	Hexamethylene		Class 2
1,2-Dichloroethane	<i>sym</i> -Dichloroethane Ethylene dichloride Ethylene chloride	CH <sub>2</sub> ClCH <sub>2</sub> Cl	Class 1

1,1-Dichloroethene	1,1-Dichloroethylene Vinylidene chloride	$H_2C=CCl_2$	Class 1
1,2-Dichloroethene	1,2-Dichloroethylene Acetylene dichloride	$ClHC=CHCl$	Class 2
Dichloromethane	Methylene chloride	$CH_2Cl_2$	Class 2
1,2-Dimethoxyethane	Ethyleneglycol dimethyl ether Monoglyme Dimethyl Cellosolve	$H_3COCH_2CH_2OCH_3$	Class 2
N,N-Dimethylacetamide	DMA	$CH_3CON(CH_3)_2$	Class 2
N,N-Dimethylformamide	DMF	$HCON(CH_3)_2$	Class 2
Dimethyl sulfoxide	Methylsulfinylmethane Methyl sulfoxide DMSO	$(CH_3)_2SO$	Class 3
1,4-Dioxane	p-Dioxane [1,4]Dioxane		Class 2
Ethanol	Ethyl alcohol	$CH_3CH_2OH$	Class 3
2-Ethoxyethanol	Cellosolve	$CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$	Class 2
Ethyl acetate	Acetic acid ethyl ester	$CH_3COOCH_2CH_3$	Class 3
Ethyleneglycol	1,2-Dihydroxyethane 1,2-Ethandiol	$HOCH_2CH_2OH$	Class 2
Ethyl ether	Diethyl ether Ethoxyethane 1,1'-Oxybisethane	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	Class 3
Ethyl formate	Formic acid ethyl ester	$HCOOCH_2CH_3$	Class 3
Formamide	Methanamide	$HCONH_2$	Class 2
Formic acid		$HCOOH$	Class 3
Heptane	n-Heptane	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	Class 3

Hexane	n-Hexane	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	Class 2
Isobutyl acetate	Acetic acid isobutyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Class 3
Isopropyl acetate	Acetic acid isopropyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Class 3
Methanol	Methyl alcohol	$\text{CH}_3\text{OH}$	Class 2
2-Methoxyethanol	Methyl Cellosolve	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Class 2
Methyl acetate	Acetic acid methyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Class 3
3-Methyl-1-butanol	Isoamyl alcohol Isopentyl alcohol 3-Methylbutan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Class 3
Methylbutyl ketone	2-Hexanone Hexan-2-one	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_3$	Class 2
Methylcyclohexane	Cyclohexylmethane		Class 2
Methylethyl ketone	2-Butanone MEK Butan-2-one	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	Class 3
Methylisobutyl ketone	4-Methylpentan-2-one 4-Methyl-2-pentanone MIBK	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Class 3
2-Methyl-1-propanol	Isobutyl alcohol 2-Methylpropan-1-ol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	Class 3
N-Methylpyrrolidone	1-Methylpyrrolidin-2-one 1-Methyl-2-pyrrolidinone		Class 2
Nitromethane		$\text{CH}_3\text{NO}_2$	Class 2
Pentane	n-Pentane	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Class 3
1-Pentanol	Amyl alcohol Pentan-1-ol Pentyl alcohol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	Class 3

1-Propanol	Propan-1-ol Propyl alcohol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Class 3
2-Propanol	Propan-2-ol Isopropyl alcohol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	Class 3
Propyl acetate	Acetic acid propyl ester	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Class 3
Pyridine			Class 2
Sulfolane	Tetrahydrothiophene 1,1-dioxide		Class 2
Tetrahydrofuran <sup>3</sup>	Tetramethylene oxide Oxacyclopentane		Class 2
Tetralin	1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene		Class 2
Toluene	Methylbenzene		Class 2
1,1,1-Trichloroethane	Methylchloroform	$\text{CH}_3\text{CCl}_3$	Class 1
1,1,2-Trichloroethene	Trichloroethene	$\text{HC}(\text{Cl})=\text{CCl}_2$	Class 2
Xylene*	Dimethylbenzene Xylol		Class 2

## Anexo 7 – Certificado de Análise

O CA é um documento oficial que certifica a Qualidade do excipiente e comprova que o lote está em conformidade com as especificações definidas, isto é, que foi fabricado de acordo com as BPF para excipientes e é adequada a sua utilização em medicamentos.<sup>(127, 156)</sup>

Cada empresa responsável pela produção de determinado excipiente tem que elaborar e emitir um CA completo e preciso para o mesmo, e por cada lote fornecido, seguindo as directrizes gerais. É indispensável que este documento seja fornecido a cada IF ou a qualquer outra entidade utilizadora do excipiente.

A análise ao excipiente também pode ser realizada pela entidade distribuidora dos excipientes. Neste caso, o distribuidor tem igualmente que emitir um CA, para a entidade que vai utilizar o excipiente, por cada análise que foi realizada pela entidade de distribuição ou que foi efectuada em nome da mesma. Assim, é necessário não só entregar este CA como também o CA original do fabricante do excipiente, para que haja uma melhor prática e Garantia da Qualidade ao nível da IF.<sup>(156)</sup>

### a) Requisitos

Um dos requisitos fundamentais é garantir que sejam bem identificados tanto a indústria responsável pela produção do excipiente, bem como o local onde é produzido, caso difira da empresa de distribuição e da localização da mesma.

Este requisito pode implicar um Acordo de Confidencialidade (AC) ou um Acordo de Qualidade (AQ), pois pretende que a IF que vai receber o excipiente, ou qualquer outra entidade utilizadora do mesmo, tenha pleno conhecimento do seu fornecedor caso ocorra alguma mudança no local da produção dos excipientes.

É também requerido um número de lote ou outro meio para identificar com exclusividade a quantidade de material especificado no CA bem como a informação específica relativa do mesmo. Incluímos a data de produção e, se aplicável, a data de validade, a data recomendada para uma nova avaliação do produto, ou outra declaração relevante sobre a estabilidade do excipiente.

Os resultados dos testes efectivamente aplicáveis à quantidade de material especificado pelo CA estão incluídas numa secção de análise. Os critérios de aceitação e os resultados dos testes são preferencialmente incluídos para cada característica listada.

A Certificação e as Declarações de Conformidade são utilizadas para listar várias declarações que possam ser necessárias, dependendo do excipiente e das necessidades dos utilizadores.

## b) Conteúdo

As informações a seguir devem aparecer no CA, com todas as páginas numeradas e incluindo o número total de páginas para o controlo dos documentos e para garantir ao cliente que todas as páginas do CA estão presentes.

### 1. Informações de Identificação

- Título "Certificado de Análise";
- Identidade e endereço do local de produção original: nome ou outra denominação adequada de identificação que será única para o fabricante e o local - por exemplo, um código;
- Organização responsável que emite o CA - informações, endereço e contacto caso seja diferente do fabricante original;
- Nome e designação do excipiente;
- Classificação por categoria do excipiente;
- Nome Comercial;
- Número de lote.

### 2. Corpo

- Data de produção;
- Identificador exclusivo para a especificação do excipiente;
- Data de validade ou Declaração de Estabilidade;
- Especificação:
  - Nome do Teste;
  - Referência para o Método de Ensaio;
  - Critérios de Aceitação.
- Análise;
  - Resultados do teste com base numa amostra de excipiente acabado;
  - Resultados de testes alternativos, conforme o caso;
  - Data reanalisada, se for o caso.

### 3. Certificação e Demonstrações de Conformidade

- Padrão de BPF aplicado;
- Declarações de conformidade adicionais e referências aplicáveis aos padrões;
- Potencial para atender as normas do compêndio adicionais;
- Lista de conteúdo e Qualidade dos ingredientes - se for uma mistura;
- Informação especificada para o cliente.

#### 4. Autorização

- Identidade da pessoa autorizada para a aprovação ou declaração de assinatura electrónica;
- Data da aprovação ou alternativa adequada;
- Número de página - ou seja, 1 de X páginas.

#### Acordo de Qualidade

É uma boa prática para o fornecedor e o utilizador do excipiente definir e entrar num AQ.<sup>(18)</sup> O AQ pode abranger os seguintes tópicos, mas a inclusão destes ou de outros tópicos é um objecto de acordo entre as duas partes:

##### 1. Compliance

- Especificações de excipientes, incluindo:
  - a. Testes funcionais adicionais;
  - b. Intervalos alterados de testes previamente indicados na especificação padrão dos fornecedores do excipiente;
  - c. Métodos alternativos de ensaio, quer para os parâmetros já existentes na especificação dos fabricantes ou para os parâmetros adicionais;
  - d. Limites de teste microbiano.

##### 2. Contractação da empresa

- EEB/EET, OGM, alérgenos, etc;
- Avaliações de risco;
- Aceitabilidade (conforme o caso) do excipiente a partir de vários locais de produção;
- Restrição ou subsídio, de operações contractuais, tais como a produção, embalagem e testes de laboratório;
- Identificação do país de origem e restrição a locais específicos;
- Restrições de importação;
- Certificações especiais, como *Kosher* ou aprovação *Halal*.

##### 3. Auditoria

- O direito do cliente para auditar instalações e sistemas do fornecedor numa data acordada mutuamente;
- AC, conforme necessário;
- O utilizador emitir um relatório escrito dentro de um prazo determinado;

- O fornecedor responder ao relatório com um período de tempo especificado.

#### 4. A notificação das alterações

- Conformidade com o sistema de Qualidade designado;
- Conformidade com os compêndios especificados, como a USP-NF, a Farmacopeia Europeia e a JP;
- Divulgação de inspeções da Agência Reguladora e os resultados.

#### 5. Compreensão da utilização pretendida

- Via de administração;
- Região geográfica.

#### 6. Comunicação

- Não conformidades
  - a. Sem especificação
    - ◆ Teste de resultados a serem investigados e documentados de acordo com procedimento.
- Outras questões de Qualidade
  - a. Desvios
    - ◆ Documentação da investigação de desvios de processo significativos.
  - b. Reclamações
    - ◆ Investigação de denúncias que envolvem a Qualidade do produto de acordo com o procedimento e comunicação com o cliente;
    - ◆ Relatar prontamente queixas e fornecimento de amostras pelo cliente conforme o caso;
    - ◆ A cooperação entre ambas as partes no inquérito.

#### 7. Produção, embalagem e rotulagem

- Qualificação dos processos de produção e de embalagem;
- Validação de limpeza e métodos analíticos, se for caso disso;
- Retenção de amostra;
- Requisitos especiais de rotulagem.

#### 8. Documentação e registos

- CA, a ser fornecido com cada lote;
- Conteúdo do CA;

- Informações adicionais a serem incluídas no CA;
- A utilização de assinaturas electrónicas;
- Período de retenção para registos aplicáveis.

#### 9. Armazenamento e distribuição

- Documentação de apoio às condições de armazenamento recomendadas e intervalo de reavaliação;
- Condições de armazenamento e transporte recomendado;
- Armazenamento e transporte em conformidade com as recomendações;
- Utilização de recipientes reutilizáveis.

#### 10. Controlo de mudança

- Tratamento de notificação de alteração de como seguir as orientações fornecidas pelo Guia de Mudança Significativa.

#### 11. Notificações

- A notificação imediata para o cliente pelo fornecedor;
- Cooperar de ambas as partes na notificação;
- O fornecedor deve ter um procedimento para recuperar a que tem sido demonstrada como eficaz.

The following example COA is provided to illustrate the principles discussed in the guide and is not meant to be prescriptive.

### Certificate of Analysis

[sample tests, limits and statements are for demonstration purposes]

Supplier Company Name

Supplier Company Address

Manufacturing Location

Name of Manufacturer (if different from Supplier)

Manufacturing Site Address

Phone: XXX-XXX-XXXX

Fax: XXX-XXX-XXXX

Product: Trade Name and Descriptor or Common Name

Grade: Grade Designation

Customer Code: xxxxxx (if applicable)

Batch Number: xxxxxx

Date of Manufacture: dd/mm/yyyy

Recommended Retest Date: <time from date of manufacture>

Compendial Name and listing USP-NF, Ph.Eur., JP, or JPE

(List multiple names and designations if nomenclature is different in each compendium)

### TEST RESULTS (sample tests & limits for demonstration purposes)

<u>Test</u>	<u>Test Method</u>	<u>Specification</u>	<u>Results</u>
Appearance	Visual Examination	White Granular Powder	Complies
Foreign Matter	Visual Examination	Free from visible contamination	Complies
Identification-JPE	Tests A-C	Pass	Complies
Clarity and Color	JPE	Clear and colorless	Complies
pH (x% solution)	USP	5.0 – 7.0	##
Residue on Ignition	JPE	NMT 1.0% (450 –550C)	## %
Viscosity (x% solution)	Ph.Eur.	4.0 – 7.0 mPa-s (@20c)	## mPa-s
Water Insoluble Sub.	USP	NMT 0.1%	## %
Loss on Drying (110C)	USP	NMT 5.0%	## %
Loss on Drying (105C)	JPE	NMT 6.0%	## %
Particle Size	Supplier Method #	99.5% <150 Microns	####

### ADDITIONAL INFORMATION (sample tests & limits for demonstration purposes)

Heavy Metals	JPE	NMT 10 ppm (as Pb)	NMT 10 ppm*
Arsenic	JPE	NMT 2 ppm	NMT 2 ppm <sup>+</sup>

\* This test is performed in-process on each batch and the material has been shown not to change in the finished excipient sample.

<sup>+</sup> This test is performed quarterly based on process validation.

Page 1 of 2

Certificate of Analysis

Figura 7 - Exemplo de CA, página 1.<sup>(156)</sup>

The following example COA is provided to illustrate the principles discussed in the guide and is not meant to be prescriptive.

Supplier Company Name  
Supplier Company Address

Product: Trade Name and Descriptor or Common Name

Grade: Grade Designation

Batch Number:       XXXXXXX

---

**Certification and Compliance Statements**

---

**GMP compliance:** This batch of <Trade Name> has been manufactured using excipient Good Manufacturing Practices.

**Compendial Standards:** This batch of <Trade Name> complies with all of the current requirements listed in the United States Pharmacopeia (USP), the European Pharmacopeia (Ph.Eur.) and the Japanese Pharmaceutical Excipients (JPE).

**Other Certification Statements:** Any other type of certification, e.g., Residual Solvents, Genetically Modified Organism (GMO) derived, or customer specific information should be listed here. These may vary depending on regional regulatory requirements, specific GMP issues and customer desired information based on their use of the excipient.

---

**Identity of Authorized Individual for Approval:** XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Title

**Date of approval:** dd/mmm/yyyy

This COA was released from a controlled electronic document management system.

Page 2 of 2

**Figura 8 - Exemplo de CA, página 2.<sup>(156)</sup>**