

DIAGNÓSTICO INSTITUCIONAL DE NANOTECNOLOGIA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA
Brasília, 25 de março de 2014.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde



Nanotecnologia como tema da agenda regulatória



PRODUTOS SUJEITOS À VIGILÂNCIA SANITÁRIA



AGENDA REGULATÓRIA
CICLO QUADRIENAL 2013 - 2016
Agência Nacional de Vigilância Sanitária | Anvisa

Nº DO TEMA	TEMA	OBJETIVO DA ATUAÇÃO REGULATÓRIA	TIPO DE PROPOSTA
112	Nanotecnologia Relacionada a Produtos e Processos Sujeitos à Vigilância Sanitária	Promover a regulação sanitária referente às inovações tecnológicas decorrentes da nanotecnologia, tendo em vista a sua importância como área de inovação portadora de futuro, assim como seus potenciais riscos.	Nova
113	Publicidade e Comércio na Internet de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária	Estabelecer regras referentes à Publicidade e Comércio na Internet de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária para tentar garantir que as informações disponíveis ao consumidor sejam fidedignas, atuando na proteção e promoção da saúde do cidadão, visando minimizar os riscos sanitários aos quais estariam expostos.	Nova
114	Regularização para o Exercício de Atividade de Interesse Sanitário do Microempreendedor Individual, do Empreendimento Familiar Rural e do Empreendimento Econômico Solidário	Estabelecer instrumentos e orientações para o cadastro, licenciamento sanitário e funcionamento dos serviços prestados por microempreendedores individuais, por empreendimentos familiares rurais e por empreendimentos da economia solidária (Associações e Cooperativas), de modo a contribuir com as macro-políticas e ações sociais brasileiras voltadas à erradicação da pobreza extrema e avanço na formalidade do mercado de trabalho.	Nova
115	Transferência de Titularidade de Registro de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária	Estabelecer regulamento referente a regularização e atualização de dados cadastrais relativos ao funcionamento de empresas e à transferência de titularidade de registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária em decorrência de operações societárias.	Nova



Portaria Nº 993/ANVISA de 10 de junho de 2013

Instituiu o Comitê Interno de Nanotecnologia – CIN, com a finalidade de:

- I – Elaborar um diagnóstico institucional relacionado à dimensão da nanotecnologia para a vigilância sanitária, considerando as competências da agência ...
- II – Elaborar um diagnóstico institucional sobre produtos que usam a nanotecnologia e a expertise relacionada a tecnologia na agência;
- III – elaborar documento sobre as ações e políticas regulatórias que estão sendo adotadas por outros países e em nível internacional com relação à nanotecnologia em áreas de interesse para a vigilância sanitária;
- IV – Sugerir à Diretoria Colegiada alternativas de políticas, diretrizes e de governança regulatória da nanotecnologia no âmbito da agência.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Diagnóstico Institucional de Nanotecnologia

DOCUMENTO

Comitê Interno de Nanotecnologia - CIN
Diretoria de Controle e Monitoramento Sanitário - DIMON
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, Fevereiro de 2014



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

GOVERNO FEDERAL

BRASIL

PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	5
O que é, e o contexto	1. INTRODUÇÃO	7
	1.1. Nanotecnologia	8
	1.2. Evolução dos produtos nanotecnológicos no mercado	12
	1.2.1. Produtos nanotecnológicos para área da saúde	15
	1.3. Problemas associados à exposição à nanopartículas	23
	1.4. Governança regulatória	27
	1.5. Regulatório internacional	29
	2. DIAGNÓSTICO INSTITUCIONAL	32
Diagnóstico Institucional	2.1. Percepção dos servidores da Anvisa em relação à nanotecnologia	32
	2.2. Expertise em nanotecnologia na Anvisa	37
	2.3. Levantamento de produtos nanotecnológicos na Anvisa	40
	2.3.1. Medicamentos	42
	2.3.2. Cosméticos	44
	2.3.3. Saneantes	46
	2.3.4. Produtos para saúde	49
	2.3.5. Alimentos	50
	2.3.1. Demais áreas técnicas	53
	3. INICIATIVAS DE GOVERNANÇA REGULATÓRIA NO BRASIL	54
Cenário Nacional	3.1. Iniciativas do Legislativo Federal	54
	3.2. Iniciativas do Poder Executivo	56
	3.3. Iniciativas dos Legislativos Estaduais	58
	3.4. Iniciativas da Sociedade Civil	58
	4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
Sugestões	5. SUGESTÕES DE ENCAMINHAMENTOS NA AGÊNCIA	63
	6. BIBLIOGRAFIA	65
	7. ANEXOS	69

Nanotecnologias

Escala nanométrica

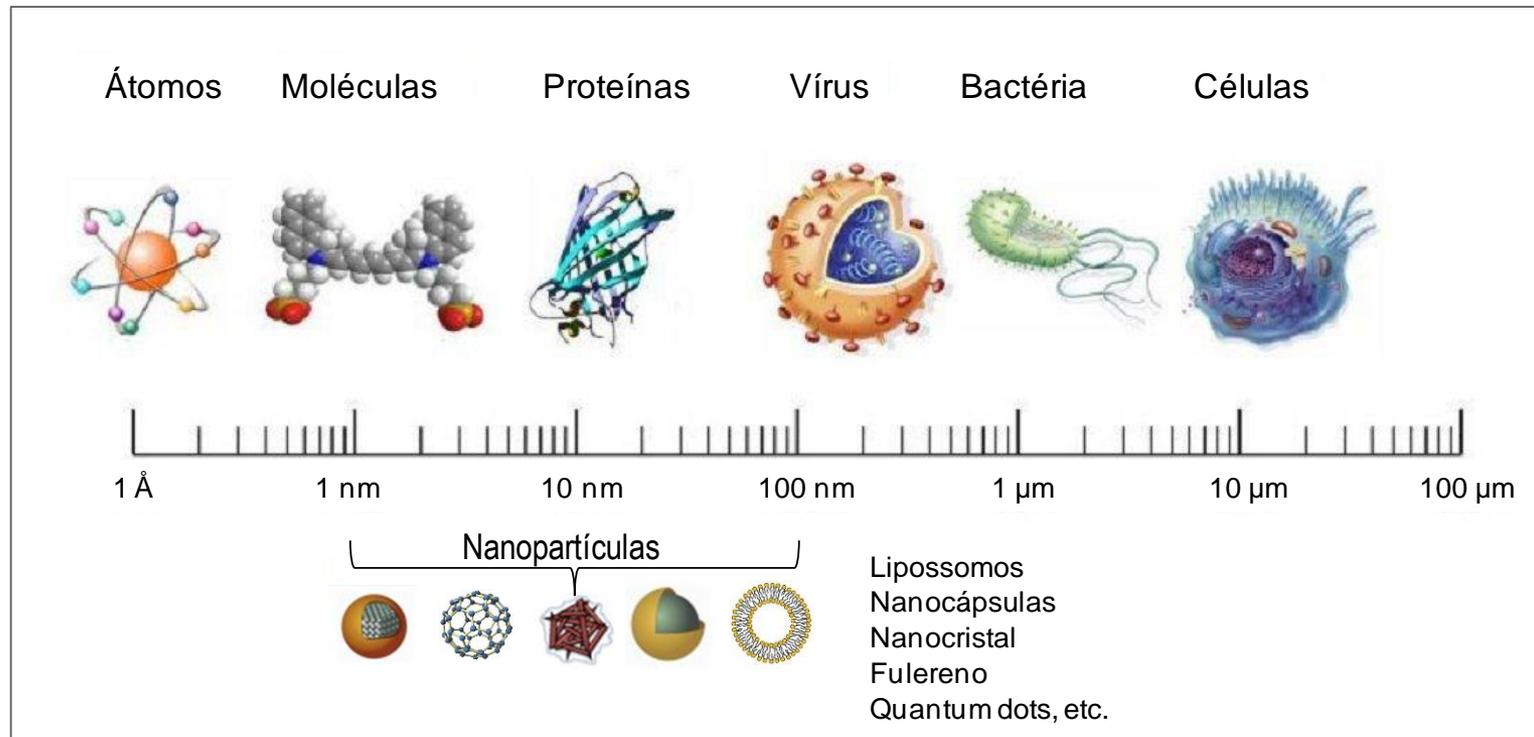


Figura 2. Representação diagramática de alguns exemplos de moléculas, partículas, células e objetos representados sobre uma escala nanométrica (1 nm = 0,000 000 001 m).

Fonte: Binsfeld, 2013

Nanotecnologias

Escala nanométrica

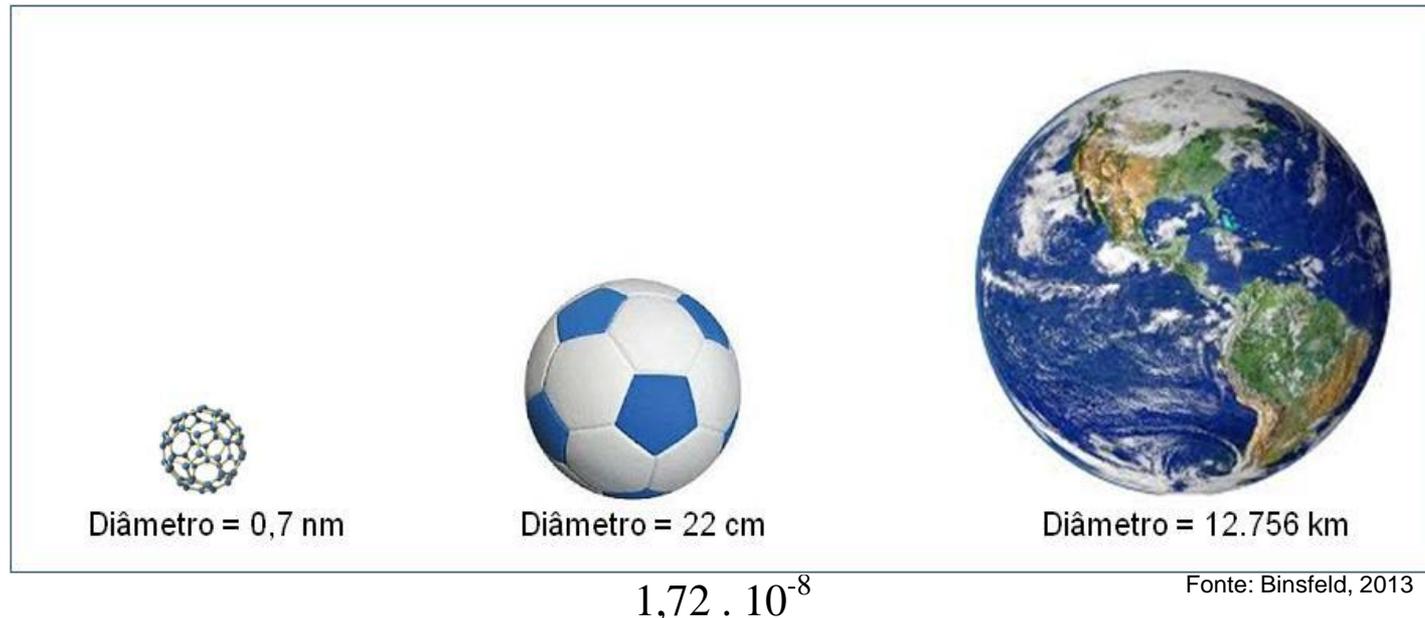


Figura 3. Representação diagramática das relações de diâmetro entre a nanopartícula de fulereno, a bola de futebol e o planeta terra. O fulereno (0,7 nm) está para a bola de futebol (22 cm), assim como, a bola de futebol está para o planeta terra (12.756 km).

Fonte: Binsfeld, 2013

Nanotecnologias

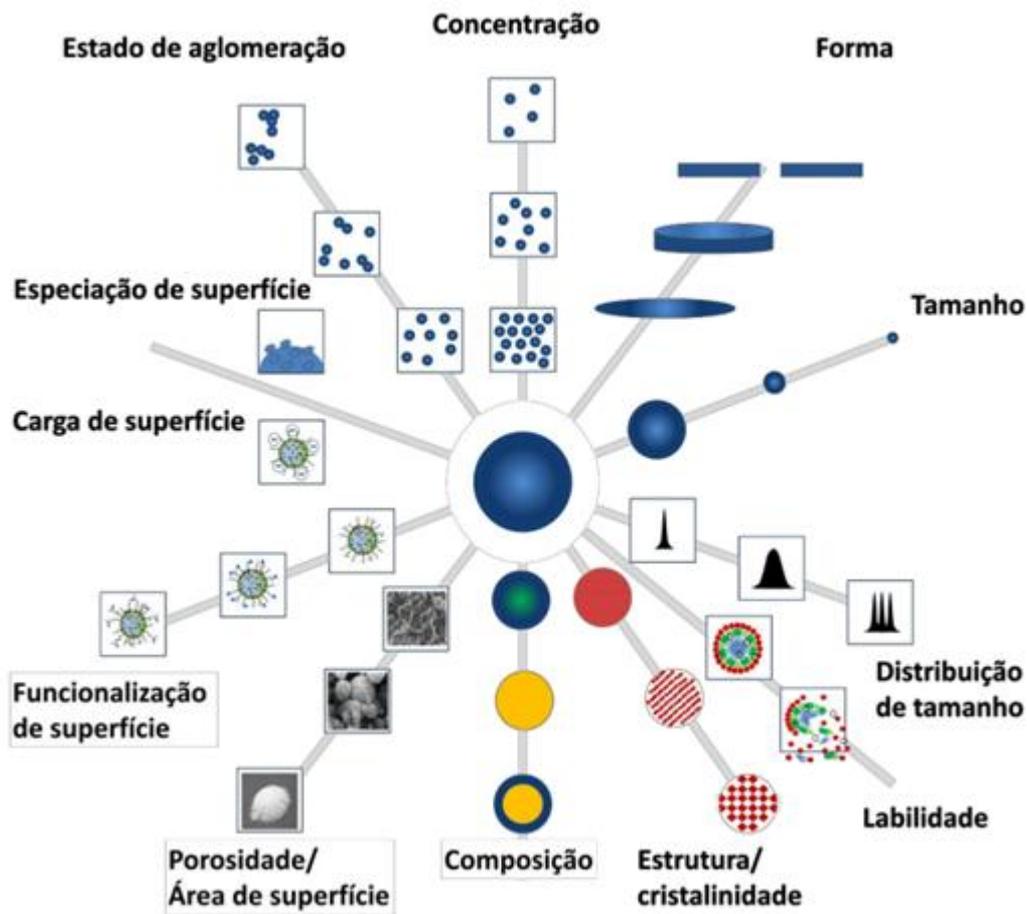
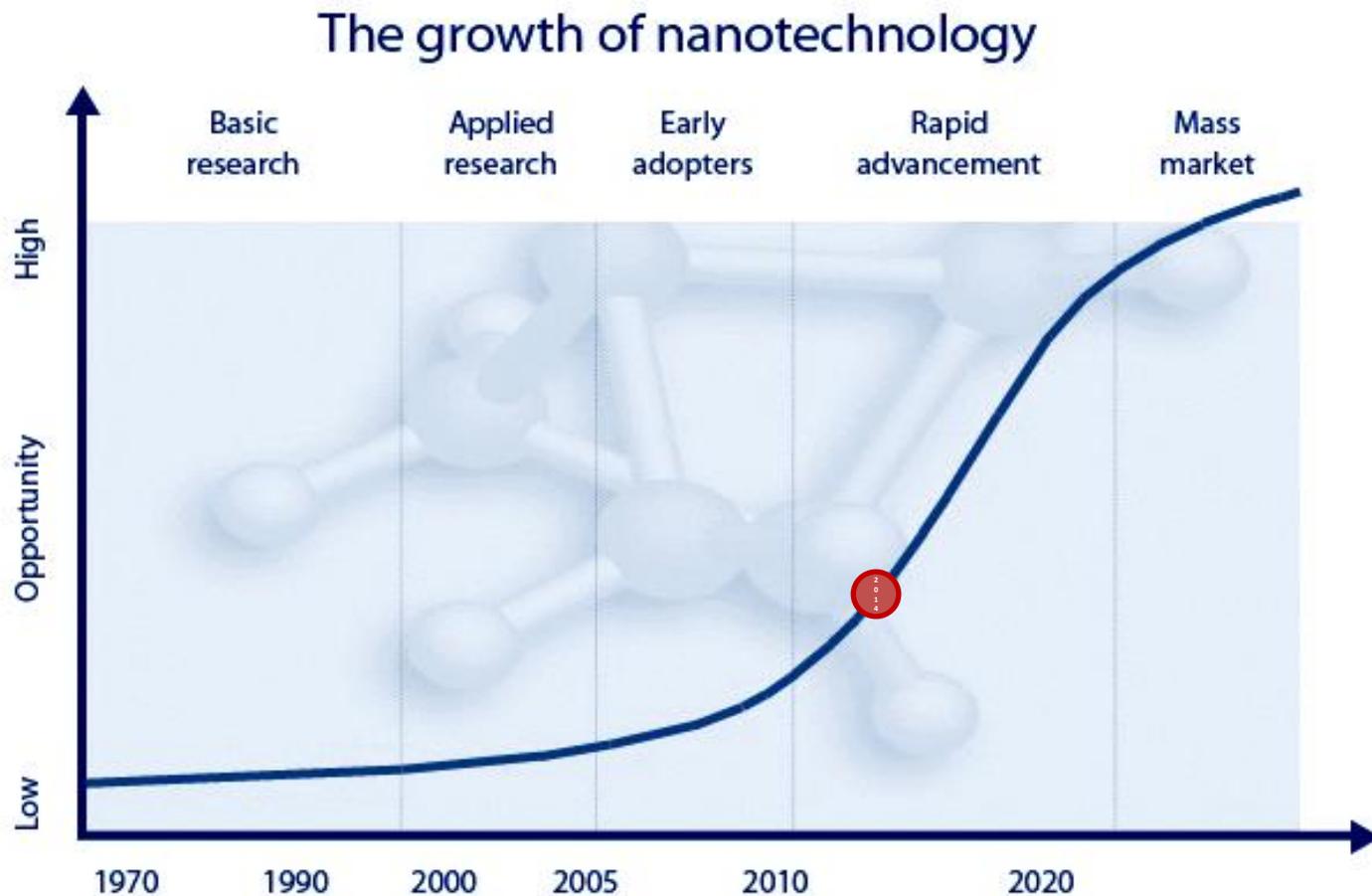


Figura 1. Representação diagramática da ampla variação das propriedades dos nanomateriais (Hassellöv & Kaegi, 2009 e ABDI, 2013)

Evolução da nanotecnologia



Credit: US Department of Energy.

Evolução do mercado

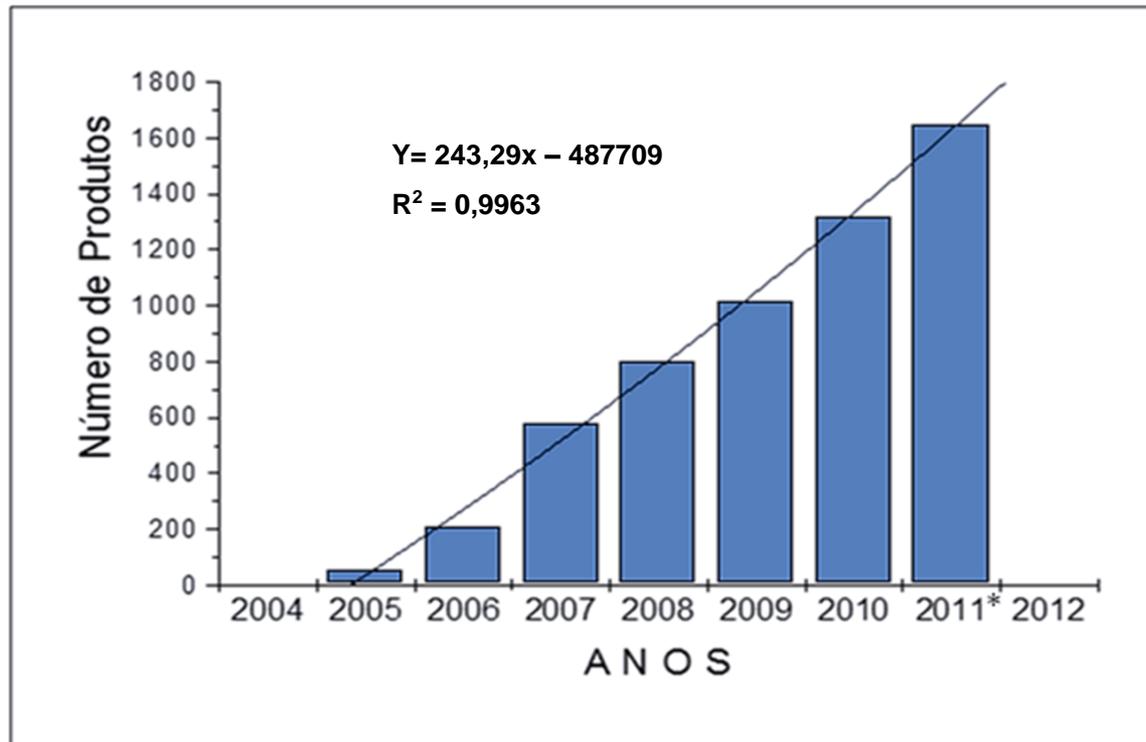


Figura 1. Representação da evolução de produtos que possuem nanopartículas que entram no mercado, entre os anos de 2005 e 2011, sendo os dados de 2011, dados parciais. Fonte: Inventário do Projeto PEN - *Project on Emerging Nanotechnologies*, financiado pelo Woodrow Wilson International Center for Scholars, agosto de 2012.

Evolução no Brasil

I. BRASIL

- I. 608 Empresas que utilizam nanotecnologias
- II. 150 Empresas desenvolvem nanotecnologias
- III. Áreas principais
 - I. Indústria química;
 - II. Petroquímica, e,
 - III. Saúde.**

Fonte: DIESE, 2012; MCTI, 2013.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde



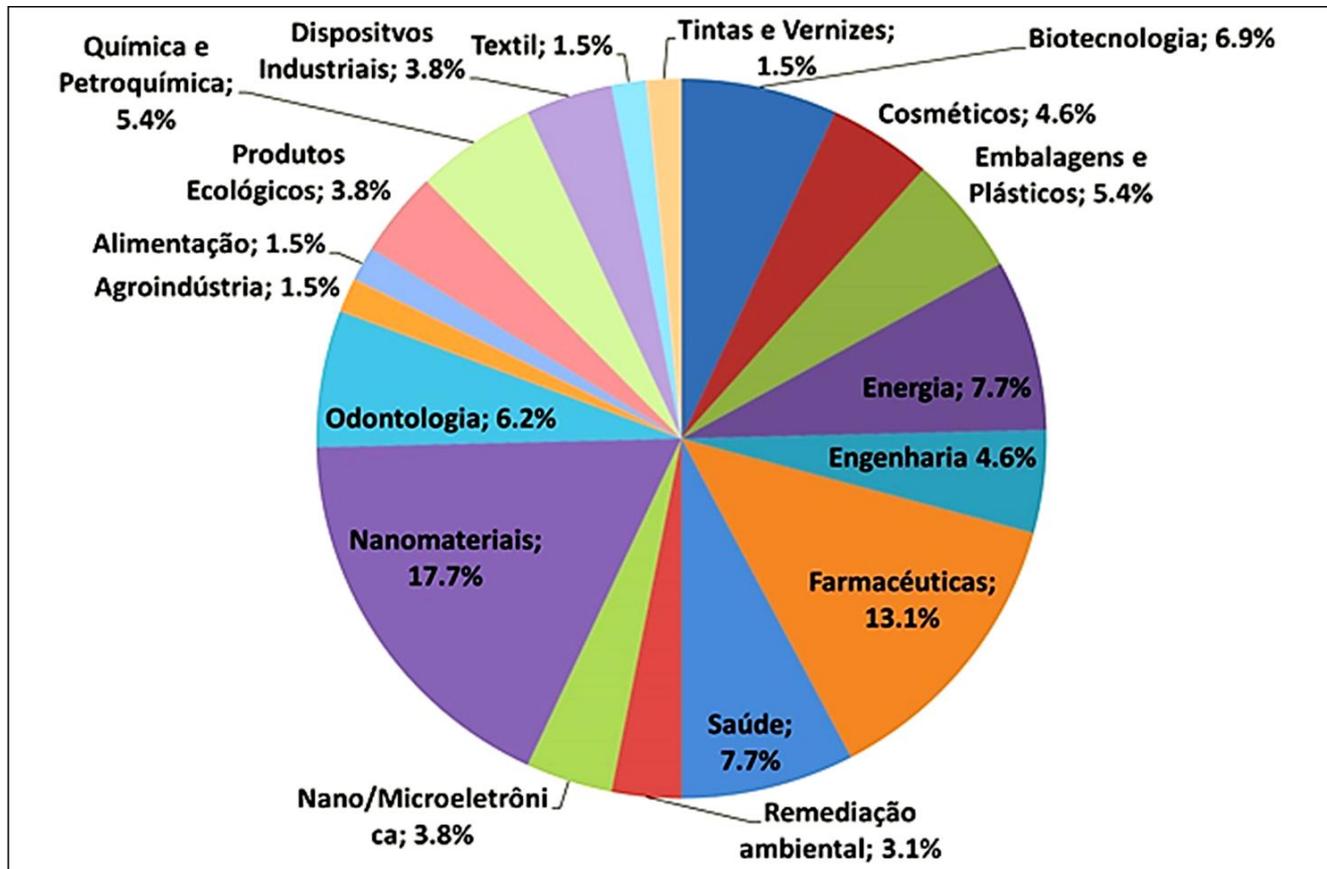


Figura 4. Representação da distribuição de companhias dos diversos setores que receberam subvenções econômicas para o desenvolvimento de produtos nanotecnológicos. Fonte: A nanotecnologia no Brasil - <http://nano.mct.gov.br/a-nanotecnologia-no-brasil/> (2014). Fonte: MCTI, 2014.

Quadro 1. Síntese dos **nanomedicamentos** e produtos nanotecnológicos usados como carreadores de medicamentos disponíveis no mercado internacional, compilados pela BCC Research - 2013.

Product	Generic	Formulation	Indication	Manufacturer
Abraxane	Paclitaxel	Polymeric nanoparticles	Cancer chemotherapy	Celgene
Abelcet	Amphotericin B	Liposomal formulation	Fungal infections	Elan/Alkermes, Enzon, Cephalon
Adagen	Adenosine deaminase	PEGylation	Enzyme replacement therapy	Enzon, Sigma-Tau
AmBisome	Amphotericin B	Liposomal Formulation	Oral and perioral infections	Astellas/Gilead Sciences
Amphotec	Amphotericin B	Liposomal Formulation	Oral and perioral infections	Three Rivers Pharmaceuticals/ALZA
Avinza	Morphine sulphate	nanocrystal formulation	Moderate to severe pain	Elan/Alkermes, Pfizer
Copaxone	Glatiramer acetate	Copolymer of Iglutamic acid, Ialanine, I-tyrosine and I-lysine)	Multiple sclerosis	Teva Pharmaceuticals
Curosurf	Poractant alfa	Liposome	Neonatal respiratory distress	Chiesi Farmaceutici SpA
DaunoXome	Daunorubicin	PEGylated liposome Formulation	Cancer chemotherapy	Gilead Sciences
DepoCyt	Cytarabine	Sustained-release Liposomes	Cancer chemotherapy	SkyePharma/Enzon
Depodur	Morphine sulphate	Liposome	Pacira Pharmaceuticals	Pacira Pharmaceuticals
Diprivan	Propofol	Liposomes	Induction of anesthesia	AstraZeneca
Doxil/CaelyX	Doxorubicin	PEGylated liposome Formulation	Cancer chemotherapy	ALZA/ OrthoBiotech/ Schering Plough
Elestrin	Elestrin Estradiol gel	Phosphate nanoparticles	Menopausal symptoms	BioSante
Elyzol	Metronidazole	Dental gel	Parodontitis Camurus	Camurus
Emend	Aprepitant	Nanocrystal Formulation	Anti-emetic	Merck & Co+ Elan/Alkermes
Epaxal	Hepatitis A vaccine	Virosome technology	Prevention of Hepatitis A infection	Berna Biotech
Episil	Bioadhesive barrier	Fluidcrystal	Oral pain	Sinclair/Teva
Estrasorb	Estradiol gel	Micellar Nanoparticles	Menopausal symptoms	Novavax/Espirit Pharma
Focalin XR	Dexamethylphen idate hcl	Nanocrystals	ADHD	Novartis Elan/Alkermes
Fosrenol	Lanthanum carbonate	Inorganic Nanoparticles	End-stage renal disease	Shire
Genexal PM	Paclitaxel	Polymeric micelles	Cancers	Samyang

Product	Generic	Formulation	Indication	Manufacturer
Indaflex	Indomethacin	Solid/lipid nanoparticles	Osteoarthritis	AlphaRx
Inflexal V	Subunit influenza vaccine	Virosome	Influenza prophylaxis	Crucell
Invega Sustenna	Paliperidone	Nanocrystal	Antipsychotic	Janssen
Macugen	Pegaptanib	Pegylated anti-vegf aptamer	Age-related macular degeneration	OSI Pharmaceuticals/ Pfizer
Myocet	Doxorubicin citrate complex	Liposome encapsulated	Cancer chemotherapy	Cephalon/Zeneus Pharma/ Sopherion Therapeutics
Megace ES	Megestrol acetate	Nanocrystal formulation	Cancer therapy	Elan/Alkermes+Par+Bristol-Myers Squibb
MuGard	Hydrogel mouth rinse	Nanogel	Head and neck cancers	Access Pharma
Naprelan	Naproxen	Nanocrystal formulation	Arthritis, gout	Elan/Alkermes
Nanoxel	Paclitaxel	Polymeric nanoparticles	Cancer chemotherapy	Dabur Pharma
Neulasta	Filgrastim	Pegylation	Neutropenia	Amgen
Oncospar	Oncospar PEG-Lasparaginase	Pegylation	Cancers	Enzon/Schering-Plough
Pegasys	Peginterferon alfa 2a	Pegylation	Hepatitis B, hepatitis C	Roche/Nektar
Pegintron	Peginterferon alfa 2b	Pegylation	Chronic hepatitis C	Schering-Plough
Rapamune	Sirolimus	Nanocrystal formulation	Immunosuppression	Wyeth Elan/Alkermes
Renagel	Sevelamer hcl	Poly (allylamine) resin	Hyperphosphatemia in hemodialysis	Genzyme
Salinum	Potassium, magnesium, chlorine	Oral liquid	Xerostomia	
Somavert	Pegvisomant	Polymer protein conjugate	Acromegaly	Pfizer
Ritalin LA	Methylphenidate Hcl	Pulsatile release Nanocrystal formulation	ADHD	Elan/Novartis
Survanta	Beractant	Liposome encapsulated	Neonatal respiratory distress	Abbott
Tricor	Fenofibrate	Nanocrystal formulation	Lipid reduction	Abbott Elan/Alkermes
Triglide	Fenofibrate	Nanocrystal formulation	Lipid reduction	SkyePharma/ First Horizon Pharmaceuticals/Sciele Pharma
Verelan/ Verelan PM	Verapamil	Elan's SODAS Multiparticulate technology	Hypertension	Elan/Alkermes Schwarz

Fonte: BCC Research - CEA-LETI- *Business Development Nanomedicine*, 2013.



Quadro 2. Síntese dos produtos nanomateriais incluindo produtos para diagnóstico disponíveis no mercado internacional, compilados pela CEA-LETI - 2013.

Product	Composition	Indication	Company
<i>In vivo Imaging</i>			
Resovist	Iron nanoparticles	Liver tumors	Schering, Berlin
Feridex/Endorem	Iron nanoparticles	Liver tumors	Advanced Magnetics, Guerbet
Gastromark/Lumirem	Iron nanoparticles	Imaging abdominal structures	Advanced Magnetics, Guerbet
<i>In Vitro Diagnostics</i>			
Lateral flow tests	Colloidal gold	Pregnancy, ovulation, HIV etc	British Biocell, Amersham/GE, Nymox
Clinical cell separation	Magnetic nanoparticles	Immunodiagnostics	Dynal/InVitrogen, Miltenyl Biotec, Immunicon
<i>Biomaterials</i>			
Ceram X duo	Nanoparticle composite	Dental filling material	Dentsply
Filtek Supreme	Nanoparticle composite	Dental filling material	3M Espe
Mondial	Nanoparticle-containing dental prosthesis	Dental restoration	Heraeus Kulzer
Premise	Nanoparticle composite	Dental repair	Sybron Dental Specialities
Tetric Evoceram	Nanoparticle composite	Dental Repair	Ivoclar Vivadent
Ostim	Nano-hydroxy apatite	Bone defects	Osartis
Perossal	Nano-hydroxy apatite	Bone defects	Aap implantate
Vitoss	Nano-hydroxy apatite	Bone defects	Orthovita
Acticoat	Silver nanoparticles	Antimicrobial wound care	Nucryst
<i>Active Implants</i>			
Pacemaker	Fractal electrodes	Heart failure	Biotronik

Fonte: BCC Research - CEA-LETI- *Business Development Nanomedicine, 2013.*

Quadro 3. Apresentação de protetores solares que utilizam nanotecnologias em sua composição ou formulação disponíveis no mercado internacional, compilados pela ABDI, 2013.

Produto	FPS	Tipo de nanoestrutura	Empresa
Red Vine Year Round Hair Sun Protection	-	Nanopartículas	Korres Natural Products Ltd.
Lancome Soleil Soft-Touch Moisturising Sun Lotion	15	Nanocápsulas de vitamina	L'Oreal
Revlon Skinlights Instant Skin Brightener Lotion	15	Topázio micronizado; quartzo micronizado	Revlon
All Day Suncare	15 e 30	Nanotecnologia patenteada	Kara Vita
BioMedic Pigment Shield	18	Óxido de zinco micronizado	La Roche-Posay
Dermatone	20	Óxido de zinco micronizado	Dermatone
Powder sunscreen	20	Óxido de zinco micronizado	Innovative skincare
Optisol™ Sun Defence	25	Microfine TiO ₂ -doped manganese (OPTISOL™)	Oxonica® Ltd.
Sensitive Skin Sunscreen	25	Dióxido de titânio micronizado	Applied Therapeutics™
Advanced Protection	30	Óxido de zinco micronizado	Skin Rx Solutions
Q-SunShade™	30	Óxido de zinco micronizado	International Cosmeceuticals, Inc.
Blue Lizard® Regular	30	Óxido de zinco micronizado	Crown Laboratories, Inc.
Rosacea Care Sunscreen "30"	30	Óxido de zinco micronizado	Rosacea Care
Sheer physical UV defense	50	Óxido de zinco micronizado	SkinCeuticals®
SunVex® IM50	50	Nanopartículas de TiO ₂ com superfície tratada	SunVex®
Cotz	58	ZnO e TiO ₂ micronizados	Fallene
Photoprot (fotoprotetor e fotoprotetor/base, claro e escuro)	100 e 45	Nanocápsulas contendo avobenzona e octocrileno (NANOPHOTON®)	BIOLAB Sanus Farmacêutica

Fonte: ABDI, 2013.

Quadro 4. Síntese dos nanomedicamentos e produtos nanotecnológicos usados em diversas aplicações terapêuticas em fase de estudos clínicos, compilado pela CEA-LETI – 2013.

Cardiovascular Diseases	Endocrinology	Hematology
<u>Brilinta (ticagrelor)</u> : AstraZeneca ; reduction of thrombotic events in patients with acute coronary syndrome. Approved July 2011	<u>Afinitor (everolimus)</u> : Novartis ; Advanced pancreatic neuroendocrine tumors treatment. Approved May 2011	NANO Adcretris (brentuximab vedotin) : Seattle Genetics ; Hodgkin lymphoma & anaplastic large cell lymphoma treatment. Approved August 2011
<u>Edarbi (azilsartan medoxomil)</u> : Takeda ; hypertension treatment of. Approved February 2011	<u>Juvisync (sitagliptin and simvastatin)</u> : Merck ; type II diabetes. Approved October 2011	<u>Ferriprox (deferiprone)</u> : Apotex ; transfusional iron overload due to thalassemia. Approved October 2011
<u>Xarelto (rivaroxaban)</u> : Bayer ; prophylaxis of deep vein thrombosis during knee or hip replacement surgery. Approved July 2011	<u>Sutent (sunitinib malate)</u> : Pfizer ; Pancreatic neuroendocrine tumors treatment. Approved May 2011	<u>Soliris (eculizumab)</u> : Alexion ; atypical hemolytic uremic syndrome treatment. Approved September 2011
Dermatology Plastic Surgery	<u>Tradjenta (linagliptin)</u> : Boehringer Ingelheim ; type II diabetes. Approved May 2011	<u>Xarelto (rivaroxaban)</u> : Bayer ; prophylaxis of deep vein thrombosis during knee or hip replacement surgery. Approved July 2011
peptide <u>Firazyr (icatibant)</u> : Shire ; acute attacks of hereditary angioedema. Approved August of 2011	Gastroenterology	Otolaryngology
<u>Gralise (gabapentin)</u> : Abbott ; postherpetic neuralgia. Approved February 2011	<u>Afinitor (everolimus)</u> : Novartis ; Advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Approved May 2011	<u>Vandetanib (vandetanib)</u> : Astra Zeneca ; thyroid cancer. Approved April 2011
CELL <u>laViv (azficel-T)</u> : Fibrocell Science ; nasolabial fold wrinkles in adults. Approved June 2011	<u>Diffid (fidaxomicin)</u> : Optimer Pharmaceuticals ; Clostridium difficile-associated diarrhea. Approved May 2011	Pulmonary Respiratory Diseases
NANO Sylatron (peginterferon alfa-2b) : Merck ; melanoma. Approved April 2011	<u>Duexis (ibuprofen and famotidine)</u> : Horizon Pharma ; rheumatoid arthritis & osteoarthritis & prevention of gastric ulcers. Approved April 2011	<u>Arcapta (indacaterol maleate inhalation powder)</u> : Novartis ; Airflow obstruction resulting from chronic obstructive pulmonary disease. Approved July 2011
antibody <u>Yervoy (ipilimumab)</u> : Bristol-Myers Squibb ; metastatic melanoma. Approved March 2011	<u>Incivek (telaprevir)</u> : Vertex ; genotype 1 chronic hepatitis C. Approved May 2011	<u>Daliresp (roflumilast)</u> : Forest Pharmaceuticals ; chronic obstructive pulmonary disease. Approved February 2011
<u>Zelboraf (vemurafenib)</u> : Roche ; BRAF + melanoma. Approved August of 2011	<u>Rectiv (nitroglycerin) ointment 0.4%</u> : ProStrakan ; chronic anal fissure. Approved June 2011	<u>Xalkori (crizotinib)</u> : Pfizer ; ALK+ non-small cell lung cancer treatment. Approved August of 2011
Obstetrics Gynecology	<u>Sutent (sunitinib malate)</u> : Pfizer ; pancreatic neuroendocrine tumors. Approved May 2011	Pharmacology Toxicology
<u>Makena (hydroxyprogesterone caproate injection)</u> : Hologic ; prevention of risk of preterm birth. Approved February 2011	<u>Victrelis (boceprevir)</u> : Merck ; chronic hepatitis C genotype 1. Approved May 2011	<u>Oxecta (oxycodone HCl)</u> : Pfizer ; Acute & chronic moderate to severe pain. Approved June 2011

Exemplos de Nanomedicamentos em fase de estudos clínicos

Exemplos de Nanomedicamentos em fase de estudos clínicos

Immunology Infectious Diseases	Musculoskeletal	Neurology	Oncology
Arcapta (indacaterol maleate inhalation powder); Novartis ; Airflow obstruction resulting from chronic obstructive pulmonary disease. Approved July 2011	Actemra (tocilizumab); Genentech ; systemic juvenile idiopathic arthritis. Approved April 2011	Abstral (fentanyl sublingual tablets); ProStrakan ; breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. Approved January 2011	Abstral (fentanyl sublingual tablets); ProStrakan ; breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. Approved January 2011
Benlysta (belimumab); Human Genome Sciences ; systemic lupus erythematosus. Approved March 2011	Duexis (ibuprofen and famotidine); Horizon Pharma ; relief of rheumatoid arthritis & osteoarthritis & prevention of gastric ulcers. Approved April 2011	Gralise (gabapentin); Abbott ; For the treatment of postherpetic neuralgia. Approved February 2011	Adcetris (brentuximab vedotin); Seattle Genetics ; Hodgkin lymphoma & anaplastic large cell lymphoma. Approved August 2011
Complera (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate); Gilead ; HIV-1 in treatment-naïve adults. Approved August of 2011	Nephrology Urology	Horizant (gabapentin enacarbil); GlaxoSmithKline ; restless legs syndrome. Approved April 2011	Afinitor (everolimus); Novartis ; advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Approved May 2011
Daliresp (roflumilast); Forest Pharmaceuticals ; chronic obstructive pulmonary disease. Approved February 2011	NBE Nulojix (belatacept); Bristol-Myers Squibb ; For the prevention of organ rejection following kidney transplant. Approved June 2011	Lazanda (fentanyl citrate) nasal spray; Archimedes ; management of breakthrough cancer pain. Approved June 2011	Lazanda (fentanyl citrate) nasal spray; Archimedes ; breakthrough cancer pain. Approved June 2011
Ofidic (fidaxomicin); Optimer Pharmaceuticals ; Clostridium difficile-associated diarrhea. Approved May 2011	AB Soliris (eculizumab); Alexion ; For the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. Approved September 2011	Onfi (clobazam); Lundbeck ; adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Approved October 2011	Sutent (sunitinib malate); Pfizer ; pancreatic neuroendocrine tumors. Approved May 2011
Edurant (rilpivirine); Tibotec ; For the treatment of HIV-1. Approved May 2011	Pharmacology Toxicology	Oxecta (oxycodone HCl); Pfizer ; acute & chronic moderate to severe pain. Approved June 2011	NANO Svalatrol (peginterferon alfa-2b); Merck ; For the treatment of melanoma. Approved April 2011
Firazyr (icatibant); Shire ; acute attacks of hereditary angioedema. Approved August of 2011	Oxecta (oxycodone HCl); Pfizer ; acute and chronic moderate to severe pain. Approved June 2011	Potiga (ezogabine); Valeant Pharmaceuticals ; partial-onset seizures. Approved June 2011	Vandetanib (vandetanib); Astra Zeneca ; thyroid cancer. Approved April 2011
Gralise (gabapentin); Abbott ; postherpetic neuralgia. Approved February 2011	Rheumatology	Vilbryd (vilazodone hydrochloride); Clinical Data ; major depressive disorder. Approved January 2011	Xalkori (crizotinib); Pfizer ; treatment of ALK+ non-small cell lung cancer. Approved August of 2011
Incivek (telaprevir); Vertex ; genotype 1 chronic hepatitis C. Approved May 2011	Actemra (tocilizumab); Genentech ; systemic juvenile idiopathic arthritis. Approved April 2011	Pediatrics Neonatology	Yervoy (ipilimumab); Bristol-Myers Squibb ; For the treatment of metastatic melanoma. Approved March 2011
Nulojix (belatacept); Bristol-Myers Squibb ; Prevention of organ rejection following kidney transplant. Approved June 2011	Duexis (ibuprofen and famotidine); Horizon Pharma ; rheumatoid arthritis & osteoarthritis & prevention of gastric ulcers. Approved April 2011	Actemra (tocilizumab); Genentech ; systemic juvenile idiopathic arthritis. Approved April 2011	Zelboraf (vemurafenib); Roche ; For the treatment of BRAF + melanoma. Approved August of 2011
Victrelis (boceprevir); Merck ; chronic hepatitis C genotype 1. Approved May 2011		Daliresp (roflumilast); Forest Pharmaceuticals ; COPD disease treatment. Approved February 2011	Zynga (abiraterone acetate); Centocor Ortho Biotech ; For the treatment of prostate cancer. Approved May 2011
		Onfi (clobazam); Lundbeck ; For associated with Lennox-Gastaut syndrome. Approved October 2011	

<http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals/drug-areas.aspx?mp=empt>

DISEASES ASSOCIATED TO NANOPARTICLE EXPOSURE

C. Buzea, I. Pacheco, & K. Robbie, *Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, Biointerphases 2 (2007) MR17-MR71*

POTENCIAIS RISCOS...

.....

Intervir sobre nanotecnologias?

sim/não ...

Como?

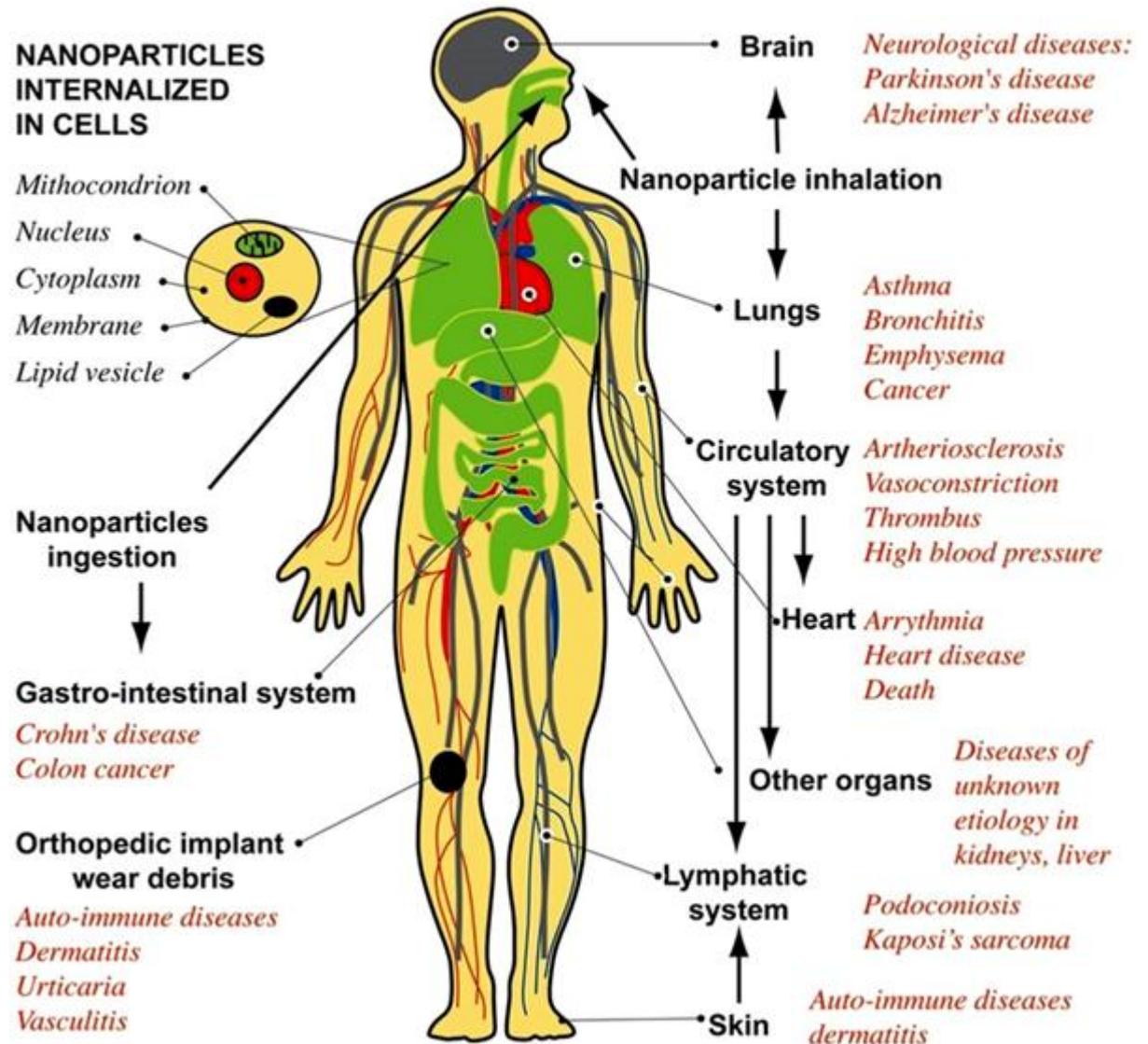


Tabela 2 – Apresentação de alguns exemplos de mobilidade e transporte das nanopartículas no organismo em função do tamanho.

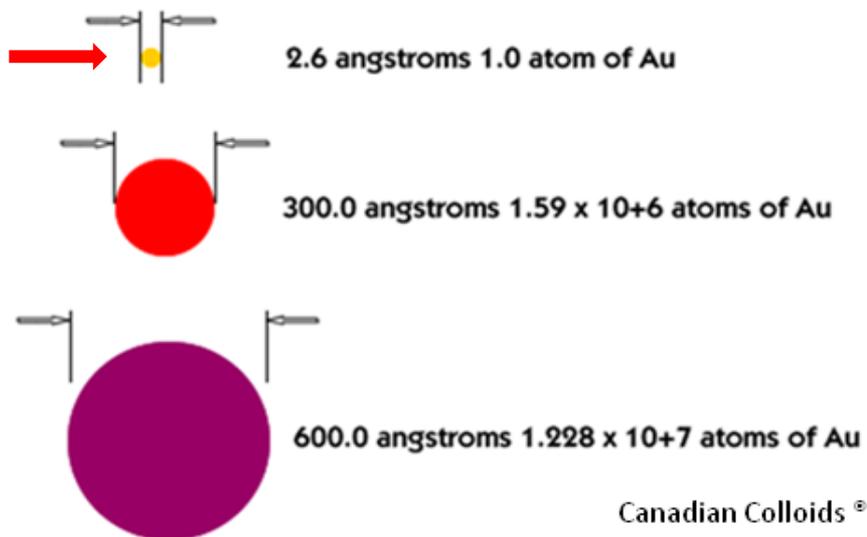
Tamanho das Nanopartículas (em nanômetros – nm)	Características e mobilidade no organismo
300 a 1000 nm	Nesta faixa as nanopartículas predominantemente entram nas células por fagocitose ou pinocitose e são direcionados a compartimentos celulares.
100 a 300 nm	Nesta faixa de tamanho possuem mobilidade e podem atingir o sistema linfático e penetrar na corrente sanguínea e algumas células
Abaixo de 100 nm	Nanopartículas abaixo de 100 nm alteram substancialmente as propriedades físico-químicas, e, estas se acentuam quanto menor for a partícula, aumentando a interação nanopartícula e células.
50 a 70 nm	Neste tamanho, as partículas podem incrustar no tecido pulmonar e desencadear processos inflamatórios, por exemplo.
50 nm	Com 50 nm as partículas podem permear as membranas celulares, em transporte passivo em células de diversos tecidos.
30 nm	Acentua-se a partir deste tamanho a permeabilidade hematoencefálica.
10 nm	Neste tamanho ou menores há fortes interações com macromoléculas extra ou intracelular.

Fonte: <http://www.boell-latinoamerica.org/downloads/revistananotecnologia.pdf> (2009) e Garnett and Kallireri - *Nanomedicines and nanotoxicology: some physiological principles* (2006).

AU



Altera as propriedades em função do tamanho



Colóides de nanopartículas de ouro de diferentes diâmetros



2 5 6 12 16 18 24 60 90 150 nm

Crédito da foto: Irawati Kandela



DIAGNÓSTICO INSTITUCIONAL

I. Percepção Institucional

II. Expertise

III. Levantamento de produtos

- Iniciativas regulatórias

- I. NACIONAL
- II. INTERNACIONAL

Importância da Nanotecnologia

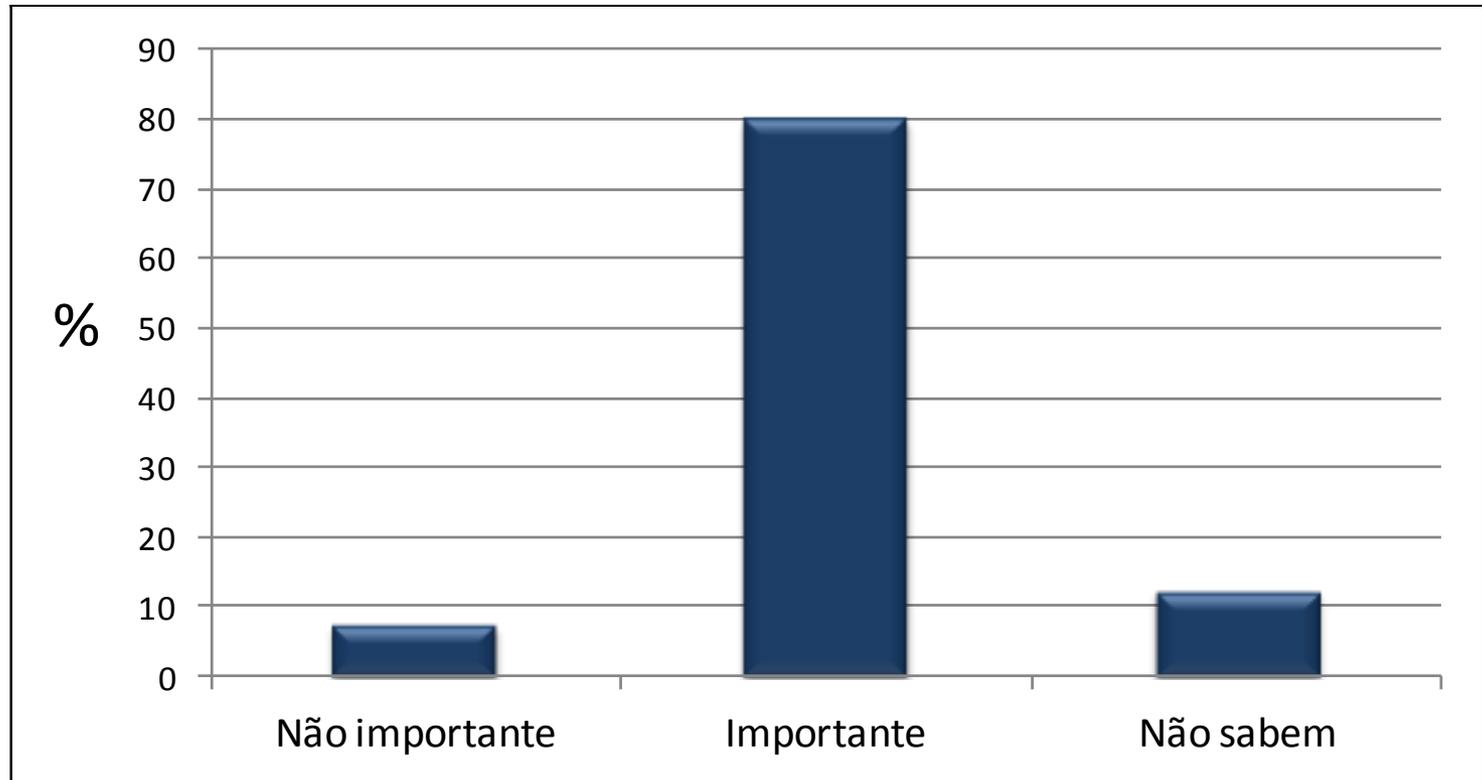


Figura 7 – Resultado do questionamento a servidores da ANVISA sobre a importância das nanotecnologias. Pesquisa realizada em Junho 2013.

Expertise em nanotecnologia na Agência

16 servidores - < 1%

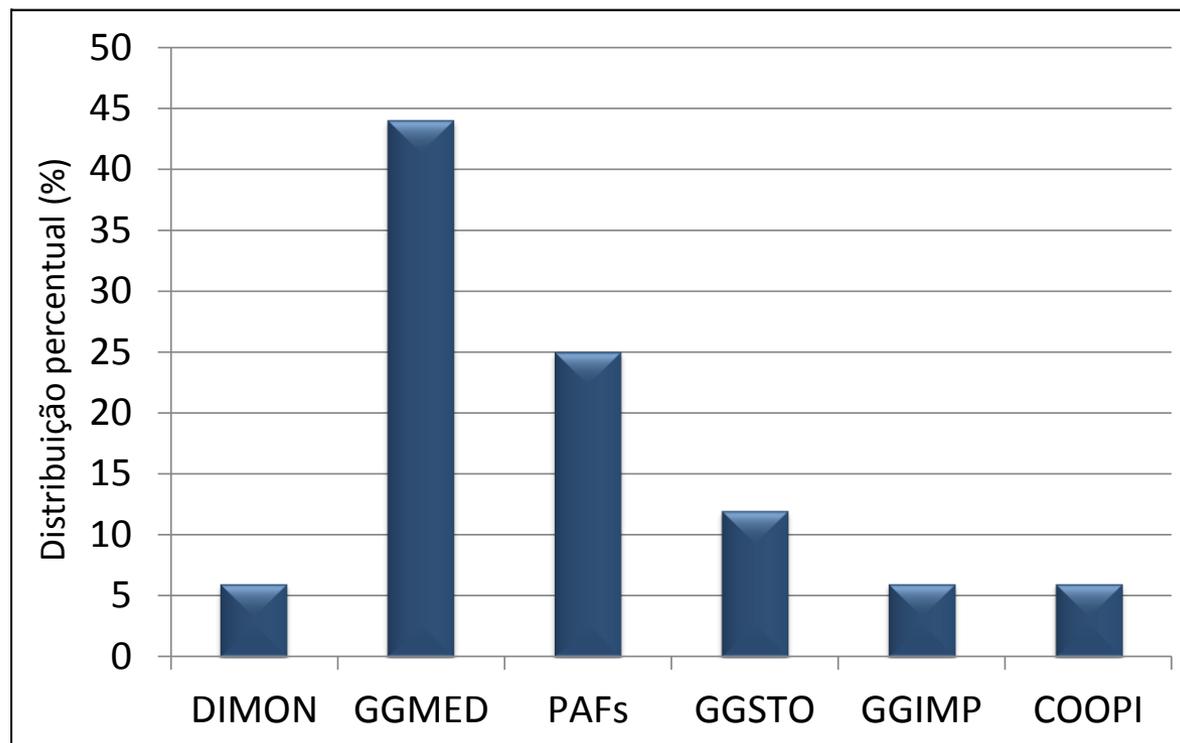


Figura 12 – Representação da distribuição percentual dos servidores da ANVISA com conhecimento em nanotecnologias nas áreas de atuação. Situação em dezembro de 2013.

Produtos que fazem referência a nanotecnologia na Agência

Tabela 4 – Resultado do levantamento de produtos que fazem referência ao uso de nanotecnologias entre os produtos registrados na agência, discriminados por classes de produtos.

Produtos	Área Técnica	Nº Produtos	% do total
Cosméticos	GGCOS	599	94,0
Saneantes	GGSAN	20	3,1
Medicamentos	GGMED	10	1,6
Produtos para saúde	GGTPS	07	1,1
Alimentos	GGALI	01	0,2
Total	-----	637	100

Fonte: CIN/ANVISA, 2014.

Produtos que fazem referência a nanotecnologia na Agência

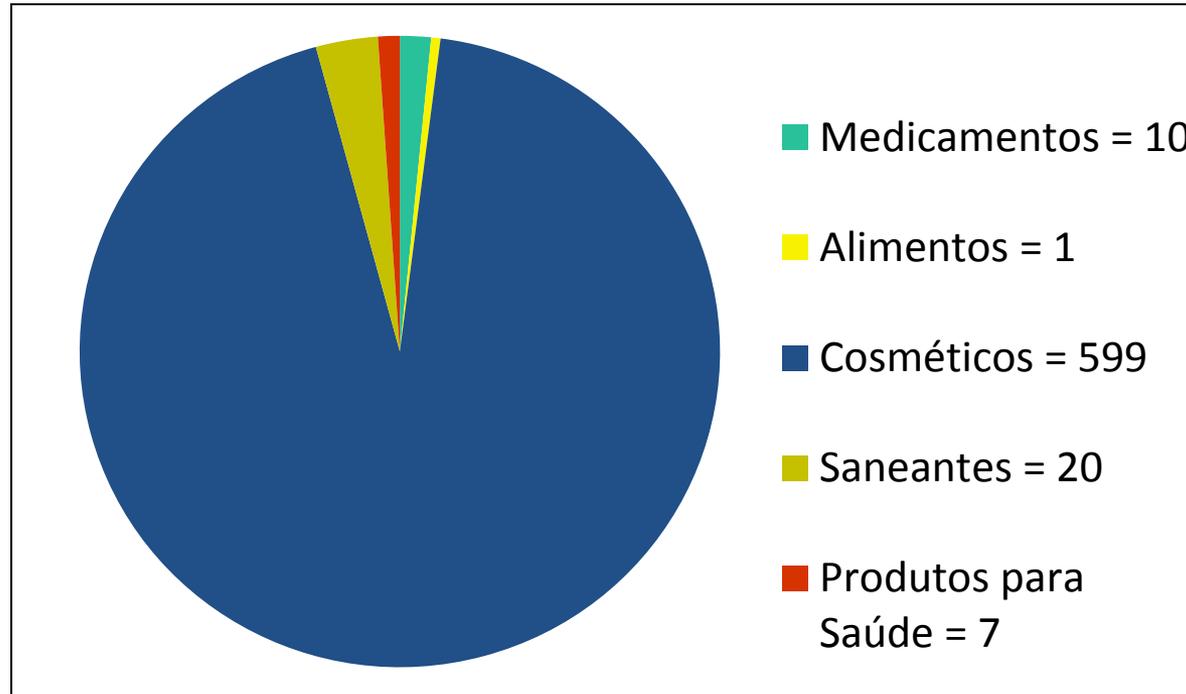


Figura 13 – Representação diagramática do resultado do levantamento dos produtos nanotecnológicos identificados na ANVISA.

Iniciativas regulatórias no Brasil

Quadro 12. Projetos de Lei apresentados no Congresso Nacional com o objetivo de legislar sobre a matéria de nanotecnologias.

PROJETO DE LEI	PROPONENTE	EMENTA	STATUS
Nº 6.741/2013	Deputado Sarney Filho	Dispõe sobre a Política Nacional de Nanotecnologia, a pesquisa, a produção, o destino de rejeitos e o uso da nanotecnologia no país, e dá outras providências.	Em tramitação
Nº 5133/2013	Deputado Sarney Filho	Regulamenta a rotulagem de produtos da nanotecnologia e de produtos que fazem uso da nanotecnologia	Em tramitação
Nº 131/2010 (Senado)	Senador Tião Vianna	Altera o Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969, que institui normas básicas sobre alimentos, e a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, para determinar que rótulos, embalagens, etiquetas, bulas e materiais publicitários de produtos elaborados com recurso à nanotecnologia contenham informação sobre esse fato.	Arquivado
Nº 5.076/2005	Deputado Edson Duarte	Dispõe sobre a pesquisa e o uso da nanotecnologia no País, cria Comissão Técnica Nacional de Nanosseguurança - CTNano, institui Fundo de Desenvolvimento de Nanotecnologia	Arquivado

Fonte: Câmara dos Deputados, 2013.

Relação entre Mercado x Regulação

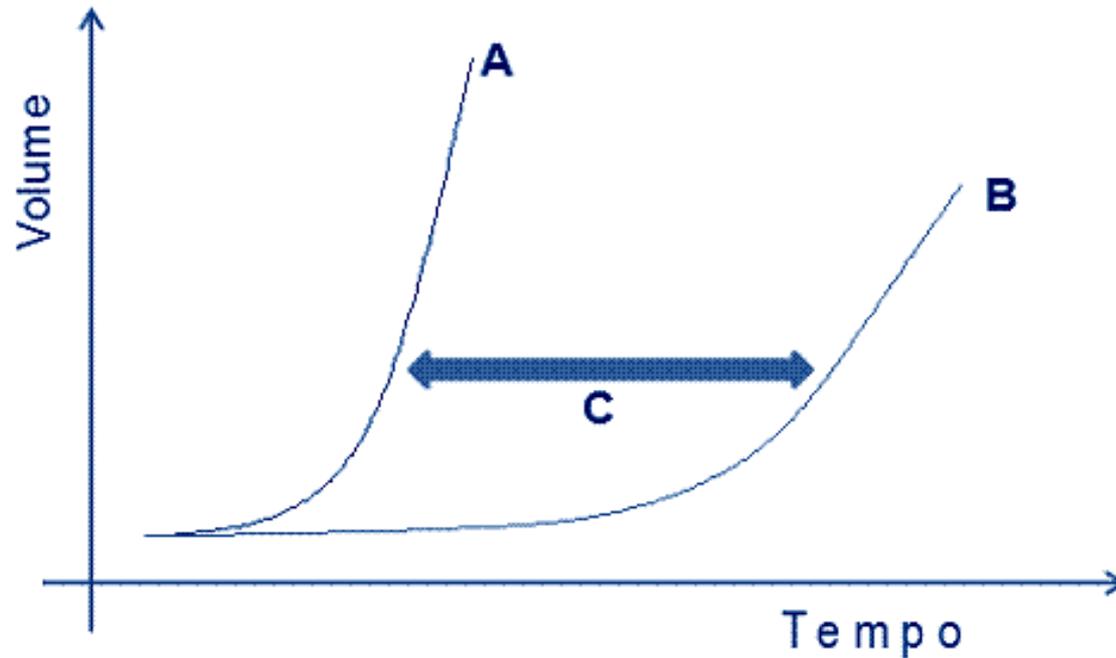
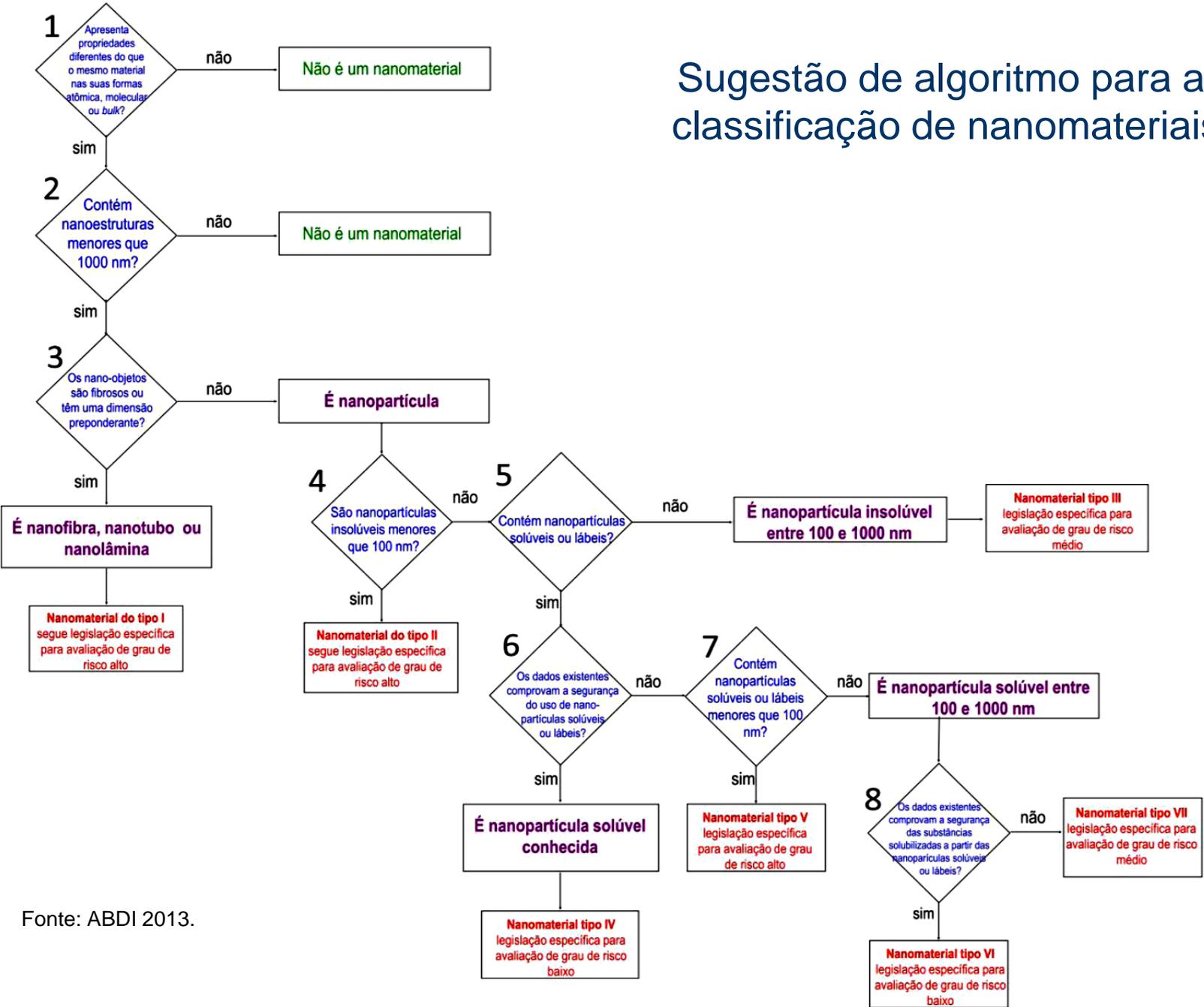


Figura 4. Representação da evolução: A – Oferta de produtos pelo mercado contendo nanopartículas; B – Desenvolvimento de mecanismos regulatórios pelas autoridades responsáveis; C – GAP (lacuna) entre a célere oferta de produtos pelo mercado e a capacidade de resposta das autoridades regulatórias no desenvolvimento dos mecanismos regulatórios apropriados.

Fonte: Binsfeld, 2013 (modificado de acordo com Linkov; Satterstrom, 2008).

Sugestão de algoritmo para a classificação de nanomateriais



Fonte: ABDI 2013.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- a) Há consenso geral, entre os setores, da necessidade de regulação em nanotecnologia – consumidores e ambientalistas solicitam regulação devido ao elevado grau de incertezas sobre a segurança dos produtos e processos nanotecnológicos. Investidores entendem que ausência de regulação gera insegurança jurídica, sendo esta prejudicial ao desenvolvimento, produção e comercialização de produtos nanotecnológicos;
- b) Há iniciativas parlamentares visando o estabelecimento de legislações específicas sobre o uso das nanotecnologias, que terão importantes repercussões para a Agência;
- c) Há diversos produtos nanotecnológicos de livre circulação no mercado sem que tenha havido análise técnica específica;
- d) Há produtos nanotecnológicos sujeitos à vigilância sanitária que não são identificados ou reconhecidos como tal pela Agência, em função de não haver norma regulatória que exige a informação sobre a natureza nanotecnológica.
- e) Há limitado conhecimento e capacidade técnica em nanotecnologias sendo necessário definir estratégia de capacitação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- f) Há a necessidade de acompanhar a evolução regulatória internacional, visto que o processo regulatório internacional é dinâmico e com frequentes ajustes, conceituais e novos regulamentos.
- g) Há, ainda, limitações conceituais, técnicas, científicas e estruturais para que se possa ter uma regulamentação cientificamente referenciada.
- h) Há a necessidade de fomento em pesquisas regulatórias, com vistas a superar lacunas importantes para o estabelecimento de regulamentos mais precisos e específicos para as nanotecnologias.
- i) Há manifestações da sociedade civil demonstrando preocupação com a crescente oferta de produtos nanotecnológicos, e gera demandas para iniciar discussões sobre sua regulamentação.
- j) Há a necessidade de segregar e agrupar os produtos nanotecnológicos em distintas categorias, baseados em sua variabilidade estrutural e características físico-químicas, que conferem propriedades que podem representar maior ou menor risco sanitário (por exemplo, nanopartículas solúveis ou insolúveis; lipossomas ou nanodots/dendrímeros, etc.).

SUGESTÕES APRESENTADAS PELO CIN À DIRETORIA COLEGIADA

1. A renovação do mandato e atribuições do Comitê Interno de Nanotecnologia (CIN), com a finalidade de coordenar as ações internas de nanotecnologia julgadas prioritárias pela DICOL e o cumprimento do tema 112 da Agenda Regulatória;
2. a elaboração de norma que obrigue o proponente a informar sobre a natureza nanotecnológica dos produtos e processos registrados ou notificados na ANVISA;
3. a elaboração de normas ou guias específicos destinados à avaliação de segurança, monitoramento e controle dos produtos (cosméticos, medicamentos, saneantes, etc.) ou processos nanotecnológicos na área de competência da ANVISA;
4. a constituição de grupos de trabalhos de nanotecnologia, de caráter técnico específico, com o objetivo de preparar documentos técnicos, pareceres, normas, guias orientadores no âmbito das competências da Agência;

SUGESTÕES APRESENTADAS PELO CIN À DIRETORIA COLEGIADA

- 5) a elaboração de um algoritmo binário baseado em perguntas (inclusão/exclusão) para direcionar a classificação de diferentes nanopartículas e nanomateriais, os quais diferem no seu grau de risco ou perigo em potencial, permitindo o estabelecimento de uma matriz, que agrupe nanopartículas ou nanomateriais com similar grau de risco, e assim, permitir o estabelecimento de categorias de nanoproductos, com distintos graus de risco (por exemplo, nanotubos de carbono e lipossomas).
- 6) a elaboração de um plano de ação ou estratégia de capacitação de recursos humanos na área de nanotecnologia para servidores da Agência, assim como, a participação em eventos que tratem de temas de análise de risco e regulação das nanotecnologias;
- 7) estabelecer cooperação com agências congêneres sobre estratégias regulatórias e de avaliação de risco de produtos nanotecnológicos;
- 8) participação ativa na elaboração da Política Nacional de Nanotecnologia e avaliação de Projetos de Lei, através do Comitê Interministerial de Nanotecnologia;

SUGESTÕES APRESENTADAS PELO CIN À DIRETORIA COLEGIADA

- 9) estimular e priorizar o fomento em pesquisa regulatória com vistas a superar lacunas importantes para o estabelecimento de regulamentos mais precisos e específicos para as nanotecnologias;
- 10) a realização, pela Agência, de seminários e reuniões técnicas específicas de acordo com as demandas das áreas técnicas;
- 11) estabelecer um banco de dados sobre nanopartículas ou nanomateriais manufacturados relacionados à saúde humana e segurança ambiental.
- 12) avaliar a viabilidade de estabelecer acordos setoriais como instrumento regulatório para produtos e processos nanotecnológicos.

OBRIGADO!

Pedro Binsfeld (PhD)

Coordenador do Comitê Interno de Nanotecnologia – CIN

Assessor da DIMON - Anvisa

pedro.binsfeld@anvisa.gov.br



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

