

RESOLUÇÃO-RDC Nº 10, DE 02 DE JANEIRO DE 2001
DOU DE 9 de Janeiro de 2001

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 28 de dezembro de 2000, considerando que a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 estabeleceu as bases legais para a instituição do medicamento genérico no País; considerando que a mesma Lei, em seu art. 2º, determina a sua regulamentação pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária; considerando que a implantação do medicamento genérico no País é prioridade da política de medicamentos do Ministério da Saúde; considerando a necessidade de assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos, bem como garantir sua intercambialidade com os respectivos produtos de referência, adotou a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.

Art. 2º Determinar que, para o registro de medicamentos genéricos, as empresas interessadas cumpram na íntegra os dispositivos deste regulamento.

Parágrafo único. Caso não tenha havido ainda, a divulgação oficial por parte da ANVISA, de um medicamento de referência qualquer, as empresas interessadas em registrar o seu genérico correspondente deverão formular questionamento por escrito a ANVISA, que fará a indicação solicitada.

Art. 3º Determinar que somente poderão realizar os testes necessários para as provas de Equivalência Farmacêutica, de Biodisponibilidade e de Bioequivalência de que trata este Regulamento, os centros devidamente autorizados pela ANVISA para estas finalidades.

Parágrafo único. As empresas interessadas na execução desses ensaios deverão providenciar seu cadastramento na ANVISA e cumprir com os requisitos legais pertinentes à sua atividade.

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS

1. ABRANGÊNCIA

As provas de bioequivalência, a aferição da equivalência terapêutica, da equivalência farmacêutica, o registro, a intercambialidade e a dispensação dos medicamentos genéricos regem-se por este regulamento.

2. DEFINIÇÕES

2.1. Denominação Comum Brasileira (DCB) - denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária.

2.2. Denominação Comum Internacional (DCI) - denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial da Saúde.

2.3. Biodisponibilidade - indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

2.4. Equivalentes Farmacêuticos - são medicamentos que contém o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

2.5. Medicamentos Bioequivalentes - são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade.

2.6. Equivalência Terapêutica - dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmacêuticamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos in vitro.

2.7. Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.

2.7.1. Medicamento Genérico - medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.

2.7.2. Medicamento Inovador - medicamento apresentando em sua composição ao menos um fármaco ativo que tenha sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável pelo seu desenvolvimento e introdução no mercado no país de origem, e disponível no mercado nacional. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência, entretanto, na ausência do mesmo, a ANVISA indicará o medicamento de referência.

2.7.3. Medicamento de Referência - medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

2.7.4. Medicamento Similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

3. CRITÉRIOS E CONDIÇÕES PARA O REGISTRO E O CONTROLE DE QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

processo de registro de medicamentos genéricos será composto por três etapas: primeira etapa: pré-submissão; segunda etapa: submissão; terceira etapa: pós-registro. As orientações quanto aos documentos necessários constam nos itens das respectivas etapas. Todos os documentos para registro de medicamentos genéricos remetidos à ANVISA deverão ser capeados pela "Folha de Rosto" (ANEXO X) devidamente preenchida.

Obs.: A Etapa 1 Pré-Submissão, é facultativa. Caso seja de conveniência do solicitante, pode-se iniciar o processo na Etapa 2 Submissão, desde que as exigências descritas no item 3.1 estejam implementadas e contempladas nessa etapa

3.1. Etapa 1 - pré-submissão (Fase de preparação para Registro do Medicamento)

3.1.1. Medicamento Nacional

3.1.1.1. Medicamento SEM registro na ANVISA

3.1.1.1.1. Solicitação de autorização para fabricação de lotes piloto

A solicitação deverá conter as seguintes informações:

- a) fórmula padrão, processo e equipamentos utilizados na fabricação do medicamento;
- b) protocolo detalhado de estudo de estabilidade, conforme GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE (ANEXO I, deste regulamento);
- c) métodos analíticos empregados;
- d) protocolo de estudo de equivalência farmacêutica, indicando o medicamento de referência, com a descrição dos ensaios a serem realizados, conforme GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA (ANEXO II deste regulamento);

e) protocolo de estudo de bioequivalência, em duas cópias, apresentado de acordo com o GUIA PARA PROTOCOLO E RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE E DE BIOEQUIVALÊNCIA (ANEXO III deste regulamento). Nos casos em que não se aplica a realização de tais estudos, quando indicado no GUIA PARA ISENÇÃO E SUBSTITUIÇÃO DE ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA (ANEXO IV deste regulamento), apresentar justificativa técnica que fundamente tal isenção.

3.1.1.1.2. Autorização para fabricação de lotes piloto

A empresa, desde que satisfeitas as exigências do item 3.1.1.1.1, estará autorizada a fabricar três lotes do medicamento contendo, no mínimo, 100.000 unidades farmacotécnicas para as formas farmacêuticas sólidas de uso oral. Para as demais formas farmacêuticas serão exigidos lotes de, no mínimo, 10 % do lote industrial. Para medicamentos com alto valor agregado, será exigida a fabricação de, no mínimo, 30.000 unidades farmacotécnicas ou justificativa técnica para a produção de lote de tamanho menor.

3.1.1.2. Medicamento COM registro na ANVISA

No caso de medicamento já registrado no Ministério da Saúde, destinado ao registro e comercialização como medicamento genérico, as exigências do item 3.1.1.1 poderão ser atendidas retrospectivamente, desde que comprovada a validação do(s) método(s) analítico(s), conforme GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS (ANEXO V deste regulamento), bem como a validação do processo de fabricação, ou cronograma de sua execução, e o procedimento operacional padrão de limpeza dos equipamentos. Nestes casos, a empresa deverá apresentar:

- a) cópias de dossiês completos de produção e controle de qualidade, referentes a três lotes fabricados nos últimos três anos;
- b) validação dos métodos analíticos empregados. No caso de metodologia farmacopéica, apresentar dados de precisão, exatidão e linearidade;
- c) dados de estabilidade de três lotes, contemplando o prazo de validade estabelecido;
- d) protocolo de estudo de equivalência farmacêutica (ANEXO II deste regulamento);
- e) protocolo de estudo de bioequivalência (ANEXO III deste regulamento), em duas cópias. Nos casos em que não se aplica a realização de tais estudos, apresentar justificativa técnica que fundamente tal isenção;

Obs.: na impossibilidade de atendimento a qualquer dos itens anteriores, a empresa deverá cumprir com a(s) respectiva(s) exigência(s) do item 3.1.1.1.

3.1.2. Medicamento Importado

3.1.2.1. Com teste de bioequivalência a ser realizado NO País

Os procedimentos são:

a) importar amostras - para tanto, seguir a legislação vigente para obtenção da licença de importação de amostras para testes in-vitro e in-vivo;

No caso de medicamento importado, destinado ao registro e comercialização como medicamento genérico, as exigências do item 3.1.1.1 poderão ser atendidas retrospectivamente, desde que comprovada a validação do(s) método(s) analítico(s), conforme GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS (ANEXO V deste regulamento), bem como a validação do processo de fabricação, ou cronograma de sua execução, e o procedimento operacional padrão de limpeza dos equipamentos. Nestes casos, a empresa deverá apresentar:

b) cópias de dossiês completos de produção e controle de qualidade, referentes a três lotes fabricados nos últimos três anos;

c) validação dos métodos analíticos empregados. No caso de metodologia farmacopéica, apresentar dados de precisão, exatidão e linearidade;

d) dados de estabilidade de três lotes, contemplando o prazo de validade estabelecido;

e) protocolo de estudo de equivalência farmacêutica (ANEXO II deste regulamento);

f) protocolo de estudo de bioequivalência (ANEXO III deste regulamento), em duas cópias. Nos casos em que não se aplica a realização de tais estudos, apresentar justificativa técnica que fundamente tal isenção;

Obs.: 1 na impossibilidade de atendimento a qualquer dos itens anteriores, a empresa deverá cumprir com a(s) respectiva(s) exigência(s) do item 3.1.1.1.

3.1.2.2. Com teste de bioequivalência realizado FORA do País

Para medicamentos fabricados fora do País, cujos estudos de bioequivalência já tenham sido realizados, conforme as diretrizes desta Resolução, deve-se:

a) importar amostras - Para tanto, seguir a legislação vigente para obtenção da licença de importação de amostras para testes in-vitro;

No caso de medicamento importado, destinado ao registro e comercialização como medicamento genérico, as exigências do item 3.1.1.1 poderão ser atendidas retrospectivamente, desde que comprovada a validação do(s) método(s) analítico(s), conforme GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS (ANEXO V deste regulamento), bem como a validação do processo de fabricação, ou cronograma de sua execução, e o procedimento operacional padrão de limpeza dos equipamentos. Nestes casos, a empresa deverá apresentar:

b) cópias de dossiês de ensaios de dissolução comparativos entre os três medicamentos: teste, referência internacional empregada no estudo de bioequivalência

e referência nacional, de acordo com as diretrizes do GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI) (ANEXO VIII deste regulamento);

c) relatório técnico dos estudos de correlação in-vitro/in-vivo (ANEXO IX deste regulamento), ou justificativa técnica de sua não realização;

d) cópia de documentos que comprovem a origem do medicamento de referência utilizado no estudo de bioequivalência (referência internacional), através de informações sobre o fabricante (mesma empresa, licenciamento, etc);

e) cópias de dossiês completos de produção e controle de qualidade, referentes a três lotes fabricados nos últimos três anos;

f) validação dos métodos analíticos empregados. No caso de metodologia farmacopéica, apresentar dados de precisão, exatidão e linearidade;

g) dados de estabilidade de três lotes, contemplando o prazo de validade estabelecido;

h) protocolo de estudo de equivalência farmacêutica (ANEXO II deste regulamento);

i) relatório técnico do estudo de bioequivalência (ANEXO III deste regulamento), em duas cópias. Nos casos em que não se aplica a realização de tais estudos, apresentar justificativa técnica que fundamente tal isenção;

Obs.: 1 na impossibilidade de atendimento a qualquer dos itens anteriores, a empresa deverá cumprir com a(s) respectiva(s) exigência(s) do item 3.1.1.1.

Obs.: 2 após a publicação do registro, a critério da ANVISA, poderá ser solicitado um novo estudo de bioequivalência tendo como referência o medicamento indicado pela Agência a ser realizado, preferencialmente, no Brasil.

Obs.: 3 para medicamentos fabricados fora do País, que não se enquadrem no item 3.1.2.2, todas as exigências descritas no item 3.1.1.1 deverão ser cumpridas, sendo dispensada autorização de fabricação descrita no item 3.1.1.1.2.

3.2. Etapa 2 submissão (Solicitação de Registro de Medicamento Genérico)

Para esta etapa, o procedimento para solicitação de registro de medicamentos genérico é único, ou seja, é o mesmo para medicamento nacional ou importado.

3.2.1. aspectos legais

a) comprovante de depósito bancário original e cópia autenticada;

b) cópia de Licença de Funcionamento da empresa e/ou Alvará Sanitário atualizado;

c) cópia da Autorização de Funcionamento da empresa publicada no Diário Oficial da União (DOU);

d) certificado de Responsabilidade Técnica, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;

e) certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) emitido pela ANVISA para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado.

Obs.: para medicamentos importados é necessária a apresentação do certificado de registro de medicamento genérico no país de origem.

3.2.2. Aspectos técnicos

3.2.2.1. Formulários de petição FP1 e FP2

3.2.2.2. Relatório técnico

Relatório técnico deverá apresentar:

3.2.2.2.1. Dados gerais

a) caracterização física e físico-química de todos os componentes da fórmula contemplando ponto de fusão, solubilidade, pKa, impurezas, polimorfismo, forma física (amorfa/cristalina), solvatação (solvato/hidrato/anidro) e quiralidade, entre outros;

b) forma farmacêutica;

c) fórmula indicando os componentes por dose, e quando possível, por grama, mililitro, unidade padrão internacional, relação sal/base e excessos utilizados;

d) função que as substâncias desempenham na fórmula;

e) via de administração (para formas farmacêuticas líquidas descrever o dosador incluído na embalagem, quando houver);

f) instruções de uso, quando for o caso;

g) indicações, finalidade ou uso a que se destina;

h) contra-indicações;

i) efeitos colaterais e reações adversas;

j) restrições ou cuidados que devem ser considerados;

k) precauções e advertências;

l) interação medicamentosa e alimentar;

m) alteração nos exames clínicos laboratoriais;

- n) superdosagem: sinais, sintomas e condutas;
- o) prazo de validade;
- p) cuidados de conservação.

3.2.2.2.2. Dados de farmacodinâmica

- a) mecanismo(s) de ação;
- b) posologia (doses máximas e mínimas);
- c) justificativa das doses indicadas;
- d) índice terapêutico, quando couber.

3.2.2.2.2. Dados de farmacocinética

- a) absorção;
- b) distribuição;
- c) biotransformação;
- d) excreção.

3.2.2.3. Relatório de produção e controle de qualidade

3.2.2.3.1. Produção

Apresentar relatório contendo:

- a) a descrição completa da fórmula mestre designando os componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), respeitando-se esta ordem de prioridade;
- b) descrição da quantidade de cada substância, expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, indicando sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente;
- c) a validação dos métodos analíticos empregados;
- d) a validação do processo produtivo, ou cronograma de sua execução, e o procedimento operacional padrão de limpeza dos equipamentos;

Obs.: A reprodutibilidade de resultados entre o lote utilizado no estudo de bioequivalência e os lotes produzidos subsequentemente, deve ser verificada empregando-se métodos descritos na Farmacopéia Brasileira ou outros compêndios

reconhecidos pela legislação vigente. Caso contrário, pode-se utilizar os métodos e especificações propostos no dossiê de registro do medicamento, realizando-se, quando couber, estudo de correlação in vitro-in vivo que considere as características de solubilidade e permeabilidade do fármaco (ANEXO IX deste regulamento).

3.2.2.3.2. Controle de qualidade

3.2.2.3.2.1. Matéria-prima

3.2.2.3.2.1.1. Excipientes

Citar a referência bibliográfica.

Obs.: no caso de medicamento não descrito em compêndios oficiais, apresentar especificações e métodos de análise adotados.

3.2.2.3.2.1.2. Fármacos

Para medicamento descrito em compêndios oficiais, apresentar:

- a) a(s) empresa(s) fabricante(s) e a rota de síntese;
- b) descrição das especificações;
- c) os métodos analíticos utilizados e a identificação;
- d) a quantificação e limites de seus principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco;
- e) a relação dos solventes utilizados no processo;
- f) para os fármacos que apresentem quiralidade, cuja proporção de estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento: dados sobre os teores dos estereoisômeros, sempre que a metodologia analítica estiver disponível;
- g) para os fármacos que apresentem polimorfismo: informações sobre os prováveis polimorfos e, sempre que possível, a metodologia analítica para sua determinação.

Obs.: 1 no caso de fármaco não descrito em compêndios oficiais apresentar, adicionalmente, o método analítico devidamente validado.

Obs.: 2 será aceita a indicação de, no máximo, três empresas fabricantes de fármaco, desde que todos os parâmetros citados anteriormente, sejam informados no processo de registro. O fármaco proveniente de qualquer um dos fabricantes citados, deverá cumprir integralmente as especificações adotadas no desenvolvimento e teste do medicamento.

3.2.2.3.2.2. Medicamento

3.2.2.3.2.2.1. Especificações e métodos analíticos (enviar, adicionalmente, cópia em disquete em MS-Word)

Para medicamentos farmacopéicos descrever as especificações e os métodos analíticos utilizados, destacando-se, quando for o caso, o(s) ensaio(s) in-vitro que assegure(m) a reprodutibilidade da biodisponibilidade lote a lote, desde que comprovada a correlação in-vitro/in-vivo, quando couber (ANEXO IX deste regulamento); as especificações de qualidade devem contemplar aspectos relevantes à sua eficácia e segurança.

Obs.: Para medicamentos não farmacopéicos apresentar, adicionalmente, a validação do método analítico utilizado.

3.2.2.3.2.2.2. Equivalência farmacêutica

Em todos os casos, a empresa deverá comprovar a equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência, utilizando, quando couber, monografia atualizada da Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, de outros códigos autorizados pela legislação vigente. Os resultados devem ser apresentados conforme modelo de relatório de equivalência farmacêutica (ANEXO II deste Regulamento).

3.2.2.3.2.2.3. Estabilidade

a) apresentar resultados e avaliação do estudo de estabilidade acelerada dos três lotes produzidos. Os medicamentos classificados nos itens 3.1.1.2 e 3.1.2, da fase de pré-submissão, deverão apresentar dados de estabilidade, contemplando o prazo de validade estabelecido;

Obs.: Nos casos de medicamentos registrados recentemente em que o teste de estabilidade a longo prazo não tenha sido concluído, excepcionalmente, e a critério da ANVISA, poderá ser aceito o teste acelerado.

b) os medicamentos genéricos importados a granel deverão apresentar os resultados e a avaliação do teste de estabilidade, no acondicionamento final de comercialização;

c) a avaliação dos resultados do estudo de estabilidade deve destacar a projeção do prazo de validade e condições de armazenamento e distribuição recomendadas;

3.2.2.3.2.3. Material de acondicionamento e embalagem

Descrever as especificações e os métodos analíticos utilizados.

3.2.2.4. Relatório de testes biofarmacotécnicos

Apresentar relatório técnico contendo os resultados e avaliação do estudo de bioequivalência, conforme ANEXO III deste regulamento. O estudo de bioequivalência deve ser realizado utilizando-se o mesmo lote empregado no estudo de equivalência farmacêutica. No caso de medicamentos genéricos novos (produção de três lotes), deve-se utilizar um lote para o qual tenha sido comprovada a estabilidade para a

realização dos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência. O relatório técnico deverá ser enviado em duas cópias.

3.2.2.5. Dizeres de embalagem secundária, primária e bula

Os dizeres de embalagem secundária, primária e bula devem ser equivalentes aos do medicamento de referência, estando de acordo com a legislação vigente. Enviar cópia em disquete em MS-Word e duas vias impressas.

3.3. Etapa 3: Pós-registro

3.3.1. Informações que a empresa deverá enviar após a publicação do registro

a) indicar a distribuição dos primeiros lotes de fabricação (no mínimo 3) para a ANVISA que, a seu critério, fará apreensão para análise de controle;

b) resultados e avaliação final do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes produzidos de acordo com o protocolo aprovado;

c) declaração do prazo de validade e condições de armazenamento e distribuição definitivos;

d) relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica;

3.3.2. Modificações que necessitam de aprovação prévia para sua implementação pelo fabricante

a) substituição de fabricante do fármaco;

b) alterações da rota de síntese do fármaco;

c) alterações na fórmula e/ou material de acondicionamento e embalagem;

d) mudanças no local de fabricação, área de produção e de equipamentos utilizados;

e) aumento ou diminuição do tamanho de lote;

f) alterações no processo produtivo.

A empresa deverá apresentar Formulários de Petição (FP1 e FP2) acompanhados da documentação exigida no item 3.2.1, incluindo relatório técnico relativo aos aspectos inerentes às alterações propostas.

3.3.3. Informações dos efeitos da alimentação sobre a absorção e requisição de um novo estudo de bioequivalência

Estudos de bioequivalência que avaliem o efeito da alimentação sobre a absorção de fármacos poderão ser requeridos na fase pós-registro. Outras situações em que possam

ser requeridos novos estudos de bioequivalência são descritas no ANEXO VI deste regulamento.

4. PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS EM GERAL

As provas de biodisponibilidade deverão ser apresentadas de acordo com o ANEXO III deste regulamento.

4.1. Etapas do estudo de biodisponibilidade

4.1.1 Etapa clínica

a) os medicamentos a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade deverão, inicialmente, ser analisados segundo sua monografia inscrita na Farmacopéia Brasileira e, na falta desta, em outros códigos autorizados pela legislação vigente;

b) o estudo de biodisponibilidade é realizado, geralmente, por meio da quantificação do fármaco ou do metabólito ativo na circulação (freqüentemente em plasma ou soro), ou através de sua quantificação na urina, quando justificado;

c) o estudo de biodisponibilidade é do tipo aberto, aleatório, cruzado. Os voluntários recebem os medicamentos teste e referência (medicamento administrado por via intravenosa ou, quando não for indicada, uma solução oral do fármaco) em ocasiões separadas (períodos), em esquema de dose simples ou múltipla. O intervalo entre os períodos deverá ser de, no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco, ou do metabólito, quando o mesmo for ativo;

d) o cronograma de coleta das amostras deverá contemplar um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco, ou do metabólito, quando o mesmo for ativo;

e) o número mínimo de voluntários sadios deverá ser de 12, do sexo masculino (exceto para os casos em que o medicamento seja indicado apenas para mulheres), com idade entre 18 e 50 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido. A ANVISA poderá exigir um número maior de voluntários para fármacos que apresentam grande variabilidade;

f) o peso dos voluntários deverá estar em um limite de $\pm 15\%$ do peso considerado normal, levando-se em consideração a altura e estrutura física;

g) deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem estar identificados;

h) medicamentos citotóxicos devem ser testados em pacientes voluntários, portadores da patologia para a qual o medicamento é indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de seu representante legal, em caso de impossibilidade do mesmo;

i) o investigador deve preencher um formulário de registro de eventos adversos e relacionar os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos;

j) o projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido devem ser submetidos a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) credenciado no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde/MS;

k) os voluntários participantes dos estudos clínicos, que necessitem de confinamento, deverão permanecer em local apropriado que atenda às Boas Práticas de Clínica (BPC), sob a responsabilidade de um médico;

4.1.2. Etapa analítica

a) todas as etapas do estudo deverão ser realizadas de acordo com as normas internacionais de Boas Práticas de Laboratório (BPL);

b) os métodos analíticos devem ser validados conforme ANEXO V deste regulamento;

c) estudos de estabilidade do fármaco nos líquidos biológicos devem ser realizados, conforme item 3 do ANEXO V deste regulamento;

d) o protocolo analítico deverá conter os critérios para reanálise das amostras. Não mais do que 20% das amostras poderão ser reanalisadas;

e) a perda de amostras em qualquer etapa do processo analítico deverá ser justificada;

f) a análise das amostras poderá ser efetuada nas seguintes condições: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Para análise de amostras em duplicata, deve-se utilizar o valor médio, e para triplicata, a média dos dois valores mais próximos;

4.1.3. Etapa estatística

4.1.3.1. Os parâmetros farmacocinéticos serão obtidos das curvas de concentração sanguínea do fármaco versus tempo e analisados, estatisticamente, para determinação da biodisponibilidade;

4.1.3.2. Os seguintes parâmetros farmacocinéticos devem ser determinados:

4.1.3.2.1. Área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo t ($ASC0-t$), onde t é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente;

4.1.3.2.2. Área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito ($ASC0-inf$), onde $ASC0-inf = ASC0-t + Ct/lz$, onde Ct é a última concentração do fármaco determinada experimentalmente e lz é a constante de eliminação da fase terminal. A $ASC0-t$ deve ser igual ou superior a 80% da $ASC0-inf$;

4.1.3.2.3. O pico de concentração máxima (C_{max}) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (T_{max}) devem ser obtidos diretamente sem interpolação dos dados;

4.1.3.2.4. A depuração (D), o volume aparente de distribuição (Vd) e a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$)^b do fármaco e/ou metabólito também devem ser determinados, embora não haja necessidade de tratamento estatístico;

4.1.3.2.5. Nos estudos que empregam doses múltiplas devem ser determinados os seguintes parâmetros:

a) ASC_{0-t} calculado no intervalo de dose (t) no estado de equilíbrio;

b) C_{max} e T_{max}, obtidos sem interpolação de dados;

c) concentração mínima do fármaco (C_{min}), determinada no final de cada intervalo de dose do estado de equilíbrio;

d) concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C^* = ASC_{0-t} / t$);

e) grau de flutuação no estado de equilíbrio [$GF = (C_{max} - C_{min}) / C^* \times 100$];

4.1.3.2.6. No caso de estudos com doses múltiplas deve-se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e de referência;

4.1.3.2.7. A biodisponibilidade absoluta (F) do medicamento deverá ser determinada e corresponde à fração da dose administrada do fármaco efetivamente absorvida. É calculada através da relação entre a área sob a curva (ASC_{0-inf}) obtida após administração do medicamento teste (Te) por via extravascular e a ASC_{0-inf} obtida após administração do medicamento referência (R) por via intravenosa. Caso a administração intravenosa não seja possível, pode-se empregar uma solução contendo o fármaco, administrada por via oral. O cálculo de F é efetuado através da fórmula:

$$F(\%) = \frac{ASC_{0-inf}(Te) \times Dose(R)}{ASC_{0-inf}(R) \times Dose(Te)} \times 100$$

4.1.3.2.8. informar os programas (softwares) usados para a análise estatística dos dados.

5. CRITÉRIOS PARA PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

As provas de bioequivalência de medicamentos genéricos deverão contemplar três etapas: clínica, analítica e estatística, e devem ser apresentadas conforme o ANEXO III deste regulamento.

5.1. Etapa clínica

a) os medicamentos teste e referência a serem submetidos ao estudo de bioequivalência deverão, inicialmente, ser analisados segundo sua monografia inscrita na Farmacopéia Brasileira e, na falta desta, em outros códigos autorizados pela legislação vigente, seguindo protocolo de equivalência farmacêutica (ANEXO II deste

regulamento). A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5% (cinco por cento);

b) o estudo de bioequivalência é realizado, geralmente, por meio da quantificação do fármaco ou do metabólito ativo na circulação (frequentemente em plasma ou soro) ou através de sua quantificação na urina, quando justificado. Alternativamente, o estudo poderá ser realizado comparando medidas farmacodinâmicas;

c) o estudo de bioequivalência é do tipo aberto, aleatório, cruzado. Os voluntários recebem os medicamentos teste e referência em ocasiões separadas (períodos), em esquema de dose simples ou múltipla. Os medicamentos devem ser administrados com volume de líquido (geralmente água) padronizado (usualmente 200 ml);

d) o número de períodos e de seqüências do estudo será determinado em função do número de medicamentos em análise, de forma a assegurar a validade estatística. O intervalo entre os períodos deverá ser de, no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco ou do metabólito, quando o mesmo for ativo;

e) em geral, emprega-se a quantificação do fármaco em amostras de sangue, plasma ou soro. O cronograma de coleta das amostras deverá contemplar um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou do metabólito, quando o mesmo for ativo;

f) o número de voluntários sadios deverá sempre assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo de bioequivalência. O número mínimo de voluntários é, geralmente, igual a 24 indivíduos, com idade entre 18 e 50 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido;

g) de acordo com o medicamento, os estudos poderão ser conduzidos com voluntários do sexo masculino, feminino ou ambos, sendo que neste último caso, o número de homens e de mulheres deverá ser igual;

h) o peso dos voluntários deverá estar em um limite de $\pm 15\%$ do peso considerado normal para homens e mulheres, levando-se em consideração a altura e estrutura física;

i) deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem estar identificados;

j) medicamentos citotóxicos devem ser testados em pacientes voluntários, portadores da patologia para a qual o medicamento é indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de seu representante legal, em caso de impossibilidade do mesmo;

k) o investigador deve preencher um formulário de registro de eventos adversos e relacionar os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos;

l) o projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido devem ser submetidos a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) credenciado no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional

de Saúde/MS. Deverá constar no título do projeto o nome do fármaco, a dosagem, a forma farmacêutica e nome do fabricante dos medicamentos teste e de referência. Esse título também deverá constar no protocolo experimental, no termo de consentimento livre e esclarecido, bem como no parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

m) os voluntários participantes dos estudos clínicos, que necessitem de confinamento, deverão permanecer em local apropriado que atenda às Boas Práticas de Clínica (BPC), sob a responsabilidade de um médico;

5.2. Etapa analítica

a) todas as etapas do estudo deverão ser realizadas de acordo com as normas internacionais de Boas Práticas de Laboratório (BPL);

b) os métodos analíticos devem ser validados, conforme ANEXO V deste regulamento;

c) estudos de estabilidade do fármaco nos líquidos biológicos devem ser realizados, conforme item 3 do ANEXO V deste regulamento;

d) o protocolo analítico deverá conter os critérios para reanálise das amostras; não mais do que 20% das amostras poderão ser reanalisadas;

e) deve-se justificar qualquer perda de amostra;

f) a análise das amostras poderá ser efetuada nas seguintes condições: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Para análise de amostras em duplicata, deve-se considerar o valor médio e para triplicata os dois valores mais próximos;

g) todas as determinações com valores menores do que o Limite de Quantificação (LQ), deverão ser consideradas iguais a zero, para os cálculos estatísticos.

5.3. Etapa estatística

5.3.1. Metodologia geral

5.3.1.1. Os parâmetros farmacocinéticos serão obtidos das curvas de concentração sanguínea do fármaco versus tempo, e analisados estatisticamente para determinação da bioequivalência;

5.3.1.2. Os seguintes parâmetros farmacocinéticos devem ser determinados:

5.3.1.2.1. A área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo t (ASC_0-t), onde t é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente;

5.3.1.2.2. A área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (ASC_0-inf), onde $ASC_0-inf = ASC_0-t + Ct/lz$, onde Ct é a última concentração do fármaco determinada experimentalmente e lz é a constante de eliminação da fase terminal. A ASC_0-t deve ser igual ou superior a 80% da ASC_0-inf ;

5.3.1.2.3. O pico de concentração máxima (C_{max}) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (T_{max}) devem ser obtidos diretamente sem interpolação dos dados;

5.3.1.2.4. A depuração (D), o volume aparente de distribuição (V_d) e a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do fármaco e/ou metabólito também devem ser determinados, embora não haja necessidade de tratamento estatístico;

5.3.1.2.5. Para estudos que empregam doses múltiplas devem ser determinados os seguintes parâmetros:

a) ASC_0-t calculado no intervalo de dose (t) no estado de equilíbrio;

b) C_{max} e T_{max} , obtidos sem interpolação de dados;

c) concentração mínima do fármaco (C_{min}), determinada no final de cada intervalo de dose do estado de equilíbrio;

d) concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C^* = ASC_0-t / t$);

e) grau de flutuação no estado de equilíbrio [$GF = (C_{max} - C_{min})/C^* \times 100$];

5.3.1.2.6. Para avaliação da bioequivalência devem ser empregados os parâmetros ASC_0-t , C_{max} e T_{max} ;

5.3.1.2.7. No caso de estudos com doses múltiplas deve-se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e referência;

5.3.2. Análise estatística

a) deve-se realizar análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos ASC_0-t e C_{max} para avaliar os efeitos de sequência (grupo), de voluntários, de período e de tratamento;

b) para um estudo que emprega uma única dose dos medicamentos teste e referência, a ANOVA é geralmente realizada com os dados de ASC_0-t e C_{max} transformados em logaritmo. A distribuição dos dados transformados aproxima-se mais a uma distribuição normal em relação aos dados não transformados;

c) deve-se empregar para análise de ASC_0-t e C_{max} , dois testes t unicaudais, com nível de significância de $\alpha = 0,05$, construindo-se um intervalo de confiança (IC) de 90% para a razão entre as médias dos valores obtidos com os medicamentos teste e referência, para cada um destes parâmetros, utilizando-se dados transformados em logaritmo. T_{max} será analisado como diferença individual: teste(-)referência, construindo-se um intervalo de confiança (IC) de 90%, utilizando-se teste não paramétrico;

d) dois medicamentos serão considerados bioequivalentes quando o IC de 90% para a razão entre as médias de ASC_0-t e de C_{max} estiver compreendido entre 80 e 125%.

Outros limites de IC de 90% poderão ser aceitos mediante justificativas científicas. Quando clinicamente relevante, Tmax deverá também ser considerado;

e) para fármacos que apresentem baixo índice terapêutico, tais como carbamazepina, ácido valpróico, clindamicina, entre outros, deve-se adotar IC 95%;

f) programas estatísticos validados devem ser utilizados;

g) quando necessário, modelos estatísticos apropriados, dependendo do tipo de estudo de bioequivalência (por exemplo, de doses múltiplas) devem ser empregados;

h) no caso de voluntários que apresentem comportamento discrepante nos parâmetros de absorção, em relação aos demais voluntários, sua exclusão do estudo deverá ser justificada. Deverão ser apresentados os resultados do estudo com e sem a inclusão de seus dados;

i) informar os programas (softwares) usados para a análise estatística dos dados.

6. PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

As exigências descritas neste capítulo, somente terão efeito a partir da existência do(s) medicamento(s) genérico(s), na forma da Lei 9787/99, registrado(s) na ANVISA e disponibilizado(s) ao consumo.

6.1. Prescrição

a) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as prescrições pelo profissional responsável adotarão obrigatoriamente, a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI);

b) nos serviços privados de saúde, a prescrição ficará a critério do profissional responsável, podendo ser realizada sob nome genérico ou comercial, que deverá ressaltar, quando necessário, as restrições à intercambialidade;

c) no caso do profissional prescriptor decidir pela não intercambialidade de sua prescrição, esta manifestação deverá ser efetuada por item prescrito, de forma clara, legível e inequívoca, devendo ser feita de próprio punho, não sendo permitida quaisquer formas de impressão, colagem de etiquetas, carimbos ou outras formas automáticas para esta manifestação.

6.2. Dispensação

a) será permitida ao profissional farmacêutico a substituição do medicamento prescrito, exclusivamente, pelo medicamento genérico correspondente, salvo restrições expressas pelo profissional prescriptor;

b) nestes casos, o profissional farmacêutico deve indicar a substituição realizada na prescrição, por seu carimbo onde conste seu nome e número de inscrição do Conselho Regional de Farmácia, datar e assinar;

c) nos casos de prescrição utilizando nome genérico, somente será permitida a dispensação do medicamento de referência ou de um genérico correspondente;

d) é dever do profissional farmacêutico explicar detalhadamente a dispensação realizada ao paciente ou usuário, bem como fornecer toda a orientação necessária ao consumo racional do medicamento genérico;

e) a substituição genérica deverá ser baseada na relação de medicamentos genéricos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e cujos registros tenham sido publicados no Diário Oficial da União;

f) a relação de medicamentos genéricos deverá ser divulgada pela ANVISA pelos meios de comunicação.

ANEXO I

GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

1. TIPOS DE ESTUDO

1.1. Estudos de estabilidade acelerada

São destinados a aumentar a velocidade de degradação química e modificação física de uma substância e/ou alterações de características de forma farmacêutica, usando condições forçadas de armazenamento, com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições normais de armazenamento;

1.2. Estudos de estabilidade de longa duração

São validações dos experimentos em relação às características físicas, químicas e biológicas do medicamento, durante e depois do prazo de validade esperado.

2. PROCEDIMENTO

2.1. Amostragem

2.1.1. Para fins de autorização: três lotes

2.1.1.1. Os lotes amostrados deverão conter, no mínimo, 100.000 unidades farmacotécnicas para as formas farmacêuticas sólidas de uso oral.

2.1.1.2. Para medicamentos de alto valor agregado, os lotes amostrados deverão conter, no mínimo, 30.000 unidades farmacotécnicas. Lotes de tamanho menor deverão ser justificados tecnicamente;

2.1.1.3. Para as demais formas farmacêuticas serão exigidos lotes de, no mínimo, dez por cento do lote industrial;

2.1.1.4. Os lotes deverão ser fabricados com diferentes lotes do fármaco;

2.1.2. Devem constar do estudo, todos os detalhes sobre o lote

- a) número de lote;
- b) tamanho do lote;
- c) condições de armazenamento;
- d) resultado dos ensaios;
- e) data de fabricação;
- f) tipo de material de acondicionamento;
- g) número de amostras testadas por lote;
- h) número de amostras analisadas por período;

2.1.3. O estudo deve ser executado com o medicamento em seu acondicionamento original de comercialização.

2.2. Condições dos ensaios

2.2.1. O estudo de estabilidade acelerada deve ser realizado a 40 ± 2 °C / $75 \pm 5\%$ de umidade relativa (UR), durante seis meses, com análises em 0, 30, 60, 90, e 180 dias, ou a 50 ± 2 °C / $90 \pm 5\%$ de UR durante três meses, com análise em 0, 30, 60 e 90 dias;

2.2.2. O estudo de estabilidade de longa duração deve ser realizado a 30 ± 2 °C / $70 \pm 5\%$ de UR, durante o período em que se pretende comprovar a estabilidade do produto. Neste caso, no primeiro ano, as amostras devem ser analisadas nos tempos 0, 3, 6, 9 e 12 meses, e depois deste período uma vez ao ano;

2.2.3. Para medicamentos cujo fármaco seja sensível ao calor e que requeiram armazenamento em condições alternativas de temperatura mais baixa, os estudos de estabilidade acelerada deverão ser conduzidos, no mínimo, a 15 °C acima da temperatura recomendada para armazenamento. Este estudo deve ser conduzido por seis meses, em condições de umidade relativa apropriadas. Outras condições serão aceitas mediante justificativa;

2.2.4. Considerações especiais podem ser necessárias para medicamentos que podem sofrer alterações físicas e/ou químicas devido à baixa temperatura; por exemplo, suspensões ou emulsões que possam sedimentar; cremes, óleos ou preparações semi-sólidas que possam apresentar alterações de viscosidade; e, preparações líquidas que possam gerar problemas de precipitação, por exemplo, soluções concentradas;

2.2.5. Quando o medicamento é acondicionado em recipientes que representam uma barreira para o vapor de água (ampola, frasco-ampola, seringas preenchidas), não há necessidade de realizar armazenamento em condições de alta umidade relativa. Baixa

umidade relativa pode afetar de modo adverso medicamentos líquidos acondicionados em embalagens semi-permeáveis (soluções em bolsas plásticas, gotas nasais em frascos plásticos, e assemelhados). Nestes casos o estudo de estabilidade acelerado deve ser realizado também nestas condições;

2.2.6. O protocolo do estudo deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e biológicas, quando for o caso. Deve-se avaliar, também, a presença ou formação qualitativa e quantitativa de sub-produtos e/ou produtos de degradação, utilizando-se metodologia adequada.

3. DISPOSIÇÕES GERAIS

3.1. Os ensaios de estabilidade acelerada permitem estabelecer um período de vida útil provisório. Os mesmos devem ser complementados com estudos de longa duração, realizados nas condições de armazenamento determinadas para o medicamento. Formam parte de um programa de estabilidade;

3.2. Os resultados dos estudos de estabilidade de longa duração se empregam para:

- a) estabelecer o período de vida útil do medicamento;
- b) confirmar o período de vida útil projetado;
- c) recomendar as condições de armazenamento;

3.3. Os estudos de estabilidade acelerada para a determinação do período de vida útil e as condições de armazenamento, podem ser aceitos provisoriamente por um período de seis meses, ou três meses, em situações drásticas, como requisito para o registro de um medicamento;

3.4. Vencido o período definido como provisório, o período de vida útil deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração;

3.5 O período de vida útil se determina sempre de acordo com as condições de armazenamento;

3.6 Se os lotes de um determinado medicamento apresentam diferentes perfis de estabilidade, o período de vida útil proposto deve ser aquele baseado no lote menos estável;

3.7. Pode ser estabelecido um período de vida útil tentativo de 24 meses quando:

- a) o princípio ativo é considerado estável;
- b) os estudos realizados de acordo com o protocolo resultarem positivos;
- c) existem dados indicativos de que as formulações similares têm um período de vida útil de 24 meses ou mais;

d) houver continuidade dos estudos de longa duração até alcançar o período de vida útil.

3.8 Depois de avaliar a estabilidade, devem constar da embalagem secundária e primária do medicamento as seguintes condições de armazenamento:

a) manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C);

b) manter entre 2°C e 8°C, sob refrigeração;

c) manter abaixo de 8°C, sob refrigeração;

d) manter congelado (-5°C a -20°C);

e) manter abaixo de 18°C;

3.9 As informações adicionais tais como: proteger da luz e manter em lugar seco, deverão ser incluídas, sempre e quando não sejam para ocultar problemas de estabilidade;

3.10. Em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição deve constar o período pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, em condições de armazenamento determinadas;

3.11. Os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do medicamento ou, se existir mais de um, com aquele que estime obter o medicamento reconstituído menos estável, nas condições de temperaturas mais desfavoráveis.

ANEXO II

GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO

DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

1. CRITÉRIOS PARA OS ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA PARA MEDICAMENTOS ISENTOS DO ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA, CONFORME ANEXO IV DESTE REGULAMENTO

Os estudos deverão ser realizados em medicamentos teste e referência com, preferencialmente, até seis meses de fabricação. O medicamento referência deve cumprir com todos os requisitos farmacopéicos.

1.1. Para ser registrado como genérico, o medicamento deve:

Cumprir em sua totalidade com os requisitos farmacopéicos da monografia individual, inscrita na Farmacopéia Brasileira. No caso de utilização de algum outro código autorizado pela legislação vigente, os requisitos farmacopéicos da monografia deverão ser complementados com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia

Brasileira vigente, para a forma farmacêutica em estudo. Na falta de monografia farmacopéica oficial, o estudo deverá ser realizado utilizando-se método fornecido pela empresa solicitante, validado pelo laboratório executor do estudo, complementando-se com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente. O estudo deverá ser realizado utilizando-se substâncias químicas de referência e /ou padrões biológicos oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente. Os ensaios para a comprovação da equivalência farmacêutica devem ser realizados, simultaneamente, nos medicamentos teste e referência;

1.2. Apresentar Relatório Técnico de Equivalência Farmacêutica, contendo:

1.2.1. Certificado(s) de análise da Equivalência Farmacêutica do(s) medicamento(s) teste e referência, contemplando os seguintes itens:

1.2.1.1. No cabeçalho dos certificados:

- a) nome fantasia do medicamento referência;
- b) nome genérico segundo a DCB ou DCI;
- c) nome do fabricante;
- d) forma farmacêutica;
- e) número do lote;
- f) data de fabricação;
- g) prazo de validade;
- h) número e data de emissão do certificado;

1.2.1.2. No corpo dos certificados:

- a) características do medicamento;
- b) testes realizados (físico-químicos, químicos, biológicos etc);
- c) especificações de cada ensaio com citação das fontes pesquisadas;
- d) resultados encontrados;

1.2.1.3. No rodapé dos certificados:

- a) data e assinatura do(s) analista(s) e do responsável;
- b) observações pertinentes;

1.2.2. Parecer conclusivo sobre a Equivalência Farmacêutica do medicamento estudado.

1.3. Os históricos individuais das análises realizadas, contemplando os dados utilizados na avaliação de cada ensaio incluindo, dados estatísticos, tabelas com resultados, cópia dos cromatogramas e espectros, dos medicamentos teste e referência, estarão à disposição da Empresa contratante e da ANVISA.

2. CRITÉRIOS PARA ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA QUANDO A MESMA FOR ACEITA COMO INDICATIVO DA BIOEQUIVALÊNCIA, DE ACORDO COM O ITEM 2 DO ANEXO IV DESTE REGULAMENTO

Nos casos em que a equivalência farmacêutica for aceita como indicativo da bioequivalência, para obter registro como medicamento genérico, o mesmo deve cumprir as exigências citadas no item 1, realizando-se, também, estudo comparativo dos perfis de dissolução em relação ao medicamento de referência conforme o GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI) (ANEXO VIII deste regulamento).

3. CRITÉRIOS PARA ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA PARA MEDICAMENTOS A SEREM SUBMETIDOS AO ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Os estudos deverão ser realizados em medicamentos teste e referência com, preferencialmente, até seis meses de fabricação. O medicamento de referência deve cumprir com todos os requisitos farmacopéicos.

3.1. Para obter registro como genérico, o medicamento deve:

3.1.1. Cumprir em sua totalidade com os requisitos farmacopéicos da monografia individual, inscrita na Farmacopéia Brasileira. No caso de utilização de algum outro código autorizado pela legislação vigente, os requisitos farmacopéicos da monografia deverão ser complementados com os ensaios descritos em métodos gerais descritos na Farmacopéia Brasileira vigente, para a forma farmacêutica em estudo. Na falta de monografia farmacopéica oficial, o estudo deverá ser realizado utilizando-se método fornecido pela empresa solicitante, validado pelo laboratório executor do estudo, complementando-se com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente. O estudo deverá ser realizado utilizando-se substâncias químicas de referência e /ou padrões biológicos oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente. Os ensaios para a comprovação da equivalência farmacêutica devem ser realizados, simultaneamente, nos medicamentos teste e referência;

3.1.2. a diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5%, sem, contudo, ultrapassar os limites farmacopéicos.

3.2. Apresentar os resultados do estudo comparativo de perfis de dissolução, de acordo com o ANEXO VIII deste regulamento.

3.3. Apresentar Relatório Técnico de Equivalência Farmacêutica, contendo:

3.3.1. Certificado(s) de análise do(s) medicamento(s) teste e referência, contemplando os seguintes itens:

3.3.1.1. No cabeçalho dos certificados

- a) nome fantasia do medicamento referência;
- b) nome genérico segundo a DCB ou DCI;
- c) nome do fabricante;
- d) forma farmacêutica;
- e) número do lote;
- f) data de fabricação;
- g) prazo de validade;
- h) número e data de emissão do certificado;

3.3.1.2. No corpo dos certificados

- a) características do medicamento;
- b) testes realizados (físico-químicos, químicos, biológicos etc);
- c) especificações de cada teste com citação das fontes pesquisadas;
- d) resultados encontrados;

3.3.1.3. No rodapé dos certificados

- a) data e assinatura do(s) analista(s) e do responsável;
- b) observações pertinentes;

3.3.2. Parecer conclusivo sobre a equivalência farmacêutica do medicamento estudado.

3.4. Os históricos individuais das análises realizadas, contemplando os dados utilizados na avaliação de cada ensaio incluindo, dados estatísticos, tabelas com resultados, cópia dos cromatogramas e espectros, dos medicamentos teste e referência, estarão à disposição da Empresa contratante e da ANVISA.

ANEXO III

GUIA PARA PROTOCOLO E RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE E DE BIOEQUIVALÊNCIA

1. Título do projeto (deve conter o nome do fármaco, a dosagem, a forma farmacêutica e o nome dos fabricantes dos medicamentos teste e referência);
2. Investigador principal (pesquisador responsável);
3. Investigador clínico (deve ser obrigatoriamente um profissional médico);
4. Número e data do protocolo;
5. Objetivo do estudo;
6. Delineamento do estudo:
 - 6.1. Tipo;
 - 6.2. Medicamentos teste e referência (descrição, número do lote, data de fabricação, prazo de validade, etc);
 - 6.3. Posologia (dose e volume de líquido para administração);
 - 6.4. Local e forma de confinamento dos voluntários;
 - 6.5. Horários de jejum e de alimentação;
 - 6.6. Cronograma de coleta das amostras;
 - 6.7. Procedimentos para manipulação das amostras;
 - 6.8. Métodos analíticos;
7. População do estudo:
 - 7.1. Descrição detalhada (sexo, idade, peso, altura);
 - 7.2. Seleção de voluntários:
 - 7.2.1. Avaliação clínica (história médica e exame físico);
 - 7.2.2. Exames clínicos laboratoriais: eletrocardiograma, exames hematológicos, bioquímicos (incluindo provas de função hepática e renal), sorológicos (Hepatite B, Hepatite C, HIV), beta HCG (para as mulheres) e urina tipo I.
 - 7.3. Critérios de inclusão;
 - 7.4. Critérios de exclusão;
 - 7.5. Restrições e proibições: antes, durante e após o estudo;
 - 7.6. Critérios para descontinuação ou retirada de voluntários do estudo;

8. Reações adversas e procedimentos de emergência;

9. Considerações éticas:

9.1. Princípios básicos - devem seguir as resoluções vigentes do Conselho Nacional de Saúde-Ministério da Saúde (CNS/MS), que regulamentam as normas de pesquisa em seres humanos;

9.2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) credenciado no Comitê Nacional de ética em Pesquisa (CONEP) do CNS/MS;

10. Análise dos dados:

10.1. Validação do procedimento analítico;

10.2. Tratamento estatístico;

11. Apêndices;

11.1 Amostras de retenção (deve-se informar o número de unidades dos medicamentos teste e referência que deverão ser retidas, suficientes para repetir o ensaio. Essas amostras devem ser armazenadas em condições adequadas para preservar as características originais dos produtos até o vencimento de sua validade);

11.2. Inventário dos medicamentos utilizados no estudo (deve-se informar o número de unidades dos medicamentos teste e referência utilizadas no ensaio, bem como qualquer perda ocorrida);

11.3. Modelo de termo de consentimento livre e esclarecido;

11.4. Formulário de registro de eventos adversos;

11.5. Lista de randomização

12. Os documentos a serem submetidos à ANVISA, juntamente com o relatório técnico do estudo de bioequivalência são:

12.1. Dados dos estudos de validação;

12.2. Curvas de calibração e respectivas equações;

12.3. Validação das corridas analíticas;

12.4. série completa dos cromatogramas de 20% dos voluntários, com curvas de calibração e controles de qualidade;

12.5. Todos os procedimentos operacionais padrão (POP's) da parte analítica, dados originais, cálculos de concentração e reanálise de amostras;

12.6. Procedimento de transporte das amostras de líquidos biológicos, quando for o caso;

12.7. Procedimento para a execução da etapa clínica - POP's da parte clínica: instruções ao voluntário, identificação das amostras, procedimento de coleta de sangue, procedimento para a administração dos medicamentos;

12.8. Relato de desvios de protocolo

Obs.: 1 Toda documentação apresentada, referente às fases clínica e analítica, deve ser assinada pelos respectivos responsáveis.

Obs.: 2 O relatório técnico relativo ao estudo de biodisponibilidade e de bioequivalência deverá ser entregue em duas cópias impressas e uma cópia em disquete contendo planilhas em MS-Excel com os resultados dos parâmetros farmacocinéticos calculados individualmente (ASC_{0-t}, C_{max} e T_{max}), e os valores individuais das concentrações plasmáticas do fármaco, para todas as fases do estudo.

Obs.: 3 O protocolo do estudo, em duas cópias, deverá ser entregue juntamente com o relatório técnico.

ANEXO IV

GUIA PARA ISENÇÃO E SUBSTITUIÇÃO DE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

1. OS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA SÃO DISPENSADOS PARA OS SEGUINTE TIPOS DE MEDICAMENTOS

1.1. Medicamentos administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intratecal), como soluções aquosas que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;

1.2. Soluções de uso oral que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e que não contêm excipientes que afetem a motilidade gastrointestinal ou a absorção do fármaco;

1.3. Pós para reconstituição que resultem em solução que cumpra com os requisitos (1.1) e (1.2);

1.4. Gases;

1.5. Soluções aquosas otológicas e oftálmicas que contêm o mesmo fármaco, nas mesmas concentrações em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;

1.6. Para medicamentos de uso tópico, não destinados a efeito sistêmico, contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis, destinados ao uso

otológico e oftálmico, que se apresentem na forma de suspensão, devem ser apresentados os resultados de estudos farmacodinâmicos que fundamentem a equivalência terapêutica, sendo que o modelo de estudo farmacodinâmico deve ser aprovado previamente pela ANVISA;

1.7. Medicamentos inalatórios ou sprays nasais administrados com ou sem dispositivo, apresentados sob forma de solução aquosa e contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;

1.8. Medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrointestinal.

2. CASOS EM QUE A BIOEQUIVALÊNCIA PODE SER SUBSTITUÍDA PELA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

2.1. No caso de medicamentos genéricos de liberação imediata, com várias dosagens, mesma forma farmacêutica e formulações equivalentes, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação, o estudo de bioequivalência deverá ser realizado com a maior dosagem ficando isentas desse estudo as de menor dosagem, caso os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam comparáveis (conforme o GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI) ANEXO VIII deste regulamento). Não sendo possível utilizar a maior dosagem no estudo de bioequivalência deve-se justificar tecnicamente. Esta regra se aplica aos fármacos que apresentam farmacocinética linear na faixa terapêutica;

2.2. Para medicamentos isentos de prescrição médica, que contenham os fármacos ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno, na forma farmacêutica sólida, haverá isenção do estudo de bioequivalência caso o perfil de dissolução seja comparável ao do medicamento de referência, empregando-se os critérios de comparação descritos no ANEXO VIII deste regulamento.

2.3. Medicamentos de aplicação tópica, exceto os previstos no item 1.6, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

ANEXO V

GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

a) A validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar precisão, exatidão, linearidade, sensibilidade e especificidade, adequados à análise. Desse modo, é importante ressaltar que todos os equipamentos e materiais devem apresentar-se devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados;

b) Deve-se utilizar substâncias químicas de referência e /ou padrões biológicos oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente. Serão admitidos estudos utilizando padrões secundários desde que seja comprovada sua certificação, na ausência de substâncias químicas de referência e/ou padrões biológicos farmacopéicos;

c) Para os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência deve-se utilizar padrão interno, sempre que métodos cromatográficos forem utilizados. Deve-se justificar a impossibilidade de sua utilização;

d) As informações contidas nesse guia são mais indicadas para métodos cromatográficos utilizados na determinação de fármacos e seus metabólitos em matrizes biológicas, tais como sangue, soro, plasma ou urina. Ele também deve ser empregado para outras técnicas analíticas, tais como métodos microbiológicos e imunológicos, ou para outras matrizes biológicas, embora nestes casos, um alto grau de variabilidade possa ser observado.

1.1. Precisão

1.1.1. A repetibilidade do método é verificada através de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o limite de variação do procedimento ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada, ou por 6 (seis) determinações considerando-se a concentração média correspondente a 100% do esperado;

1.1.2. A precisão deve ser determinada em um mesmo dia (precisão intra-dia) e em dias diferentes (precisão inter-dias);

1.1.3. Pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), não se admitindo valores superiores a 15%, segundo a fórmula:

$$\text{DPR} = \frac{\text{D P}}{\text{C M D}} \times 100$$

onde, D P é o desvio padrão e C M D, a concentração média determinada.

1.2. Exatidão

1.2.1. A exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, limite de variação e da especificidade do mesmo, sendo verificada através de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o limite de variação do procedimento ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada . Os ensaios devem ser realizados um mesmo dia (exatidão intra-dia) e em dias diferentes (exatidão inter-dias);

1.2.2. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

1.3. Curva de calibração/linearidade

1.3.1. Recomenda-se que sua determinação seja realizada por meio da análise de amostras extraídas da matriz apropriada, no mínimo, 5 (cinco) concentrações diferentes. Procedimentos alternativos devem ser justificados;

1.3.2. quando houver linearidade, os resultados devem ser analisados por métodos estatísticos apropriados como, por exemplo, o cálculo de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. Deve-se apresentar as curvas obtidas (experimental e a resultante do tratamento matemático), o coeficiente de correlação linear e o intercepto da reta.

1.4. Intervalos das curvas de calibração

1.4.1. O intervalo da curva de calibração deriva do estudo de linearidade do método e depende do objetivo de sua aplicação. As amostras analisadas dentro do intervalo da curva de calibração devem apresentar linearidade, exatidão e precisão compatíveis;

1.4.2. Especificações mínimas para a curva de calibração:

1.4.2.1. Análise de fármacos e medicamentos: 80 - 120% da concentração teórica;

1.4.2.2. Uniformidade de conteúdo: 70 - 130% da concentração teórica;

1.4.2.3. Teste de dissolução: $\pm 20\%$ além do intervalo especificado;

1.4.2.4. Determinação de impurezas: do nível de impureza esperado até 120% do limite máximo especificado. Quando apresentarem importância toxicológica ou efeitos farmacológicos inesperados, os limites de quantificação e detecção devem ser adequados às quantidades de impurezas a serem controladas.

1.5. Especificidade/seletividade

1.5.1. Nos estudos de especificidade de métodos para determinação do teor do fármaco, procede-se analisando a solução padrão do mesmo, em presença de quantidades conhecidas de possíveis interferentes (impurezas/excipientes/produtos de degradação), demonstrando-se que os resultados não são afetados pela presença de tais componentes. Para tanto, comparam-se os resultados com aqueles obtidos a partir do ensaio de soluções semelhantes isentas do fármaco. Para testes de determinação de impurezas deve-se demonstrar, também, a separação individual dos interferentes relevantes;

1.5.2. Na ausência de padrão do produto de degradação, sub-produto ou impureza, a especificidade do método pode ser determinada comparando-se os resultados de análise das amostras contendo tais componentes com os resultados de análise das

mesmas amostras utilizando-se outro método bem caracterizado e validado. Quando apropriado, nestes casos, deve-se submeter as amostras a condições de estresse: luz, calor, umidade, hidrólise e oxidação.

1.6. Limite de quantificação (LQ)

1.6.1. Estabelecido por meio da análise de soluções contendo concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitáveis. Pode ser expresso pela equação:

$$LQ = \frac{DP \times 10}{ic}$$

onde: DP é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de várias curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. O desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da análise de um apropriado número de amostras do branco; ic é a inclinação da curva de calibração;

1.6.2. pode-se, também, utilizar a razão de 5:1 entre o sinal e o ruído da linha de base, devendo-se especificar o método utilizado para determinação do LQ;

1.7. Limite de detecção (LD)

Estabelecido por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do fármaco, até o menor nível detectável. Recomenda-se que o LD seja de 2 a 3 vezes superior ao ruído da linha de base. Pode ser expresso pela equação:

$$LD = \frac{DP \times 3,3}{ic}$$

onde: DP é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de várias curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. O desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da análise de um apropriado número de amostras do branco; ic é a inclinação da curva de calibração;

1.8. Robustez

A avaliação da robustez deve ser considerada durante a fase de desenvolvimento do método. Constatando-se suscetibilidade a variações nas condições analíticas, estas deverão ser adequadamente controladas ou precauções devem ser incluídas no procedimento.

Exemplos de variações:

estabilidade das soluções analíticas;

tempo de extração;

Variações típicas em cromatografia líquida:

influência da variação de pH da fase móvel;

influência da variação da composição da fase móvel;

diferentes colunas (diferentes lotes e/ou fabricantes);

temperatura;

velocidade de fluxo;

Variações típicas em cromatografia gasosa:

diferentes colunas (diferentes lotes e/ou fabricantes);

temperatura;

velocidade de fluxo.

2. CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS RELEVANTES AO ESTUDO DE ESTABILIDADE

2.1. O método analítico empregado deve ser indicador de estabilidade, demonstrando especificidade e sensibilidade para os produtos de degradação eventualmente formados não sendo, necessariamente, o mesmo empregado no teste de determinação do teor;

2.2. O método analítico para realização do estudo de estabilidade deverá ser validado observando os parâmetros de exatidão, precisão, linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, especificidade, limite de variação e robustez. Esta validação deverá ser realizada em presença dos sub-produtos e/ou produtos de degradação. Na ausência de padrões, deve-se submeter as amostras a condições de estresse: luz, calor, umidade, hidrólise e oxidação.

3. ESTUDO DE ESTABILIDADE DO FÁRMACO EM LÍQUIDOS BIOLÓGICOS

a) A estabilidade do fármaco em líquidos biológicos depende de suas propriedades químicas, da matriz biológica e do material de acondicionamento utilizado. A estabilidade determinada, para um tipo matriz e de material de acondicionamento específico não pode ser extrapolada para outros;

b) as determinações de estabilidade devem utilizar um conjunto de amostras, preparadas a partir de uma solução estoque recente do fármaco em análise, adicionado a uma matriz biológica isenta de interferência.

3.1. Estabilidade de curta duração

3.1.1. Estabilidade em ciclos de congelamento e descongelamento

Deve-se testar a estabilidade do fármaco durante três ciclos de congelamento e descongelamento utilizando-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico, nas seguintes condições: as amostras devem ser congeladas a -20 °C, ou outra temperatura indicada para o armazenamento (por exemplo, -70 °C) e mantidas por 24 horas, sendo então submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente. Quando completamente descongeladas, as amostras devem ser novamente congeladas a -20 °C, por 12 a 24 horas, e assim, sucessivamente, até completar os três ciclos, quantificando-se o fármaco nas amostras após o terceiro ciclo.

3.1.2. Estabilidade no tempo e condições de análise

3.1.2.1. O fármaco deve permanecer estável durante o tempo de análise. Para verificação dessa propriedade utiliza-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico. Cada uma delas será submetida ao descongelamento natural, a temperatura ambiente, e mantida nesta condição pelo tempo máximo esperado para duração do ensaio;

3.1.2.2. Em caso de utilização de equipamentos que empregam sistemas automáticos de amostragem/injeção, que podem apresentar recurso de controle de temperatura (por exemplo, refrigeração), deve-se realizar estudo de estabilidade do fármaco, na amostra processada para análise, incluindo o padrão interno, na temperatura sob a qual o teste será realizado.

3.2. Estabilidade de longa duração

3.2.1. O tempo de armazenamento para o estudo de estabilidade de longa duração deve exceder o intervalo de tempo compreendido entre a coleta da primeira amostra e a análise da última, de acordo com o cronograma apresentado no protocolo de estudo de bioequivalência ou de biodisponibilidade;

3.2.2. A temperatura utilizada no ensaio deve reproduzir a recomendada para armazenamento das amostras, normalmente igual a 20 °C. Os resultados devem ser comparados com a média daqueles verificados no primeiro dia do estudo. Para verificação dessa propriedade utiliza-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico.

3.3. Estabilidade das soluções-padrão

3.3.1. A estabilidade das soluções-padrão do fármaco e de padrão interno no líquido biológico, à temperatura ambiente, deve ser avaliada a partir de, no mínimo, seis horas após sua preparação.

3.3.2. Tais soluções, devem ser refrigeradas ou congeladas por sete a quatorze dias, ou outro período apropriado;

3.3.3. os resultados desse teste devem ser comparados com aqueles obtidos utilizando-se soluções recentemente preparadas do fármaco e padrão interno no líquido biológico.

3.4. Análise estatística dos resultados

Qualquer que seja o método estatístico utilizado para avaliar os resultados dos estudos de estabilidade, este deverá estar descrito claramente no procedimento operacional padrão (POP).

4. CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS RELEVANTES PARA MÉTODOS BIOANALÍTICOS

4.1. Validação pré-estudo

4.1.1. Especificidade

a) Analisar amostras da matriz biológica (sangue, plasma, soro, urina, ou outra) obtidas de seis indivíduos, sendo quatro amostras normais, uma lipêmica e uma hemolisada, sob condições controladas referentes ao tempo, alimentação e outros fatores importantes para o estudo. Cada amostra branco deve ser testada utilizando o procedimento e as condições cromatográficas e espectrofotométricas propostas. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos com solução aquosa do analito, em concentração próxima ao LQ;

b) qualquer amostra branco que apresentar interferência significativa no tempo de retenção do fármaco, metabólito ou padrão interno, deve ser rejeitada. Caso uma ou mais das amostras analisadas apresentarem tal interferência, novas amostras de outros seis indivíduos devem ser testadas. Caso uma ou mais das amostras deste grupo apresentarem interferência significativa no tempo de retenção do fármaco, o método deve ser alterado visando eliminá-la;

c) os interferentes podem ser componentes da matriz biológica, metabólitos, produtos de decomposição e medicamentos utilizados concomitantemente ao estudo. A interferência da nicotina, cafeína, produtos de venda isenta de prescrição e metabólitos deve ser considerada sempre que necessário;

d) caso o método seja destinado à quantificação de mais de um fármaco, cada um deve ser injetado separadamente para determinar os tempos de retenção individuais e assegurar que impurezas de um fármaco não interfiram na análise do outro.

4.1.2. Curva de calibração/linearidade

4.1.2.1. Deve-se construir uma curva de calibração para cada fármaco utilizando-se a mesma matriz biológica proposta para o estudo. A curva de calibração deve incluir a análise da amostra branco (matriz biológica isenta de padrão do fármaco e do padrão interno), da amostra zero (matriz biológica mais o padrão interno) e de cinco a oito amostras contendo padrão do fármaco e padrão interno, contemplando o limite de variação esperado (80% da concentração mais baixa e 120% da concentração mais alta que se pretende analisar), inclusive o LQ.

4.1.2.2. Fatores a serem considerados na avaliação da curva de calibração:

a) desvio menor ou igual a 20% (vinte por cento) em relação a concentração nominal para o LQ;

b) desvio menor ou igual a 15 % (quinze por cento) em relação à concentração nominal para as outras concentrações da curva de calibração;

c) no mínimo quatro de seis concentrações da curva de calibração devem cumprir com os critérios anteriores, incluindo o LQ e a maior concentração da curva de calibração;

d) o coeficiente de correlação linear deve ser igual ou superior a 0,95.

4.1.3. Limite de quantificação (LQ)

4.1.3.1. Nenhuma interferência significativa deve ser apresentada pela amostra branco no tempo de retenção do fármaco. O LQ deve ser no mínimo cinco vezes superior a qualquer interferência da amostra branco no tempo de retenção do fármaco;

4.1.3.2. O pico de resposta do fármaco no LQ deve ser identificável e reproduzível com precisão de 20% (vinte por cento) e exatidão de 80 (oitenta por cento)-120% (cento e vinte por cento);

4.1.4. Precisão

Recomenda-se, no mínimo, a análise de três concentrações (baixa, média e alta) dentro da faixa de limite esperado, realizando-se pelo menos cinco réplicas. O CV não deve exceder 15% (quinze por cento), exceto para o LQ, para o qual se admite valores menores ou igual a 20% (vinte por cento). Deve-se realizar análises em um único dia e em vários dias (ensaios intra-dia e inter-dias), conforme descrito no item 1.1 deste anexo;

4.1.5. Exatidão

Determina-se pela análise de amostras contendo quantidades conhecidas de fármaco, em três concentrações (baixa, média e alta) dentro da faixa de limite esperado, realizando-se pelo menos cinco réplicas. O desvio não deve exceder 15% (quinze por cento), exceto para o LQ, para o qual se admite valores menores ou iguais a 20% (vinte por cento). As análises devem ser realizadas em um único dia e em vários dias conforme descrito no item 1.2 deste anexo;

4.1.6. Recuperação

A recuperação mede a eficiência do procedimento de extração de um método analítico dentro de um limite de variação. Porcentagens de recuperação próximas a 100% são desejáveis, porém, admite-se valores menores, por exemplo, de 50 a 60%, desde que a recuperação seja precisa e exata. Este teste deve ser realizado comparando-se os resultados analíticos de amostras extraídas a partir de três concentrações (baixa, média e alta) com os resultados obtidos com soluções padrão não extraídas, que representam 100% de recuperação;

4.2. Controle de qualidade (CQ)

4.2.1. CQ do limite de quantificação (CQ-LQ): mesma concentração de LQ;

4.2.2. CQ de baixa concentração (CQB): menor ou igual 3 x LQ;

4.2.3. CQ de média concentração (CQM): aproximadamente a média entre CQB e CQA;

4.2.4. CQ de alta concentração (CQA): 75 a 90% da maior concentração da curva de calibração;

4.3. Critérios de aceitação

O método analítico é considerado validado quando cumpre com os seguintes critérios:

4.3.1. Precisão: os CVs calculados a partir de matrizes biológicas obtidas no mínimo, de três indivíduos, para CQB, CQM e CQA devem ser menores ou iguais a 15%, e menores ou iguais a 20% para CQ-LQ;

4.3.2. Exatidão: deve apresentar valores compreendidos dentro de mais ou menos 15% do valor nominal para CQB, CQM e CQA, e de mais ou menos 20% para CQ-LQ, calculados a partir de matrizes biológicas obtidas de, no mínimo, três indivíduos;

4.3.3. Sensibilidade: a menor concentração da curva de calibração pode ser aceita como o LQ do método quando o CV para CQ-LQ, calculado a partir de matrizes biológicas obtidas de, no mínimo, três indivíduos, for inferior ou igual a 20%;

4.3.4. Especificidade: a resposta de picos interferentes no tempo de retenção do fármaco deve ser inferior a 20% da resposta do LQ. A resposta de picos interferentes no tempo de retenção do fármaco e do padrão interno devem ser inferiores, respectivamente, a 20% e 5% da resposta na concentração utilizada;

Obs.: com o método analítico validado, sua precisão e exatidão devem ser monitoradas continuamente para assegurar desempenho satisfatório. Para atingir este objetivo, seis amostras de controle de qualidade (duas CQB, duas CQM e duas CQA) devem ser analisadas, juntamente com as demais amostras, a intervalos adequados, dependendo do número total de amostras. Os resultados das amostras do CQ servirão de base para aceitação ou rejeição da corrida analítica. No mínimo, quatro de seis amostras de CQ podem apresentar desvio de mais ou menos 20% do seu respectivo valor nominal. Duas de seis amostras de CQ podem estar fora destes limites, mas não para a mesma concentração.

ANEXO VI

SITUAÇÕES EM QUE UM NOVO ESTUDO PARA COMPROVAÇÃO

DE BIOEQUIVALÊNCIA PODERÁ SER REQUERIDO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá requerer novos estudos para comprovação de bioequivalência para um produto já registrado como genérico nas seguintes situações:

a) evidência clínica de que um produto não apresenta equivalência terapêutica em relação ao medicamento referência;

b) evidência documentada de que um produto não seja bioequivalente em relação ao medicamento referência;

ANEXO VII

MEDICAMENTOS QUE NÃO SERÃO ACEITOS PARA

REGISTRO COMO MEDICAMENTOS GENÉRICOS

1. Medicamentos isentos de registro de acordo com o Art. 23 da Lei 6360 de 23/09/75.

2. Medicamentos isentos de prescrição médica, exceto:

2.1. antiácidos simples, antiácidos com antifiséticos ou carminativos, antifiséticos simples e carminativos;

2.2. analgésicos não narcóticos;

2.3. balsâmicos e mucolíticos;

2.4. antiinflamatórios não esteróides de uso tópico.

3. Soluções parenterais de pequeno volume (sppv) e soluções parenterais de grande volume (spgv) unitárias, isentas de fármacos, tais como, água para injeção, soluções de glicose, cloreto de sódio, demais compostos eletrolíticos ou açúcares.

4. Produtos biológicos, imunoterápicos, derivados do plasma e sangue humano.

5. Produtos obtidos por biotecnologia, excetuando-se os antibióticos, fungicidas e outros, a critério da ANVISA.

6. Fitoterápicos.

7. Medicamentos que contenham vitaminas e/ou sais minerais.

8. Anti-sépticos de uso hospitalar.

9. Anticoncepcionais e hormônios de uso oral.

ANEXO VIII

GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI)

1. INTRODUÇÃO

Objetivo deste guia é fornecer:

- 1.1. Recomendações gerais para ensaios de dissolução;
- 1.2. Especificações relacionadas às características biofarmacêuticas de fármacos;
- 1.3. Métodos estatísticos para a comparação de perfis de dissolução;
- 1.4. Orientações que auxiliem a determinar quando os ensaios de dissolução são suficientes para isentar a realização de estudos de bioequivalência;

2. BASES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo*. Com base nestas considerações gerais, os ensaios de dissolução *in vitro* para FFSOLI, tais como comprimidos e cápsulas, são utilizados para garantir a qualidade lote-a-lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento após determinadas alterações.

Conhecimento relacionado à solubilidade, permeabilidade, dissolução e farmacocinética deve ser considerado para a definição de especificações de dissolução, visando à aprovação do registro do medicamento.

3. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)

Tendo como base a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos, o seguinte SCB é recomendado na literatura:

- 3.1. Caso I: alta solubilidade (AS) e alta permeabilidade (AP);
- 3.2. Caso II: baixa solubilidade (BS) e alta permeabilidade (AP);
- 3.3. Caso III: alta solubilidade (AS) e baixa permeabilidade (BP);
- 3.4. Caso IV: baixa solubilidade (BS) e baixa permeabilidade (BP).

Essa classificação pode ser usada para determinar especificações de dissolução *in vitro* e também pode fornecer as bases para prever quando a correlação *in vitro-in vivo* (CIVIV) pode ser obtida com sucesso (ANEXO IX deste regulamento).

A solubilidade de um fármaco é determinada pela dissolução da dosagem mais alta de um medicamento em 250 mL de uma solução tampão de pH entre 1,0 e 8,0. Um fármaco é considerado altamente solúvel quando o resultado, em volume, da relação dose/solubilidade é menor ou igual a 250 mL. Um fármaco de alta permeabilidade é, geralmente, aquele cuja biodisponibilidade absoluta é maior que 90% na ausência de instabilidade no trato gastrointestinal ou quando este parâmetro é determinado experimentalmente. O SCB sugere que, para fármaco de AS e AP (caso I) e para alguns fármacos de AS e BP (caso III), a obtenção de 85% de dissolução em HCl 0,1M, em até 15 minutos, pode garantir que a biodisponibilidade do fármaco não é limitada pela dissolução. Nestes casos, o passo limitante da velocidade de absorção do fármaco é o esvaziamento gástrico.

Tempo médio de esvaziamento gástrico varia entre 15 e 20 minutos, em condições de jejum. Com base nesta informação, pode-se concluir que os medicamentos que apresentam dissolução de 85% ou mais, nas condições citadas anteriormente, se comportariam como uma solução e não deveriam apresentar problemas de biodisponibilidade. Entretanto, se a dissolução é mais lenta que o esvaziamento gástrico, recomenda-se um ensaio de dissolução com vários tempos de coleta em meios de dissolução diferentes (perfis de dissolução).

Para fármacos de BS e AP (caso II), a dissolução pode ser o passo limitante da velocidade de absorção e uma correlação in vitro-in vivo pode ser esperada. Perfis de dissolução obtidos em meios de dissolução diferentes são recomendados para medicamentos que contém fármacos desta categoria. Para fármacos de AS e BP (caso III), a permeabilidade é o passo limitante da velocidade de absorção, podendo-se esperar, no máximo, uma CIVIV limitada, dependente das velocidades relativas de dissolução e do trânsito intestinal. Os fármacos que se enquadram no caso IV (BS e BP), geralmente apresentam problemas significativos para liberação a partir de FFSOLI.

4. ESPECIFICAÇÕES DE DISSOLUÇÃO

As especificações de dissolução in vitro são estabelecidas para garantir consistência de qualidade lote-a-lote e para indicar problemas potenciais de biodisponibilidade. Para medicamentos novos, as especificações de dissolução devem ser baseadas nos dados obtidos a partir do lote utilizado para a realização do ensaio de biodisponibilidade (biolote). Para medicamentos genéricos, as especificações de dissolução são geralmente as mesmas do medicamento de referência. Estas especificações são confirmadas testando o desempenho de dissolução do biolote. Caso a dissolução do genérico seja substancialmente diferente da dissolução do medicamento de referência, e o estudo in vivo tenha comprovado a bioequivalência entre ambos, uma especificação de dissolução diferente para o genérico pode ser estabelecida, desde que baseada em uma CIVIV validada. Neste caso, esta especificação deve ser cumprida durante o tempo de permanência do medicamento genérico no mercado.

Três categorias de especificações de dissolução para medicamentos de liberação imediata podem ser descritas:

4.1. Especificações de um único ponto

Corresponde a um teste de controle de qualidade de rotina (para medicamento contendo fármacos altamente solúveis).

4.2. Especificações de dois pontos

a) para caracterizar a qualidade do medicamento;

b) como um teste de controle de qualidade de rotina para certos tipos de medicamentos (por exemplo, fármacos pouco solúveis em água que se dissolvem lentamente como a carbamazepina).

4.3. Comparação de perfis de dissolução

Para evitar a exigência de estudos de bioequivalência das formas farmacêuticas de liberação imediata de menor dosagem, quando existirem várias apresentações com a mesma formulação, deve-se comparar os perfis de dissolução, devendo ser idênticos entre todas as dosagens.

4.4. Especificações de Dissolução

As especificações devem ser baseadas nas características de dissolução do biolote. Caso a formulação desenvolvida para comercialização difira significativamente daquela do biolote, são recomendados a comparação de perfis de dissolução e o estudo de bioequivalência entre estas duas formulações.

Os ensaios de dissolução devem ser realizados em condições tais como: método da cesta a 50/100 rpm ou pá 50/75/100 rpm. Para gerar um perfil de dissolução, deve-se obter, no mínimo, cinco pontos de amostragem dos quais, no mínimo três correspondam a valores de porcentagem de fármaco dissolvido menores que 65% e o último ponto seja relativo a um tempo de coleta igual a, pelo menos, o dobro do tempo anterior. Para medicamentos de dissolução rápida pode ser necessário amostragens em intervalos menores (5 ou 10 minutos). Para medicamentos com fármacos altamente solúveis que apresentam dissolução rápida (casos I e III do SCB), um teste de dissolução de um único ponto (60 minutos ou menos) que demonstre dissolução de, no mínimo, 85% é suficiente para controle da uniformidade lote-a-lote. Para medicamentos contendo fármacos pouco solúveis em água, que se dissolvem lentamente (caso II do SCB), recomenda-se um ensaio de dissolução de dois pontos, ou seja, um a 15 minutos e outro a 30, 45 ou 60 minutos, para assegurar 85% de dissolução.

4.5. Especificações de Dissolução para Medicamentos Genéricos

As especificações de dissolução para medicamentos genéricos são classificadas em três categorias:

4.5.1. Especificações Farmacopéicas Disponíveis

Nestes casos, o teste de dissolução para controle de qualidade é aquele descrito na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência deste, em outros códigos autorizados pela

legislação vigente. Recomenda-se, também, estabelecer o perfil de dissolução, nas condições referidas no item 4.4 com intervalos de coleta de 15 minutos ou menos, empregando o método farmacopéico, quando houver, para os medicamentos teste e referência, utilizando 12 (doze) unidades de cada. Quando justificado cientificamente, dados adicionais de dissolução podem ser apresentados.

4.5.2. Especificações Farmacopéicas Não-Disponíveis; Ensaio de dissolução desenvolvido para o medicamento inovador disponível (publicação)

Nestes casos, recomenda-se estabelecer os perfis de dissolução nas condições referidas no item 4.4, para os medicamentos teste e referência (doze unidades de cada). Dados adicionais de dissolução podem ser solicitados por ocasião do registro, quando cientificamente justificado.

4.5.3. Especificações Farmacopéicas Não-Disponíveis; Ensaio de dissolução desenvolvido para o medicamento inovador não disponível

Nestes casos, recomenda-se estabelecer perfis de dissolução comparativos empregando os medicamentos teste e referência, realizados sob várias condições, que podem incluir, no mínimo, três meios de dissolução diferentes (pH 1,0 a 6,8), adição de tensoativos e uso de pá ou cesta, variando-se as velocidades de agitação. Em todos os casos, os perfis devem ser estabelecidos como recomendado no item 4.5.1. As especificações de dissolução são baseadas em dados disponíveis de bioequivalência.

4.6. Casos Especiais

4.6.1. Ensaio de Dissolução de Dois Pontos

Para fármacos pouco solúveis em água (por exemplo, carbamazepina), recomenda-se estabelecer ensaio de dissolução com mais de um ponto de coleta de amostra para o controle de qualidade de rotina. Alternativamente, pode-se utilizar um perfil de dissolução.

4.6.2. Ensaio de Dissolução em Dois Meios

Para refletir mais adequadamente as condições fisiológicas do trato gastrointestinal, pode-se empregar ensaio de dissolução utilizando suco gástrico simulado (SGS), com ou sem pepsina, ou suco entérico simulado (SES), com ou sem pancreatina, para determinar a qualidade lote-a-lote, desde que a bioequivalência seja mantida. Exemplo: em alguns casos, com o envelhecimento, observa-se decréscimo da dissolução de cápsulas gelatinosas, devido à formação de película, quando testadas em SGS e SES sem enzimas. No entanto, na presença de enzimas, pode-se verificar um aumento significativo na dissolução. Nestas condições, um perfil de dissolução em diferentes meios pode ser necessário para avaliar a qualidade do medicamento.

4.7. Mapeamento

Termo mapeamento refere-se ao processo pelo qual é possível determinar a relação entre variáveis críticas de fabricação (VCF) e uma resposta derivada de dados

provenientes dos perfis de dissolução (in vitro) e de biodisponibilidade. As VCF incluem alterações de formulação, processo, equipamentos, materiais e métodos que podem afetar significativamente a dissolução.

objetivo desse método é desenvolver especificações para o medicamento que possam garantir a bioequivalência de futuros lotes fabricados dentro dos limites aceitáveis de dissolução. Vários tipos de experimentos podem ser efetuados para estudar a influência das VCF sobre o desempenho do medicamento. Um destes experimentos pode ser descrito como:

4.7.1. Preparar duas ou mais formulações que envolvam VCF e estudar suas características de dissolução;

4.7.2. Testar a formulação que apresenta a dissolução mais rápida e aquela de dissolução mais lenta em um grupo de voluntários sadios (por exemplo, $n \geq 12$), comparando-as com o medicamento de referência ou com aquela formulação a ser comercializada;

4.7.3. Determinar a biodisponibilidade desses medicamentos e estudar as correlações in vitro-in vivo.

Os medicamentos que apresentam características extremas de dissolução também são denominados por "lotes limites". Caso esses produtos sejam bioequivalentes à referência ou ao medicamento a ser comercializado, lotes futuros que apresentem características de dissolução entre essas faixas deveriam ser bioequivalentes entre si. Nesse sentido, esse método pode ser considerado como forma de verificar limites para especificações de dissolução.

As especificações de dissolução estabelecidas empregando esse método podem fornecer melhores garantias sobre a qualidade e o desempenho do medicamento. Dependendo do número de produtos avaliados, esse estudo pode fornecer informação sobre correlações in vitro-in vivo e/ou relações entre esses dados.

4.8. Correlações in vitro-in vivo (CIVIV)

Para fármacos altamente solúveis em água (casos I e III do SCB), presentes em medicamentos de liberação imediata que apresentam excipientes e técnicas de fabricação considerados convencionais, nem sempre é possível obter uma CIVIV. Entretanto, é provável encontrar uma CIVIV para fármacos pouco solúveis em água (caso II do SCB).

valor da dissolução como ensaio de controle de qualidade preditivo do desempenho in vivo de um medicamento aumenta significativamente quando uma relação entre dados in vitro e in vivo é estabelecida (correlação ou associação). O ensaio in vitro constitui-se em uma "ferramenta" para distinguir entre medicamentos aceitáveis (bioequivalentes) e inaceitáveis (bioinequivalentes).

Para obter uma CIVIV, deve-se elaborar, no mínimo, três lotes que difiram in vivo e in vitro. Quando esses lotes apresentam distintos comportamentos in vivo, as condições

in vitro podem ser alteradas para que correspondam com os dados in vivo e, deste modo, obtenha-se uma CIVIV. Caso não existam diferenças in vivo entre esses lotes e o desempenho in vitro é diferente, é possível modificar as condições desse ensaio para encontrar o mesmo desempenho da dissolução dos lotes estudados in vivo. Frequentemente, verifica-se que o ensaio in vitro é mais sensível no sentido de diferenciar formulações em relação ao ensaio in vivo. Sob o ponto de vista da garantia de qualidade, um ensaio mais discriminativo é preferido, uma vez que poderá indicar possíveis alterações na qualidade do medicamento antes que o desempenho in vivo seja modificado.

4.9. Validação e Verificação das Especificações

Pode ser necessário efetuar ensaios in vivo para validar as especificações obtidas in vitro. Neste caso, a mesma formulação deve ser empregada, mas outros fatores relacionados às VCF devem ser alterados. Dois lotes com diferentes perfis in vitro devem ser preparados (mapeamento). Estes produtos devem, então, ser testados in vivo e, caso demonstrem diferenças, o sistema pode ser considerado validado. Por outro lado, caso não sejam constatadas diferenças in vivo, os resultados podem ser interpretados como uma verificação dos limites de dissolução, como discutido anteriormente. Neste caso, novas especificações de dissolução devem ser desenvolvidas, até que resultados in vivo possam refletir as diferenças in vitro.

5. COMPARAÇÃO ENTRE PERFIS DE DISSOLUÇÃO

Até recentemente, testes de dissolução de um único ponto e especificações têm sido empregados para avaliar aumento de escala de fabricação e alterações pós-registro. Quando são efetuadas alterações consideradas menores, o teste de dissolução de um único ponto pode ser adequado para garantir a manutenção da qualidade e desempenho do medicamento.

Para alterações consideradas maiores, recomenda-se comparação dos perfis de dissolução, obtidos em condições idênticas, entre a formulação alterada e a original. Nesta comparação avalia-se a curva como um todo, além de cada ponto de coleta do meio de dissolução, empregando-se métodos modelo independentes e modelo dependentes.

5.1. Método Modelo Independente que emprega o Fator de Semelhança

Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f_1) e um fator de semelhança (f_2) para comparar perfis de dissolução. O fator f_1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

onde:

n = número de tempos de coleta

R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento ou com a formulação original (antes da alteração)

T_t = valor de porcentagem dissolvida da formulação alterada, no tempo t.

Fator f₂ corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:

$$f_2 = 50 \times \log\{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}$$

Procedimento é descrito a seguir:

5.1.1. Determinar o perfil de dissolução de ambos os medicamentos: teste e referência empregando doze unidades de cada.

5.1.2. Calcular os fatores f₁ e f₂ utilizando as equações apresentadas anteriormente.

5.1.3. Critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes:

$$f_1 = 0 \text{ a } 15 \quad \text{e} \quad f_2 = 50 \text{ a } 100$$

Deve-se também considerar:

a) empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta;

b) utilizar condições idênticas para ambos os produtos, com mesmos tempos de coleta, sendo que os três primeiros devem corresponder a até 65% de fármaco dissolvido e o último ponto deve ser relativo a um tempo de coleta igual a, no mínimo, o dobro do tempo anterior;

c) incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;

d) para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considere-se o máximo de 10%;

e) os valores médios de R_t podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos, sem alteração.

5.2. Método Modelo Independente Multivariado

Nos casos em que o coeficiente de variação dentro do lote é maior que 15%, é mais adequado aplicar um método modelo independente multivariado para comparação dos perfis de dissolução. As seguintes etapas são recomendadas:

5.2.1. Determinar os limites de semelhança em termos da distância estatística multivariada (DEM) baseada nas diferenças de dissolução inter-lotes, a partir dos lotes de referência aprovados.

5.2.2. Estimar DEM entre as médias de dissolução entre o teste e a referência.

5.2.3. Estimar um intervalo de confiança 90% (IC 90%) em relação à DEM real entre o teste e a referência.

5.2.4. Comparar o limite superior do IC 90% com o limite de semelhança. O lote teste é considerado semelhante ao de referência se o limite superior do IC 90% é menor ou igual ao limite de semelhança.

5.3. Métodos Modelo Dependentes

Vários modelos matemáticos têm sido descritos na literatura para interpretar perfis de dissolução. Para sua aplicação, as seguintes etapas são sugeridas:

Selecionar o modelo mais adequado para os perfis de dissolução para a referência (lotes sem alteração, aprovados). Um modelo com não mais que três parâmetros (por exemplo, linear, quadrático, logístico, probitos ou Weibull) é recomendado;

Empregar os perfis de dissolução gerados para cada unidade analisada, determinando o modelo mais adequado;

Uma região de semelhança é determinada baseando-se na variação dos parâmetros para cada unidade testada a partir do lote de referência aprovado;

Calcular a DEM em relação aos parâmetros do modelo, entre os lotes teste e referência;

Estimar a região de confiança 90% em relação à diferença real entre ambos os lotes;

Comparar os limites da região de confiança com a região de semelhança. Caso a região de confiança esteja contida na região de semelhança, o perfil de dissolução do lote teste é considerado semelhante ao perfil de dissolução do lote de referência.

6. ISENÇÃO DE ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

Além de serem empregados na rotina do controle de qualidade, os ensaios de dissolução têm sido utilizados para evitar a exigência da realização de estudos de bioequivalência para dosagens menores de uma determinada forma farmacêutica. Para tanto, um perfil de dissolução deve ser efetuado e avaliado empregando um dos métodos descritos no item 5 (Comparação entre Perfis de Dissolução), seguindo-se, também o critério: para múltiplas dosagens de um medicamento de liberação imediata, que apresenta farmacocinética linear, pode-se realizar o estudo de bioequivalência com a forma de maior dosagem, não sendo necessário realizá-lo com as de menor dosagem desde que a sua dissolução seja adequada e que a composição seja a mesma. Em todos os casos, a aprovação das dosagens menores está baseada na comparação de seus perfis de dissolução e semelhança (fator f_2) com aquele perfil proveniente do lote que foi submetido ao estudo de bioequivalência.

GUIA PARA ESTUDOS DE CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO (CIVIV)

1. INTRODUÇÃO

A correlação in vitro in vivo refere-se ao estabelecimento de uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros derivados destas, produzidas por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou características físico-químicas.

As propriedades biológicas mais comumente utilizadas são um ou mais parâmetros farmacocinéticos tais como área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco versus tempo (ASC) ou concentração plasmática máxima (C_{max}), obtidos após a administração da forma farmacêutica. A característica físico-química mais empregada é o comportamento de dissolução in vitro (isto é, porcentagem do fármaco dissolvido sob condições experimentais determinadas). A relação entre as duas propriedades, biológica e físico-química é, então, expressa quantitativamente.

2. NÍVEIS DE CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO

Três níveis de correlação podem ser definidos e classificados em ordem decrescente de importância. O conceito de correlação é baseado na habilidade desta em refletir o perfil completo de concentração plasmática versus tempo, obtido após a administração da forma farmacêutica. É a relação entre o perfil de dissolução completo in vitro com a curva completa de níveis plasmáticos do fármaco que define a correlação.

2.1. Correlação de Nível A

É o nível de correlação mais alto que pode ser obtido. Representa uma relação ponto a ponto entre a dissolução in vitro do fármaco, a partir da forma farmacêutica, e a velocidade de entrada do mesmo no organismo in vivo (algumas vezes referido como dissolução in vivo). Neste nível de correlação, as curvas de dissolução in vitro e in vivo são diretamente sobreponíveis, ou podem ser sobrepostas utilizando-se uma constante (fator de escala). A descrição matemática de ambas é a mesma. Esta relação é mais facilmente obtida para formas farmacêuticas de liberação modificada, que possuem liberação in vitro essencialmente independente do meio de dissolução comumente utilizado nos testes. Entretanto, isto não é requisito para uma correlação de nível A.

Essa correlação é, geralmente, obtida por um procedimento que envolve duas etapas: deconvolução da curva de concentração plasmática versus tempo para obtenção da curva da fração de fármaco absorvida versus tempo (curva de velocidade de absorção), seguida da comparação entre a fração do fármaco absorvida e a dissolvida in vitro, para os mesmos tempos. A obtenção da curva de fração absorvida versus tempo pode ser efetuada pelo uso de técnicas de equilíbrio de massa modelo-dependentes, tais como o método de Wagner-Nelson, caso a curva de absorção se ajuste a um modelo de um compartimento, ou de Loo-Riegelman, se o ajuste é significativo para um modelo de dois compartimentos, ou pela deconvolução matemática independente de modelo.

As vantagens da correlação de nível A são:

a) Diferentemente dos outros níveis, uma correlação ponto a ponto é desenvolvida, utilizando cada concentração plasmática e cada porcentual de dissolução obtido in vitro, refletindo inteiramente, deste modo, a curva de níveis plasmáticos. Como resultado, o perfil de dissolução in vitro pode servir como um substituto do desempenho do fármaco in vivo. Deste modo, modificações do local ou método de fabricação, alteração de fornecedor de matéria-prima, pequenas alterações de formulação ou na potência do produto, usando a mesma formulação básica, podem ser avaliadas sem a necessidade de estudos adicionais em seres humanos;

b) Definição de um procedimento de controle de qualidade preditivo do comportamento do medicamento in vivo;

c) Os limites extremos do padrão de controle de qualidade in vitro podem ser obtidos por métodos de convolução ou deconvolução.

2.2. Correlação de Nível B

A correlação de nível B utiliza os princípios da análise de momento estatístico. A média do tempo de dissolução in vitro é comparada ao tempo de residência médio (TRM) ou ao tempo de dissolução médio (TDM) in vivo. Da mesma forma que o nível A, o nível B utiliza todos os dados in vitro e in vivo, mas não é considerado uma correlação ponto a ponto, porque não reflete inteiramente a curva de nível plasmático, uma vez que uma série de diferentes curvas in vivo podem produzir valores similares de tempo de residência médio (TRM). Por esta razão, diferentemente da correlação de nível A, não se pode considerar somente a correlação de nível B para avaliar modificações da formulação, alteração do local de fabricação, alteração do fornecedor, dos excipientes, entre outros. Além disso, os dados in vitro de tal correlação não podem ser usados para obter os limites extremos do padrão do controle de qualidade.

2.3. Correlação de Nível C

Esta categoria relaciona um ponto de dissolução ($t_{50\%}$, $t_{90\%}$, etc) a um parâmetro farmacocinético tal como ASC, C_{max} ou T_{max} . Representa uma correlação de um único ponto. Não reflete o formato completo da curva de concentração plasmática versus tempo, um fator crítico para definir o desempenho dos produtos de liberação modificada. Uma vez que este tipo de correlação não permite prever o real desempenho do produto in vivo, ela é útil somente como orientação no desenvolvimento de formulações ou como um método de controle de qualidade da rotina de produção do medicamento. Devido às suas limitações, tem utilidade restrita em prever o desempenho do fármaco in vivo e está sujeita às mesmas restrições que a correlação de nível B, em relação a sua capacidade de avaliar alterações do produto e do local de fabricação, bem como de fornecer os extremos do padrão do controle de qualidade.

3. DESENVOLVIMENTO DE UMA CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO

O procedimento descrito a seguir pode ser utilizado como orientação no desenvolvimento de uma correlação de nível A.

Os dados de excreção urinária ou níveis plasmáticos obtidos em um estudo definitivo de biodisponibilidade de uma forma farmacêutica de liberação modificada são tratados por um método de deconvolução. Os dados resultantes podem representar a velocidade de absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica, como também a dissolução in vivo quando o passo determinante da velocidade de liberação da forma farmacêutica é a velocidade de dissolução (isto é, a absorção do fármaco é considerada instantânea depois que o fármaco é dissolvido). Qualquer método de deconvolução (equilíbrio de massa ou deconvolução matemática) produzirá resultados aceitáveis.

O lote usado no estudo de biodisponibilidade (biolote) está sujeito à avaliação da dissolução in vitro e ao efeito da variação das condições de dissolução. Algumas das variáveis que podem ser estudadas são: o aparelho de dissolução, intensidade de agitação e o meio de dissolução (pH, enzima, tensoativo, pressão osmótica e força iônica). Nem sempre é necessário estudar o comportamento de dissolução da forma farmacêutica sob todas as condições indicadas. O número de condições investigadas irá depender da correlação que pode ser encontrada com os resultados obtidos in vitro, sob as condições mais comumente estudadas, tais como: o aparelho de dissolução, a intensidade de agitação ou meio de dissolução e valor do pH. Cada formulação e cada fármaco representa uma situação individual. A avaliação in vitro da forma farmacêutica deve ser efetuada independentemente do nível de correlação que está sendo desenvolvido.

A curva de dissolução in vitro é então comparada àquela da velocidade de absorção do fármaco, que pode ser obtida através de vários métodos. A simples sobreposição das duas curvas anteriormente citadas pode indicar a existência de uma correlação. Isto pode então ser quantificado definindo uma equação para cada curva e comparando as constantes correspondentes, por um teste de significação estatística apropriado. O meio mais simples de demonstrar uma correlação é plotar a fração absorvida in vivo versus a fração liberada in vitro. Com a correlação de nível A, esta relação é frequentemente linear apresentando coeficiente angular maior que 0,95. O intercepto pode ou não ser zero, dependendo de: a) existência de um tempo de latência, antes que o sistema comece a liberar o fármaco in vivo, ou b) velocidade de absorção não instantânea, resultando na presença de uma quantidade finita de fármaco dissolvido, mas não absorvido. Em ambos os casos, é uma correlação ponto a ponto ou correlação de nível A, quando a relação é linear, com coeficiente angular maior que 0,95. Isto indica que as curvas são essencialmente sobreponíveis.

Dos estudos indicados anteriormente, se a forma farmacêutica de liberação modificada exibir um comportamento de dissolução in vitro independente das variáveis estudadas, e uma correlação de nível A é demonstrada, é provável que a correlação seja geral e possa ser extrapolada dentro de um intervalo razoável para aquela formulação farmacêutica. Entretanto, se a forma de dosagem exibir um comportamento de dissolução que varia com as condições in vitro, devem ser determinadas as condições de dissolução que melhor se correlacionam com o desempenho in vivo. Pode-se, então, estabelecer se a correlação é real ou falsa. Isto é obtido preparando-se pelo menos duas formulações com diferenças significativas no comportamento in vitro. Uma deve demonstrar liberação mais rápida e a outra mais lenta, em relação àquela do biolote. Um estudo piloto de biodisponibilidade e bioequivalência deve ser realizado com essas formulações e a correlação estabelecida previamente demonstrada para ambos. As

modificações das formulações desse lote devem ser baseadas nos fatores de formulação, os quais poderiam influenciar os mecanismos de liberação modificada do produto. É possível que modificações desses fatores de formulação possam influenciar a velocidade de liberação da forma de dosagem.

Uma vez estabelecida uma correlação de nível A, é possível que um teste in vitro possa ser utilizado para estabelecer os efeitos de modificações no processo de fabricação tais como alterações menores de formulação, local de fabricação, equipamento, fornecedor de excipientes e de dosagem do fármaco. É questionável se tal extrapolação seria possível nas correlações de nível B e C.

4. ESTABELECIMENTO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO DA DISSOLUÇÃO

O comportamento da dissolução do biolote pode ser usado para definir a quantidade de fármaco a ser liberado a cada tempo. No caso de uma correlação de nível A, isto pode ser efetuado de duas maneiras, ambas utilizando a correlação in vitro-in vivo, convolução e deconvolução.

4.1. Convolução

Valores de dissolução superiores e inferiores são selecionados para cada tempo estabelecido, a partir do perfil de dissolução do fármaco no biolote.

A especificação da dissolução pode ser estabelecida utilizando a média de dissolução dos lotes produzidos durante o seu desenvolvimento, com uma faixa de desvio padrão de $\pm 2,5$ a $3,0$. Espera-se que as médias dos valores de dissolução sejam aproximadamente as mesmas daquelas do biolote. As curvas de dissolução definidas pelos extremos superiores e inferiores são submetidas à técnica de convolução para projetar e antecipar as curvas de níveis plasmáticos que resultariam da administração da formulação farmacêutica ao mesmo grupo para o qual o biolote foi administrado. Caso os dados resultantes de níveis plasmáticos estiverem no intervalo de confiança (IC) de 95%, obtido no estudo definitivo de biodisponibilidade-bioequivalência, essas faixas podem ser consideradas aceitáveis. Uma alternativa de aceitação para fármacos de faixa terapêutica definida é estabelecer um limite superior e inferior, quando os resultados da convolução permanecerem dentro da faixa terapêutica, mesmo que estejam fora do intervalo de confiança. Neste caso, deve-se estabelecer uma faixa mais estreita dos valores extremos.

4.2. Deconvolução

Dados aceitáveis de níveis plasmáticos são estabelecidos para ambos os lotes da forma farmacêutica, tanto o de liberação mais rápida como o de liberação mais lenta em relação àquela do biolote. Esses dados podem ser selecionados usando os extremos do intervalo de confiança de 95% ou ± 1 desvio padrão da curva média de níveis plasmáticos. Essas curvas são submetidas à deconvolução e a curva resultante da velocidade de absorção é usada para estabelecer as especificações superiores e inferiores de dissolução em cada tempo.

No caso de correlação de nível B e C, lotes do produto devem ser preparados nos limites de dissolução superiores e inferiores propostos e deve ser demonstrado que esses lotes são aceitáveis pelo desempenho de um estudo de biodisponibilidade-bioequivalência.

5. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA

Uma vez que os mecanismos para liberação do fármaco de medicamentos de liberação modificada são mais complexos e variados em relação àqueles associados com medicamentos de liberação imediata, acredita-se que seria mais fácil desenvolver uma correlação in vitro-in vivo para os últimos. Infelizmente, a maioria dos estudos de correlação realizados com medicamentos de liberação imediata se baseia na correlação de nível C, apesar de, também, haver estudos empregando a teoria dos momentos estatísticos (nível B). Embora concebendo que uma mesma correlação de nível A possa ser utilizada com medicamentos de liberação imediata, correlações de nível B e C são as melhores que podem ser recomendadas para esses medicamentos.

ANEXO X

FOLHA DE ROSTO DO PROCESSO DE REGISTRO E CQ DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Pré-Submissão	-	Submissão	-	Pós-Registro	-
Cumprimento de exigência	-	Aditamento	-		
Data	-	Número SINPAS	-		
Empresa solicitante	-				
Produto	-				
Forma farmacêutica	-				
Classe Terapêutica	-				
Nome do medicamento de Referência e do Laboratório	-				
Procedência do medicamento (país de origem)	-				
Teste de bioequivalência já realizado ? (S/N)	-	No País	-	No Exterior	-
Certificado de boas práticas de fabricação (data publicação no DOU)	-		-	Há contrato de terceirização da produção aprovado pela ANVISA ? (S/N)	-
Fone contato	-	FAX	-		
e-mail	-				
Responsável	-				

técnico	
---------	--