

Renata Ribeiro de Castro

A regulamentação sanitária de desenvolvimento e registro de medicamentos no Brasil: Inserção no cenário internacional.

Rio de Janeiro
2012

Renata Ribeiro de Castro

**A regulamentação sanitária de desenvolvimento e registro de medicamentos
no Brasil: Inserção no cenário internacional.**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Orientador: Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha

Colaboração: M.Sc. Valéria Sant'Anna Dantas Esteves

Rio de Janeiro

2012

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

C347

Castro, Renata Ribeiro de

A regulamentação sanitária de desenvolvimento e registro de medicamentos no Brasil: inserção no cenário internacional / Renata Ribeiro de Castro. – Rio de Janeiro, 2012.

114 f. : 30 cm.

Orientador: Helvécio Vinícius Antunes Rocha

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2012

Bibliografia: f. 102-106

1. Regulamentação Sanitária 2. Desenvolvimento Galênico 3. Registro 4. Medicamentos 5. ICH I. Título.

CDD 615.1

Renata Ribeiro de Castro

**A regulamentação sanitária de desenvolvimento e registro de medicamentos
no Brasil: Inserção no cenário internacional.**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Aprovada em 14 de setembro de 2012.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (Presidente da Banca)

Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa
VPPIS – FIOCRUZ

Prof. Dr. Leonardo Lucchetti Caetano da Silva
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Prof. Dr. Davi Santana
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

Ao Rafael, pelo amor, companheirismo e incentivo permanente. Por me guiar e orientar com sua sabedoria.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e saúde para conduzi-la.

À minha filha recém chegada Marina, que inocentemente me fortaleceu e iluminou.

A meus pais, Renato e Elma, pela educação.

À minha bisavó, Noemia, pela presença e exemplo.

Aos amigos pelo incentivo.

Ao Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica pela oportunidade, especialmente, a então Major Andreia pelo apoio incondicional.

Ao meu orientador, Dr. Helvécio Vinícius A. Rocha, pela compreensão.

À Valéria Esteves pelos valiosos ensinamentos.

Você nunca sabe que resultados virão da sua ação.
Mas se você não fizer nada, não existirão resultados.

Mahatma Gandhi

RESUMO

CASTRO, Renata Ribeiro. A regulamentação sanitária de desenvolvimento e registro de medicamentos no Brasil: Inserção no cenário internacional. 2012. 114f. Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

O processo de desenvolvimento de um medicamento (PD) é vital para a funcionalidade do insumo farmacêutico ativo (IFA), pois estabelece a forma farmacêutica, a formulação e o processo de produção, viabilizando sua função terapêutica. Cabe pontuar a íntima relação que o PD tem com a etapa de solicitação de registro do medicamento junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), visto que o mesmo subsidia a produção de lotes piloto, indispensáveis a esta solicitação, e diversas informações necessárias à estruturação documental. Entretanto, ainda que dotado de tais importâncias, em âmbito nacional, o setor regulado não dispõe de qualquer diretriz específica que oriente a condução do PD. Logo, o PD é norteado pelas exigências contidas nas regulamentações direcionadas à solicitação de registro. Esta dissertação objetiva avaliar, para o PD, a extensão da adesão das regulamentações sanitárias, emanadas pela ANVISA, que dispõem sobre a concessão de registro de medicamentos novos, genéricos e similares, atualmente vigentes, com os requisitos internacionais apresentados pela *International Conference on Harmonization* (ICH). Para tanto, é realizada uma comparação e contextualização por assunto (IFA, excipientes, formulação, processo produtivo, sistema de acondicionamento, atributos microbiológicos e compatibilidade com diluentes de reconstituição) das regulamentações mencionadas, com o Guia da ICH, especificamente, direcionado ao PD – Guia ICH Q8(R2). O princípio do Guia ICH Q8(R2), denominado *Quality by Design* (QbD), usado para a condução do PD, consiste na estruturação do mesmo segundo uma metodologia sistemática, científica, baseada na avaliação do risco, que parte da definição das características ideais de qualidade para o medicamento. Esta estruturação prevê o pleno conhecimento do medicamento, de seu processo de obtenção e controles. Este Guia também fomenta a construção do *Design Space* (DS), que se estabelece pela avaliação multivariada dos insumos e parâmetros do processo e a influência da variação sobre as características de qualidade do medicamento. Os resultados provenientes da comparação das regulamentações nacionais tratadas nesta dissertação com o Guia ICH Q8(R2), evidenciam que o QbD e a construção do DS não figuram nestas regulamentações. Assim, as divergências entre o Guia ICH Q8(R2) e as regulamentações superam em quantidade e qualidade as coincidências, evidenciando significativo distanciamento, no que tange o PD, entre as regulamentações nacionais de registro consideradas e o pensamento internacional, representado pela ICH.

Palavras-chave: Regulamentação sanitária. Desenvolvimento galênico. Registro. Medicamentos. ICH.

ABSTRACT

The process of developing a product (PD) is vital to the functionality of the active pharmaceutical ingredient (API), for determining the dosage form, formulation and production process, allowing their therapeutic function. It punctuate the close relationship that the PD has with the step of applying for registration of the drug by Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA - Brazilian equivalent to FDA), since it subsidizes the production of pilot batches, which are essential to this request, and various information necessary for structuring documents. However, although endowed with such sums, the regulated sector has no specific guidelines to conduct of the PD. Therefore, the PD is guided by the requirements contained in regulations aimed at the registration request. This thesis aims to evaluate, for the PD, the extent of adherence of health regulations, issued by ANVISA, which provide for the granting of registration of new drugs, generic and similar currently in force, with the international requisites established by the International Conference on Harmonization (ICH). Therefore, it was done a comparison by subject (API, excipients, formulation, production process, packaging system, microbiological attributes and compatibility with diluents for reconstitution) of the regulations mentioned, with the ICH guide, specifically directed to PD - ICH Q8(R2). The principle of the ICH Q8(R2), called the Quality by Design (QbD), used to drive the PD, consists on scientific systematic methodology and risk assessment based on the definition of ideal drug quality characteristics. This structure provides the knowledge of medicine, of the production process and controls. This guide also encourages the construction of the Design Space (DS), which is established by multivariate assessment of inputs and process parameters and the influence of variation on the product quality. The results from the comparison of national regulations in this dissertation dealt with the Guide ICH Q8(R2), shown that the QBD and construction of the DS are not included in these regulations. Thus, the differences between the Guide ICH Q8(R2) and the regulations exceed in quantity and quality of the matches, showing a significant gap in relation to PD, between the national record and considered international thought, represented by the ICH.

Keywords: Sanitary legislation. Galenic development. Registration. Drug product.

ICH Q8 (R2).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Etapas e sub etapas do processo de desenvolvimento	20
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Paralelismos: estudos pré-clínicos e clínicos e demais etapas	20
Tabela 2 – Propriedades físico- químicas do fármaco que impactam na formulação e no processo produtivo.....	23
Tabela 3 – Informações dos estudos clínicos	25
Tabela 4 – Detalhamento do projeto de <i>scale up</i>	28
Tabela 5 – Isenção e substituição dos estudos de bioequivalência.....	34
Tabela 6 – Exigências técnicas das regulamentações de medicamentos novos, genéricos e similares	36
Tabela 7 – Itens particulares e comuns: IFA	49
Tabela 8 – Estudos de estabilidade: Resolução-RE nº1/2005 x CP nº59/2010 x guia OMS .	56
Tabela 9 – Sugestões e exigências relacionadas aos excipientes	63
Tabela 10 – Recomendações e exigências relacionadas à formulação	67
Tabela 11 – Recomendações e exigências relacionadas aos excessos	71
Tabela 12 – Propriedades físico-químicas e biológicas.....	73
Tabela 13 – Processo de fabricação.....	77
Tabela 14 – Sistema de acondicionamento	81
Tabela 15 – Atributos microbiológicos.....	84
Tabela 16 – Compatibilidade com diluentes.....	88
Tabela 17 – Guia ICH Q8 x Normativas nacionais de bulas e rótulos	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMET	Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAS	<i>American Chemical Society</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CP	Consulta Pública
CQAs	<i>Critical Quality Attributes of the Drug Products</i>
CTD	<i>The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DMF	<i>Drug Master File</i>
DS	<i>Design Space</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
Farm Bras	Farmacopeia Brasileira
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HTS	<i>High Throughput Screening</i> (triagem de alto desempenho)
ICDRA	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IFA	Insumo farmacêutico ativo
INN	<i>International Nonproprietary Names</i>

MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMDA	<i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency</i>
QbD	<i>Quality by Design</i>
QC	Química combinatorial
QTPP	<i>Quality Target Product Profile</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução específica
SAR	Relação entre a estrutura química e a atividade
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SINDUSFARMA	Sindicato das Indústrias de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo
UR	Umidade relativa
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 A indústria farmacêutica no Brasil	17
2.2 As atividades de pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica.....	18
2.3 Etapas do processo de desenvolvimento.....	19
2.3.1 Desenvolvimento do IFA	22
2.3.2 Estudos pré-clínicos e clínicos.....	24
2.3.3 Desenvolvimento do medicamento	25
2.3.3.1 Estudos de pré-formulação.....	26
2.3.3.2 Fase experimental	27
2.3.3.2.1 Escalonamento	27
2.3.3.3 Lotes-piloto	29
2.3.3.4 Registro	31
2.3.3.4.1 Medicamentos novos e/ou inovadores	32
2.3.3.4.2 Medicamentos genéricos	33
2.3.3.4.3 Medicamentos similares.....	35
2.3.3.5 Comparação regulatória	36
2.3.3.6 Validade do registro.....	37
2.3.3.7 Alterações pós-registro.....	37
2.4 A regulamentação do processo de desenvolvimento de medicamentos.....	38
2.4.1 O panorama regulatório nacional.....	38
2.4.2 A proposta internacional de harmonização.....	39
2.4.3 O Guia ICH Q8.....	40
3 JUSTIFICATIVA	42
4 OBJETIVOS	44
4.1 Objetivo geral	44
4.2 Objetivos específicos	44
5 METODOLOGIA.....	45
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
6.1 Insumo farmacêutico ativo	48
6.1.1 Estudos de estabilidade do IFA	55
6.2 Excipientes.....	62

6.3 Medicamento.....	66
6.3.1 Formulação.....	66
6.3.2 Excessos.....	70
6.3.3 Propriedades físico-químicas e biológicas.....	72
6.4 Processo de fabricação.....	76
6.5 Sistema de acondicionamento.....	80
6.6 Atributos microbiológicos.....	83
6.7 Compatibilidade com diluentes de reconstituição.....	87
6.8 Discussão geral.....	91
6.9 Proposta de questionário a ser aplicado ao setor regulado.....	98
7 CONCLUSÃO.....	99
8 PERSPECTIVAS.....	101
9 REFERÊNCIAS.....	102
ANEXO A.....	107
ANEXO B.....	108
ANEXO C.....	109

1 INTRODUÇÃO

Em 1999, o Congresso Nacional promulgou a Lei nº 9.782 que criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, que veio a substituir a então existente Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária ⁽¹⁾.

A criação da ANVISA representa um importante marco regulatório para a indústria de medicamentos de uso humano, pois a partir de então, vem ocorrendo a ativa publicação de diversas normas de grande valia para o aprimoramento da qualidade dos insumos, dos processos de fabricação e dos produtos acabados.

As resoluções disponíveis para o processo de registro são bem estabelecidas e próprias para cada categoria de medicamento, as quais são determinadas pela Agência e denominadas: (i) novos, (ii) genéricos, (iii) similares, (iv) específicos, (v) dinamizados, (vi) fitoterápicos, (vii) notificados ou isentos e (viii) produtos biológicos.

As resoluções relacionadas ao processo de registro de medicamentos novos, genéricos e similares exigem a apresentação de documentações de caráter geral e técnico. A documentação técnica consiste, basicamente, de informações relacionadas aos estudos pré-clínicos e clínicos (medicamentos novos), fármaco, excipientes, produto acabado, processo produtivo e controle de qualidade. Estas informações são profundamente embasadas pelos dados provenientes da etapa de desenvolvimento do medicamento.

O desenvolvimento farmacêutico é um processo complexo, composto por uma série de atividades e ao seu término é pretendido o acúmulo de conhecimento sobre o processo de fabricação e o estabelecimento de atributos de qualidade da forma farmacêutica. No tocante à regulamentação desta etapa, a legislação sanitária brasileira não dispõe de normativa ou diretriz específica, o que evidencia uma carência regulatória para uma etapa revestida de inquestionável importância.

No cenário regulatório brasileiro relacionado ao desenvolvimento farmacêutico, a fundamentação desta atividade para o setor regulado se baseia em resoluções e guias nacionais voltados para a fase de registro e, ainda, informalmente, de guias internacionais harmonizados, principalmente aqueles

editados pela Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH).

O estabelecimento de uma base regulatória harmonizada em nível internacional é de grande relevância em um cenário de internacionalização de mercados, considerando que diversas empresas farmacêuticas nacionais estão avançando para o mercado externo. O registro de produtos em países com uma base regulatória mais específica e detalhada pode acarretar dificuldades para tais empresas, as quais estão focadas em legislações nacionais, muitas das quais não são tão pormenorizadas quanto as internacionais. Esta “exclusão regulatória” pode acarretar em perda de mercado e dificuldades operacionais para as empresas nacionais.

Além disso, considerando o fortalecimento do setor farmacêutico nacional, o estabelecimento de uma base regulatória cada vez mais sólida e atualizada, e o crescimento na formação profissional e acadêmica da área, é de se esperar que o processo de desenvolvimento farmacêutico torne-se cada vez mais especializado e inovador. A implantação de uma legislação ou diretriz que impulse esta etapa do processo de lançamento de novos produtos é de suma relevância e pode ter impacto direto na disseminação de novos conhecimentos em nível amplo por todo o território nacional, abrangendo, ainda, empresas de portes diversos.

Com isso, o presente trabalho gravitará em torno da avaliação da legislação nacional específica sobre o desenvolvimento de medicamentos novos, genéricos e similares à luz de uma comparação com requisitos internacionais já estabelecidos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A indústria farmacêutica no Brasil

As atividades formais de produção de medicamentos no Brasil, à época artesanais, têm início com as boticas que, a partir de 1870, passaram a ser denominadas de farmácias e, posteriormente, originaram o “berço da indústria farmacêutica” ⁽²⁾.

Em 1907 foi realizado, pelo Censo Industrial do País, levantamento quantitativo de laboratórios farmacêuticos, o qual revelou a existência de 60 laboratórios em funcionamento no Brasil, dentre eles os laboratórios militares do Exército (1808) e da Marinha (1906) ⁽²⁾.

Os problemas de saúde pública acarretados pelas doenças endêmicas nas três primeiras décadas do século XX provocaram o impulsionamento da indústria farmacêutica, determinando uma intensa implantação de instituições científicas e de produção, principalmente de soros e vacinas. Em 1920, o Recenseamento Geral da República revelou a existência de 186 indústrias farmacêuticas instaladas no país, quantidade três vezes maior que a da década anterior ⁽²⁾.

A partir de 1940 foi desencadeado o interesse dos laboratórios estrangeiros para o potencial do mercado brasileiro, dando início à instalação de subsidiárias dos mesmos no país. Embora instaladas localmente, estas subsidiárias não contribuíram para o desenvolvimento tecnológico do Brasil, pois exerciam atividades de pesquisa e desenvolvimento nas suas respectivas matrizes ⁽²⁾, o que fazia com que todo o arcabouço técnico-científico vinculado à etapa de desenvolvimento ficasse restrito ao cenário internacional.

Atualmente, o parque industrial farmacêutico instalado no país registra cerca de 540 indústrias farmacêuticas, correspondendo cerca de 20% a empresas de capital estrangeiro e 80% a empresas de capital nacional privado e laboratórios públicos, estes últimos chamados Laboratórios Farmacêuticos Oficiais, ou simplesmente, Laboratórios Oficiais (LO) ⁽³⁾.

Os LOs conferem uma característica particular ao parque fabril nacional, pois, essencialmente, direcionam suas produções para o atendimento de programas governamentais de saúde pública (tuberculose, malária, hanseníase, hipertensão, doenças sexualmente transmissíveis, AIDS, dentre outros) ⁽⁴⁾.

O conjunto de LOs é composto por 21 unidades ⁽⁵⁾. Estes laboratórios possuem portes variados, com características técnicas, administrativas e financeiras distintas. São vinculados a universidades e aos Governos Federal ou Estadual, incluindo as Forças Armadas. Com base em relatório da Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB) de 2005, o conjunto dos laboratórios oficiais possui uma capacidade produtiva estimada em 12,7 bilhões de unidades farmacêuticas na classe de medicamentos similares e suprem cerca de 80% da demanda dos programas governamentais ⁽⁶⁾.

Além da produção de medicamentos que atendem os programas públicos, os LOs ainda têm a premissa de dar suporte à regulação de preços, promover o desenvolvimento tecnológico e de recursos humanos e pesquisar novos medicamentos, principalmente, direcionados às doenças negligenciadas ⁽⁶⁾.

2.2 As atividades de pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica é um dos segmentos industriais mais ativos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), uma vez que estas atividades são consideradas estratégicas e essenciais à sua sobrevivência. Dados revelam que empresas líderes deste segmento destinam de 15% a 20% de seus faturamentos para investimento em P&D ⁽⁶⁾.

A P&D de medicamentos é considerada um processo complexo, arriscado, de longa duração e de alto custo ⁽⁷⁾. A complexidade advém das inúmeras e específicas atividades envolvidas, incluindo a participação de recursos humanos altamente qualificados e o risco é associado à baixa taxa de sucesso do processo, registrando cerca de 1 fármaco obtido para cada 8.000 substâncias testadas. A longa duração é

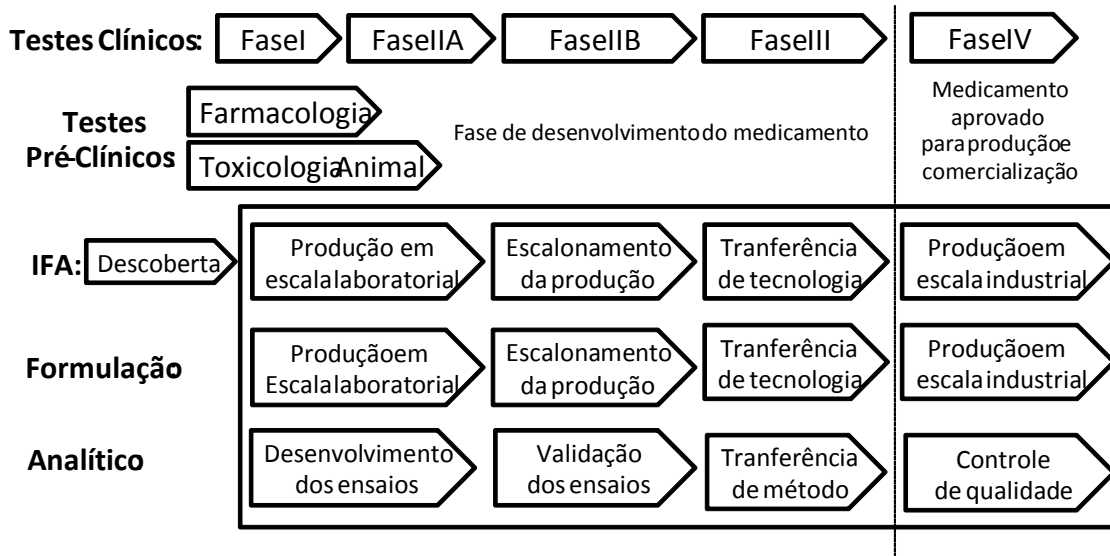
atribuída ao tempo médio estimado de 10 a 15 anos para a conclusão e o alto custo corresponde a investimentos que excedem US\$ 800 milhões/produto ^{(8)(a)}.

2.3 Etapas do processo de desenvolvimento

O processo de desenvolvimento completo tem início com a pesquisa que busca a descoberta de uma molécula farmacologicamente ativa (insumo farmacêutico ativo – IFA). A partir desta descoberta é desencadeada uma série de cinco etapas inter-relacionadas que, se bem sucedidas, conduzem à obtenção do medicamento. Estas etapas consistem em: (i) desenvolvimento do IFA, (ii) estudos pré-clínicos, (iii) estudos clínicos, (iv) desenvolvimento do medicamento e (v) desenvolvimento do método analítico e bioanalítico ⁽⁹⁾.

Em cada uma das etapas do processo de desenvolvimento ocorrem sub-etapas sequenciais que avançam na medida do sucesso da etapa imediatamente anterior e dos resultados dos estudos clínicos ⁽⁹⁾. A figura 1 ilustra as etapas e respectivas sub-etapas envolvidas no processo de desenvolvimento.

^a A ex-editora-chefe do *New England Journal of Medicine*, Dra. Marcia Angell, publicou em 2004 o livro intitulado “*The truth about the drug companies*”, o qual contesta este valor. Segundo a autora, o valor em questão está superestimado em cerca de três vezes e, portanto, não representa o valor real gasto no processo de P&D. Atualmente, este livro está em sua quarta edição, dispondo, inclusive, de tradução para a Língua Portuguesa - “A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos”.



(Fonte: Peterson *et al.*, 2009).⁽⁹⁾

Figura 1: Etapas e sub etapas do processo de desenvolvimento

As sub-etapas relacionadas ao IFA ocorrem paralelamente às etapas de estudos pré-clínicos e clínicos. O mesmo paralelismo é característico entre as etapas de estudos clínicos (excluindo a fase IV) e o desenvolvimento da formulação e processo e da metodologia analítica⁽⁹⁾. A tabela 1 apresenta os paralelismos existentes dos estudos pré-clínicos e clínicos com as demais etapas.

Tabela 1 – Paralelismos: Estudos pré-clínicos e clínicos e demais etapas

	IFA	Medicamento	Método analítico
Definição	Insumo farmacêutico ativo	Forma farmacêutica administrada ao paciente	Procedimento de quantificação do IFA e impurezas, tanto no IFA quanto no produto
Estudo:			
Pré-clínico	Seleção da molécula, desenvolvimento da rota sintética e produção de quantidade para atender aos testes com animais	Estudos em animais	Estabelecimento das avaliações necessárias, seleção do método analítico e desenvolvimento de padrões

Tabela 1- Paralelismos: Estudos pré-clínicos e clínicos e demais etapas
(continuação)

	IFA	Medicamento	Método analítico
Fase I	Estabelecimento das propriedades físico-químicas	Considerações sobre a formulação (composição, quantidade e requerimentos de estabilidade)	Otimização do método analítico
Fase II	Escalonamento ^(b) da síntese	Otimização da formulação e início dos estudos de estabilidade de longa duração	Validação do método analítico
Fase III	Produção em larga escala, identificação dos parâmetros críticos do processo e validação do processo	<i>Escalonamento</i> do processo de fabricação, determinação da estabilidade de longa duração	Conclusão a respeito da especificação do produto e do processo e estabelecimento dos controles em processo
Fase IV	Transferência de tecnologia da fase de P&D para a fabricação industrial	Transferência de tecnologia da fase de P&D para a fabricação industrial	Monitoramento estatístico do produto e do processo e aprimoramento da qualidade

(Adaptado de Peterson *et al.*, 2009).⁽⁹⁾

A seguir são abordadas as considerações particulares de cada etapa.

^b O termo “escalonamento” é correspondente à expressão da Língua Inglesa “*scale up*”, a qual é muito adotada em textos da área técnica. Aqui, adotar-se-á a versão em Português por não se identificar necessidade de uso do termo em Inglês estando disponível a palavra no vernáculo pátrio com compreensão completa do sentido desejado.

2.3.1 Desenvolvimento do IFA

Os IFAs podem ser obtidos a partir da extração direta de fontes naturais, processos de síntese química, mistura de fontes naturais com síntese química (insumos semissintéticos) ou processos biotecnológicos ⁽¹⁰⁾.

A etapa de descoberta tem caráter essencialmente químico e busca a seleção de uma nova molécula que seja farmacologicamente ativa. Dado seu envolvimento com as ciências biológicas, médica e farmacêutica, a química medicinal é a disciplina responsável por esta descoberta ⁽¹¹⁾.

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica tem pautado o processo de descoberta no uso da tecnologia de química combinatória (QC), acoplada à triagem de alto desempenho (*high throughput screening* -HTS) ou ultra HTS ⁽¹¹⁾.

Associada à descoberta existem outras atividades relacionadas, tais como o planejamento, a síntese, a elucidação do mecanismo de ação e o estabelecimento das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (*Structure Activity Relationship* - SAR) da molécula biologicamente ativa (protótipo) ⁽¹¹⁾.

A evolução de um protótipo à condição de candidato a IFA depende da adequação de alguns fatores, tais como: (i) simplicidade molecular, isto é, passível de alterações (otimização), (ii) SAR bem estabelecida e (iii) propriedades farmacocinéticas apropriadas (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade - ADMET) ⁽¹¹⁾.

Passada a fase de descoberta, o candidato a IFA entra na etapa de desenvolvimento, na qual são executadas atividades relacionadas à sua rota sintética, produção, caracterização físico-química e metodologia analítica. ⁽⁹⁾.

O ponto de partida consiste na definição da rota sintética mais efetiva para a obtenção do IFA. Esta obtenção ocorre, inicialmente, em pequenas quantidades e, à medida que há sucesso nas fases pré-clínica e clínica, é desenvolvido, gradativamente, o processo de aumento de escala (*scale-up*) de fabricação ⁽⁹⁾.

Uma vez selecionada a rota sintética para obtenção do IFA, as possíveis impurezas resultantes da mesma ou da estocagem deste devem ser quimicamente classificadas e identificadas. Estas impurezas podem ser orgânicas (matérias-primas, substâncias relacionadas, intermediários, produtos de degradação,

reagentes, ligantes, catalisadores), inorgânicas (reagentes, ligantes, catalisadores, metais pesados, sais inorgânicos) ou solventes residuais ⁽¹²⁾.

A caracterização das propriedades físico-químicas constitui uma atividade fundamental, pois norteia a etapa subsequente de desenvolvimento do medicamento. A literatura técnica referencia as propriedades relacionadas na tabela 2 como as mais importantes para subsidiar o delineamento da formulação e do processo produtivo ⁽¹³⁾.

Tabela 2 – Propriedades físico- químicas do fármaco que impactam na formulação e no processo produtivo

Propriedade
Tamanho e distribuição de tamanho de partícula
Solubilidade
Dissolução
Coefficiente de partição
Constante de ionização
Propriedades da forma cristalina, polimorfismo, amorfismo
Estabilidade química e física
Quiralidade
Propriedades organolépticas
Área superficial
Umidade
Permeabilidade
Fluidez
Densidade
Compressibilidade/compactabilidade

(Adaptado de Aulton, 2005; Steele &,Austin, 2009; Steele, 2009) ⁽¹³⁻¹⁵⁾

A qualidade do IFA é garantida a partir do estabelecimento de especificações e limites capazes de traduzir a mesma. A avaliação destas especificações é realizada pelo desenvolvimento de metodologias analíticas apropriadas e validadas ⁽⁹⁾. Posteriormente, estas especificações são inseridas em compêndios oficiais, tais como as farmacopeias.

Dada a importância das informações geradas na fase de desenvolvimento do IFA e a influência sobre a etapa de desenvolvimento do medicamento,

mundialmente, estas vêm sendo reunidas em um dossiê, denominado *Drug Master File* (DMF) ⁽¹⁶⁾.

Em novembro de 2009 foi publicada pela ANVISA a Resolução-RDC n° 57, que estabelece a obrigatoriedade de registro de IFA sintético, segundo critério de adequação específico. A isenção de registro é aplicável somente aos IFAs destinados ao uso em pesquisa científica ou tecnológica, ou ainda em pesquisa e desenvolvimento de formulações. Esta Resolução torna ainda facultativo o registro de IFA destinado, exclusivamente, à exportação.

A RDC n° 57/2009 é considerada um progresso da regulamentação sanitária nacional, uma vez que assegura a procedência e a qualidade do IFA, por meio da obrigatoriedade de informações relacionadas ao fabricante e ao próprio IFA na composição da documentação que visa o registro. De maneira sumarizada as informações referentes ao IFA estão relacionadas ao processo de fabricação, caracterização estrutural, perfil de impurezas, controle de qualidade, material de embalagem e relatórios de estabilidade.

2.3.2 Estudos pré-clínicos e clínicos

Nos estudos pré-clínicos a nova molécula selecionada é testada em animais, com o propósito de determinar a segurança e os dados preliminares da atividade farmacológica da mesma. Cerca de 90% das moléculas testadas são eliminadas nesta fase ⁽¹⁷⁾.

As moléculas aprovadas nas avaliações pré-clínicas seguem para os estudos clínicos. Estes estudos ocorrem em humanos e são divididos em quatro fases: (i) fase I, (ii) fase II, (iii) fase III e (iv) fase IV. Com exceção da fase IV, todas as demais são realizadas previamente ao registro e à comercialização do medicamento ⁽¹⁷⁾. A tabela 3 apresenta as informações buscadas em cada fase.

Tabela 3 – Informações dos estudos clínicos

Fase	Informação
Fase I	Evolução preliminar da segurança e perfil farmacocinético, quando possível perfil farmacodinâmico.
Fase II	Eficácia, confirmação da segurança, relação dose-resposta e biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações.
Fase III	Perfil e vantagem terapêutica, reações adversas mais frequentes, interações clinicamente relevantes, principais fatores modificantes do efeito e risco/benefício.
Fase IV	Reações adversas pouco frequentes ou inesperadas, confirmação da frequência das reações adversas já conhecidas e estratégias de tratamento.

(Fonte: Peterson *et al.*, 2009). ⁽¹⁸⁾

2.3.3 Desenvolvimento do medicamento

O desenvolvimento do medicamento é um projeto que consiste na transformação do IFA em uma forma farmacêutica própria e adequada ao consumo. Esta transformação inicia-se com a fabricação em pequena escala e vai até a industrial, de modo que nesta última seja obtido um produto de qualidade com segurança e eficácia comprovadas ⁽¹⁹⁾.

Este processo pode ser iniciado a partir de um IFA novo/inovador ou de um previamente existente, podendo originar, segundo a regulamentação nacional, medicamentos classificados como novos, genéricos ou similares.

A legislação sanitária pátria considera como medicamento novo não somente aquele produzido a partir de uma nova entidade química, mas também aqueles oriundos: (i) do desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, novas concentrações, nova via de administração e nova indicação terapêutica no Brasil de medicamentos com IFAs sintéticos ou semi-sintéticos, (ii) da alteração de propriedades farmacocinéticas, (iii) da retirada de um ou mais IFAs de associações em dose fixa já registradas, e (iv) de novos sais ou isômeros, embora a entidade molecular correspondente já seja registrada no país ⁽²⁰⁾.

Independente da origem do IFA, o processo de desenvolvimento do medicamento é estruturado fundamentalmente em quatro fases sequenciais (i) estudos de pré-formulação, (ii) fase experimental, (iii) lote-piloto e (iv) registro.

2.3.3.1 Estudos de pré-formulação

Os estudos de pré-formulação propriamente ditos têm início com o levantamento de informações, as quais direcionam a escolha preliminar da forma farmacêutica, dos constituintes da formulação e do processo produtivo.

A qualidade das informações obtidas é determinante para a eficiência do processo de desenvolvimento do medicamento, uma vez que minimiza as incertezas e favorece o delineamento de um projeto cientificamente baseado.

A pesquisa bibliográfica versa sobre o fármaco, os excipientes e a indicação terapêutica, permeando, portanto, diversas disciplinas. É fundamentada em material técnico especializado, tais como livros, compêndios oficiais (farmacopeias), livros de referência, artigos científicos, teses e dissertações, material da *internet*, guias internacionais, bula de medicamentos de outros fabricantes, prospectos de fabricantes e DMF.

As patentes também constituem uma valiosa fonte de informação, pois, segundo a Lei de Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996) ⁽²¹⁾, um pedido de patente deve apresentar suficiência descritiva e, portanto, permitir após o término da vigência da patente, reprodução da invenção por um técnico versado na área ⁽²²⁾.

O objetivo dos estudos de pré-formulação é o pleno conhecimento de certas propriedades físico-químicas do IFA, dos excipientes e suas interações. Este conhecimento é determinante para o estabelecimento do processo produtivo e para a garantia da segurança, eficácia e estabilidade do medicamento ⁽¹³⁾.

Algumas propriedades físico-químicas do IFA (tabela 2) podem ser encontradas nos respectivos laudos analíticos e, principalmente, no DMF. Entretanto, dependendo do tipo de forma farmacêutica e do modo de ação pretendido devem ser realizados ensaios particulares de caracterização. Dentre os ensaios particulares, são destacados aqueles relacionados às propriedades do estado sólido ⁽²³⁾.

A caracterização dos excipientes faz-se importante na medida em que estes podem modular as propriedades do IFA (biodisponibilidade e estabilidade), e, ainda influenciar a estabilidade e a processabilidade da formulação ^(10, 24). Neste caso, as caracterizações podem compreender, quando aplicável, as mesmas realizadas para o IFA, além de outras eventualmente mais específicas.

A avaliação das interações IFA-IFA, IFA-excipiente e excipiente-excipiente revela possíveis incompatibilidades que podem levar ao prejuízo da eficácia e estabilidade da formulação.

2.3.3.2 Fase experimental

A partir do subsídio teórico obtido na fase de pré-formulação ocorre o planejamento de possíveis formulações, método de fabricação, equipamentos de processo, material de acondicionamento e metodologia analítica.

Inicialmente, as formulações experimentais são produzidas e otimizadas em pequenas quantidades (escala laboratorial) e utilizando equipamentos de capacidade equivalente. A formulação eleita deve ter sua estabilidade avaliada, de modo a evitar possíveis problemas relacionados quando da produção de maiores quantidades.

A conformidade na estabilidade conduz à produção da forma farmacêutica em escala maior, seja em nível semi-industrial ou mesmo industrial. O produto proveniente desta etapa é caracterizado como lote-piloto e a atividade de transferência de tamanho de escala é denominada escalonamento ⁽²⁵⁾.

2.3.3.2.1 Escalonamento

O objetivo do escalonamento consiste em reproduzir em maior escala a produção da forma farmacêutica, com qualidade igual àquela em escala laboratorial. No escalonamento são considerados aspectos relacionados à formulação, matérias-primas, materiais de acondicionamento, equipamentos, áreas, utilidades, processo de fabricação e documentação ⁽²⁶⁾. A tabela 4 apresenta o detalhamento de cada aspecto envolvido no projeto de escalonamento.

Tabela 4 – Detalhamento do projeto de escalonamento

Aspecto	Detalhamento
Formulação	Revisão da formulação
Matérias-primas e Materiais de Acondicionamento	Disponibilidade de matérias-primas e materiais de embalagem
	Matérias-primas e embalagem de acordo com especificação
	Avaliação da qualidade de matérias-primas de fabricantes diferentes
Equipamentos	Seleção de equipamentos similares aos usados em nível laboratorial (desenho, princípio de funcionamento e nível de automação)
	Disponibilidade dos equipamentos
	Capacidade dos equipamentos
	Demanda de produção
	Planejamento ordenado dos equipamentos (fluxo dos processos e prevenção de contaminação cruzada)
	Equipamentos qualificados
	Procedimentos operacionais específicos (operação e limpeza)
Áreas	Para armazenagem temporária do produto intermediário
	Para controle em processo
	Para limpeza de equipamentos
	Adequadas à forma farmacêutica
Utilidades	Disponibilidade
	Utilidades qualificadas
Processo de fabricação	Etapas críticas
	Parâmetros do processo

Tabela 4: Detalhamento do projeto de escalonamento (continuação)

Aspecto	Detalhamento
	Metodologia analítica
	Especificações de matérias-primas, embalagem, controle em processo, produto acabado e estabilidade
Documentação	Ficha de produção (fórmula mestra, detalhamento e parâmetros do processo)
	Protocolo de amostragem
	Protocolo de estabilidade
	Protocolo de validação de limpeza (se aplicável)

(Fonte: Kumaresan, 2008).⁽²⁶⁾

Durante o escalonamento cabem otimizações de formulação, especificações de insumos e do produto, metodologias analíticas, processo e controle deste. Por esta razão é considerado como uma atividade dinâmica⁽²⁵⁾.

A conclusão de um escalonamento embasado cientificamente leva a um entendimento mais detalhado e crítico do processo, para o qual há definição racional de todas as etapas críticas, parâmetros operacionais (equipamentos e ambiente) e de controle, amostragens, especificação do produto intermediário e acabado e documentação (incluindo o protocolo de validação de processo)⁽²⁶⁾.

2.3.3.3 Lotes-piloto

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), lote em escala piloto é um lote de produto farmacêutico produzido por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial⁽²⁷⁾.

No que se refere à produção, esta deve ser previamente notificada à ANVISA e os lotes-piloto podem ser produzidos “*em equipamento industrial ou de capacidade reduzida e com o mesmo desenho e princípio de funcionamento do equipamento utilizado na produção do lote industrial*”⁽²⁷⁾.

Os lotes-piloto produzidos são submetidos a estudos de estabilidade acelerada e de longa duração e ainda, se produzidos em escala industrial, a estudos de validação de processo e limpeza (se aplicável) ⁽²⁵⁾. Os estudos de estabilidade devem seguir as diretrizes da Resolução-RE nº 1/2005 ⁽²⁸⁾.

A partir da conformidade do estudo de estabilidade acelerada, em paralelo ao estudo de longa duração, os lotes são submetidos aos estudos clínicos de fase I, II e III, para o caso de medicamentos novos, e aos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência / biodisponibilidade relativa, no caso de genéricos e similares, respectivamente ⁽²⁵⁾.

A equivalência farmacêutica e a bioequivalência são conceitos que, no Brasil, foram introduzidos a partir do final da década de 1990, com a instituição da Política Nacional de Medicamentos, a promulgação da Lei de Medicamentos Genéricos e com as Resoluções que, à época, tratavam do registro e do pós-registro de medicamentos similares.

Os estudos de equivalência farmacêutica compreendem um conjunto de ensaios físico-químicos e quando aplicáveis microbiológicos e biológicos, que demonstram a equivalência farmacêutica dos medicamentos candidatos a genéricos ou similares com o medicamento de referência ⁽²⁹⁾. No contexto da equivalência farmacêutica, quando aplicável em função da forma farmacêutica do medicamento, é estabelecido um perfil de dissolução, em diferentes meios, o qual compara a similaridade entre o lote-piloto e o medicamento de referência (medicamento **inovador** registrado na ANVISA e comercializado no Brasil, que possui comprovada eficácia, segurança e qualidade).

A comprovação da equivalência farmacêutica indica que o lote-piloto possui as mesmas características físico-químicas do medicamento de referência, sendo, portanto, um indicativo de qualidade do medicamento teste ⁽¹⁶⁾. Os estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo devem ser realizados conforme as diretrizes da Resolução-RDC nº 31/2010 ⁽²⁹⁾.

A Farmacopeia Brasileira ⁽³⁰⁾ ressalta que: “o lote em avaliação não deve ser desenvolvido ou formulado para ser superior ao medicamento de referência, mas sim para apresentar as mesmas características relacionadas à liberação do IFA e à qualidade já estabelecidas para o medicamento de referência”.

Após atestada a equivalência farmacêutica, que constitui um indicativo de que o lote sob avaliação pode apresentar a mesma eficácia e segurança do

medicamento de referência ⁽³⁰⁾, o mesmo lote é submetido a avaliações *in vivo* denominadas estudos de biodisponibilidade relativa ou de bioequivalência, em caso de medicamentos similares ou genéricos, respectivamente. Estes estudos são regulamentados pela Resolução-RE nº 1.170/2006 e avaliam a farmacocinética e a biodisponibilidade dos fármacos; logo, não são aplicáveis para as formas farmacêuticas e vias de administração em que não há absorção sistêmica e para injetáveis administrados por via intravenosa ⁽¹⁶⁾. A Resolução-RDC nº 37/2011 dispõe, especificamente, dos critérios para isenção e substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência ⁽³¹⁾.

A legislação sanitária estabelece que somente centros habilitados (integrantes da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde - REBLAS) e certificados pela ANVISA podem realizar estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa / bioequivalência.

A aprovação dos estudos clínicos de fase III, no caso de medicamentos novos, e dos estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa / bioequivalência para genéricos e similares, além da conclusão do estudo de estabilidade acelerada, permite a submissão de documentação técnica para o registro do produto junto à ANVISA.

2.3.3.4 Registro

O registro constitui a última etapa do processo de desenvolvimento. Em território nacional, nenhum medicamento, inclusive os importados, pode ser exposto à venda ou entregue ao consumo antes de sua solicitação de registro ser aprovada pela ANVISA ⁽²¹⁾. O descumprimento desta exigência constitui infração sanitária, sem prejuízo das sanções de natureza civil ou penal pertinentes ⁽¹⁶⁾.

A competência para a concessão de registros de medicamentos no Brasil é dada à ANVISA pela Lei nº 9.782/1999. As exigências legais para esta concessão são particulares de cada categoria de medicamento, definidas pela Agência como (i) novos, (ii) genéricos, (iii) similares, (iv) específicos, (v) dinamizados, (vi) fitoterápicos, (vii) notificados ou isentos e (viii) produtos biológicos.

As normas emanadas pela Agência são publicadas no Diário Oficial da União – Seção 1, quando, a partir de então, entram em vigor e devem ser cumpridas pelo setor regulado a que se destinam. Estas normas são denominadas instruções normativas ou resoluções, e diferem entre si, pelo nível de operacionalização compreendido. As resoluções, por sua vez, podem ainda subdividir-se em RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) ou RE (Resolução Específica).

Dentre as diversas resoluções estabelecidas, particular destaque é dado para aquelas voltadas para o processo de registro do medicamento, visto que, em território nacional, a comercialização deste produto é, obrigatoriamente, dependente da vinculação a um número de registro concedido pela ANVISA.

2.3.3.4.1 Medicamentos novos e/ou inovadores

O registro de medicamentos novos, contendo fármacos sintéticos ou semissintéticos, é regulamentado pela Resolução-RDC nº 136/2003. Para esta categoria de medicamentos é exigida a comprovação de eficácia e segurança, a qual é estabelecida pelos resultados provenientes dos estudos pré-clínicos e clínicos.

Via de regra, o medicamento novo registrado junto à ANVISA torna-se o medicamento de referência, frente ao qual, posteriormente, serão comparados os genéricos e similares.

Pelo envolvimento de seres humanos, a realização de estudos clínicos deve cumprir exigências éticas e científicas, incluindo a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos indivíduos participantes, a avaliação da relação risco-benefício e a aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) devidamente credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde (CONEP/CNS) ⁽³²⁾.

2.3.3.4.2 Medicamentos genéricos

O registro de medicamentos genéricos é regulamentado pela Resolução-RDC nº 16/2007, que estabelece em suas exigências técnicas avaliações que objetivam a verificação da similaridade entre o genérico e o medicamento de referência. Esta verificação é obtida a partir da comprovação da equivalência terapêutica, que, uma vez comprovada, permite a intercambialidade entre o medicamento genérico e o de referência ⁽³³⁾.

A equivalência terapêutica é avaliada pela realização sequencial de estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, que ocorrem respectivamente *in vitro* e *in vivo*. Como mencionado anteriormente, estes estudos devem, obrigatoriamente, ser realizados por centros habilitados ou certificados pela ANVISA e a avaliação deve ser concomitante entre o candidato a genérico e o referência ⁽¹⁶⁾.

Os estudos de equivalência farmacêutica avaliam o cumprimento das especificações de qualidade segundo a *Farmacopeia Brasileira* ou, na ausência desta com outros códigos ou padrões de qualidade reconhecidos pela legislação vigente ⁽¹⁶⁾.

Em relação aos estudos de bioequivalência ocorre a avaliação da biodisponibilidade e, portanto, a determinação dos parâmetros farmacocinéticos (extensão e velocidade de absorção) do candidato a genérico. Segundo o guia para a realização dos estudos de bioequivalência (Resolução-RE 1.170/2006), estes devem cumprir as etapas clínica, analítica e estatística. Por serem realizados em humanos, estes estudos exigem o cumprimento das mesmas considerações éticas abordadas para os estudos clínicos.

A Resolução-RDC nº 37/2011 considerando a conceituação de biodisponibilidade, isenta certos tipos de medicamentos e fármacos dos estudos de bioequivalência e estabelece, para casos específicos, a substituição destes estudos pela equivalência farmacêutica. Neste contexto, a equivalência terapêutica é avaliada apenas pela comprovação da equivalência farmacêutica. A tabela 5 apresenta os tipos de medicamentos isentos de bioequivalência e ainda os casos previstos de substituição da bioequivalência pela equivalência farmacêutica.

Tabela 5 – Isenção e substituição dos estudos de bioequivalência

Medicamentos isentos
<ul style="list-style-type: none"> - Soluções aquosas (parenterais, orais, otológicas, oftálmicas e inalatórios orais ou <i>sprays</i>* com ou sem dispositivo), desde que equivalentes farmacêuticos e com excipientes de mesma função do medicamento referência ^c <p>Pós para reconstituição que resultem em solução aquosa parenteral ou oral, desde que equivalentes farmacêuticos e com excipientes de mesma função do medicamento referência</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gases - Soluções oleosas parenterais que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência (equivalentes farmacêuticos) e qualitativamente o mesmo veículo oleoso presente no medicamento de referência, em concentrações compatíveis com a função pretendida - De uso oral com IFA destinado a ação local, descritos em lista específica disponível no sítio eletrônico da ANVISA ⁽³⁴⁾ - De uso tópico não destinado a efeito sistêmico que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência (equivalentes farmacêuticos) e excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento de referência. - De uso oral cujo IFA não seja absorvido no trato gastrointestinal
Casos de substituição da bioequivalência pela equivalência farmacêutica
<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos de liberação imediata, de mesma forma farmacêutica, formulações proporcionais e produzidos pelo mesmo fabricante - Medicamentos de liberação retardada ou prolongada, de mesma forma farmacêutica, mesmo mecanismo de liberação, formulações proporcionais e produzidos pelo mesmo fabricante no mesmo local de fabricação ^d
Medicamentos contendo fármacos isentos (segundo classificação biofarmacêutica)
<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos orais de liberação imediata contendo IFA (s) presentes na Instrução Normativa nº 4/2011 (ácido acetilsalicílico, cloridrato de propranolol, cloridrato de doxiciclina, dipirona, estavudina, fluconazol, isoniazida, levofloxacino, metoprolol, metronidazol, paracetamol e sotalol), formulados com excipientes que não impactem sobre a biodisponibilidade e que apresentem rápida dissolução <i>in vitro</i>.

* As provas de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência para medicamentos na forma de *sprays* e aerossóis nasais de dose controlada passaram a ser obrigatórias com a publicação da Instrução Normativa nº 12/2009.

Como mencionado anteriormente, em agosto de 2011, foi publicada pela ANVISA a Resolução-RDC nº 37, a qual introduz o procedimento de bioisenção para

^c Segundo a RDC nº 37/2011: “Os excipientes usados na formulação teste deverão ser bem estabelecidos para a forma farmacêutica, via de administração e em concentração adequada à função pretendida

^d Conforme disposto na RDC nº 48/2009, no caso de medicamentos injetáveis, a etapa de embalagem secundária pode ser realizada em outro local de fabricação, sem que seja considerada como alteração ou inclusão de local de fabricação.

determinados IFAs, constituintes de medicamentos genéricos, similares ou novos orais de liberação imediata, segundo a classificação biofarmacêutica (SCB) dos mesmos. A bioisenção consiste em tornar os testes de dissolução *in vitro* substitutivos dos testes de bioequivalência *in vivo*, perante as agências regulatórias ⁽³⁵⁾. Embora, de recente normatização no cenário nacional, internacionalmente, as bioisenções já figuravam junto às principais agências regulatórias (FDA, EMA, PMDA) e à Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁽³⁵⁾.

2.3.3.4.3 Medicamentos similares

O registro de medicamentos similares é regulamentado pela Resolução-RDC nº 17/2007, que visa verificar sua equivalência com o medicamento de referência, sem, no entanto, torná-los intercambiáveis. Esta verificação é fundamentada no cumprimento das mesmas avaliações técnicas estabelecidas na regulamentação de genéricos, isto é, estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência e demais avaliações pertinentes. Cabe considerar que, no caso de similares, a denominação bioequivalência é substituída por biodisponibilidade relativa.

Uma avaliação comparativa das regulamentações de medicamentos similares e genéricos revela que ambas diferem essencialmente sob dois aspectos: (i) a RDC nº 16/2007 limita a três o número de fabricantes do fármaco, o que não ocorre na RDC nº 17/2007, e (ii) designação comercial, em que o medicamento similar deve ser identificado pelo nome de marca ou comercial e o genérico pela denominação comum brasileira (DCB) ou na ausência desta pela denominação comum internacional (DCI).

Cabe considerar que o mercado brasileiro ainda dispõe de similares não submetidos a estudos de biodisponibilidade, uma vez que já se encontravam registrados antes de 2003, quando estes estudos se tornaram obrigatórios para medicamentos similares. Estes produtos devem cumprir o cronograma de adequação estabelecido na Resolução-RDC nº 134/03, segundo o qual é possível fazer uma projeção de que até 2014 todos os similares comercializados no Brasil terão apresentado à ANVISA relatório de estudo de biodisponibilidade relativa aprovado ⁽¹⁶⁾.

2.3.3.5 Comparação regulatória

A tabela 6 sumariza, de modo generalizado, as exigências técnicas comuns e particulares, das regulamentações de medicamentos novos, genéricos e similares.

Tabela 6 – Exigências técnicas das regulamentações de medicamentos novos, genéricos e similares

Exigência	RDC 136/03	RDC 16 e 17/07
Relatório de estudos pré-clínicos	X	
Relatório de estudos clínicos para comprovar a eficácia terapêutica	X	
Apresentação do texto de bula, esboço de <i>lay-out</i> de rótulo e embalagem	X	X
No caso de apresentações em gotas, determinação do número de gotas que corresponde a 1 mL, indicando a concentração do fármaco por mL	X	X
Informações técnicas de cada fármaco (fórmula estrutural e molecular, peso molecular, ponto de fusão, solubilidade, rotação ótica, polimorfismo, isômeros etc)	X	X
Rota de síntese do fármaco, incluindo estudo de estabilidade e relação de solventes (utilizados e residuais)	X	
Farmacodinâmica do fármaco (mecanismo de ação e posologia)	X	
Farmacocinética do fármaco (meia-vida biológica, volume de distribuição, absorção, distribuição etc)	X	
Quando aplicável, informações sobre o controle da encefalopatia espongiforme transmissível	X	X
Relatório de produção	X	X
Relatório de controle de qualidade das matérias-primas e do medicamento	X	X
Especificações/dados do material de embalagem primária e acessórios dosadores	X	X
Resultado e avaliação do estudo de estabilidade acelerada de três lotes-piloto e informação do andamento do estudo de estabilidade de longa duração	X	X
Relatório de equivalência farmacêutica		X
Protocolo do estudo de biodisponibilidade relativa / bioequivalência		X
Relatório de testes de biodisponibilidade relativa / bioequivalência (para os casos não isentos deste estudo)		X

2.3.3.6 Validade do registro

Uma vez concedido, independente do medicamento, o registro é válido por cinco anos, cabendo ao fabricante ou importador, no prazo de até seis meses antes do vencimento do mesmo, considerada a data completa (dia, mês e ano) de concessão do registro inicial, encaminhar à ANVISA a documentação requerida para sua renovação.

2.3.3.7 Alterações pós-registro

De acordo com a Lei nº 6.360/1979, “qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia” da ANVISA, e tal alteração será averbada no respectivo registro ⁽²¹⁾.

Ainda neste sentido, a mesma lei estabelece que “o registro do medicamento será cancelado, sempre que efetuada modificação não autorizada em sua fórmula, dosagem, condições de fabricação, indicação de aplicações e especificações anunciadas em bulas, rótulos ou publicidade”, bem como se houver necessidade de alteração pós-registro, “a empresa deve solicitar a competente permissão” à ANVISA ⁽²¹⁾.

Desde outubro de 2009, a realização de alterações pós-registro é regulamentada pela Resolução-RDC nº 48/09. Esta Resolução, com base no grau de risco sanitário envolvido, estabelece que alguns tipos de alterações (de menor risco), especificamente definidas, não requerem autorização prévia para sua implementação; entretanto, todos os demais tipos (risco moderado ou maior) somente poderão ser implementados após análise e parecer favorável da ANVISA.

Em todos os casos de alteração pós-registro, independente do grau de risco e, conseqüentemente, autorização prévia da ANVISA, são exigidos testes a fim de comprovar que a eficácia, qualidade e segurança do medicamento não foram adversamente afetadas pela alteração. As avaliações comumente necessárias vão desde o estudo de estabilidade e perfil de dissolução comparativo, até a realização

de novo estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, em casos de alterações que envolvam risco maior.

2.4 A regulamentação do processo de desenvolvimento de medicamentos

2.4.1 O panorama regulatório nacional

A essência das etapas técnicas do processo de desenvolvimento consiste em promover conhecimento técnico-científico a respeito do produto final, mediante o estabelecimento de seus atributos de qualidade e do processo de fabricação apropriados. Este conhecimento suporta a última etapa do processo de desenvolvimento do medicamento, que consiste em submeter à ANVISA a documentação pertinente visando à concessão do registro. Este fato ressalta a importância das etapas técnicas e demonstra sua estreita relação com o registro.

Desde sua criação em 1999, a ANVISA publicou diversas normas, as quais marcaram positivamente a regulamentação de medicamentos no Brasil. Entretanto, o processo de desenvolvimento ainda carece de normativa específica ou talvez um guia que oriente a realização de avaliações determinantes para a qualidade do produto final.

A ausência de regulamentação específica obriga o setor regulado a fundamentar as avaliações técnicas segundo as exigências normativas estabelecidas para a fase de registro ou ainda, informalmente, segundo guias internacionais emanados principalmente pela ICH.

2.4.2 A proposta internacional de harmonização

A sugestão de padronização dos requisitos técnicos voltados para a indústria farmacêutica surgiu no final da década de 80, como um anseio dos representantes das indústrias farmacêuticas dos EUA, Europa e Japão. Esta proposta era calcada no fato de que, como o objetivo das agências regulatórias era único, consistindo em permitir somente a comercialização de medicamentos comprovadamente seguros e eficazes, poderia, por conseguinte, ser adotado regulamento igualmente único, ou seja, harmonizado ⁽³⁶⁾.

Diante da pressão exercida pelas indústrias farmacêuticas, associada a medidas econômicas governamentais, representantes das agências regulatórias dos EUA, Europa e Japão, iniciaram em 1990 atividades com o propósito de harmonização ⁽³⁶⁾.

Em 1991 foi estabelecida a ICH, a qual é formada por representantes do setor regulador e regulado dos Estados Unidos da América, União Europeia e Japão, e, como o próprio nome expressa, tem por finalidade harmonizar os requerimentos para o registro de medicamentos de uso humano nestes países ⁽³⁷⁾.

A intenção da harmonização é reduzir ou eliminar a realização de testes em duplicidade durante a pesquisa e o desenvolvimento e, com isso, diminuir os custos e o tempo necessários para o lançamento de novos produtos no mercado – com a qualidade, eficácia e segurança necessárias ⁽³⁷⁾.

A Organização Mundial de Saúde apoia e estimula a disseminação das diretrizes harmonizadas pela ICH para os países que não constituintes da Conferência. Isto se dá pelo desenvolvimento de normas e padrões internacionalmente reconhecidos e da promoção periódica da Conferência Internacional das Autoridades Regulatórias de Medicamentos (ICDRA), que dentre os objetivos está a troca de informações para harmonização entre os países membro da OMS ⁽³⁸⁾.

2.4.3 O Guia ICH Q8

No contexto do processo de desenvolvimento, a ICH publicou em novembro de 2005 o guia Q8, o qual contém recomendações técnicas especificamente voltadas para o processo de desenvolvimento do medicamento. Em agosto de 2009 foi publicada segunda revisão deste guia Q8 (R2), que permanece vigente até os dias de hoje.

O guia ICH Q8 firma o conceito de qualidade para o produto fundamentado na construção de um planejamento para o processo de desenvolvimento farmacêutico. Este conceito é denominado *Quality by Design* (QbD) e consiste na condução sistemática, científica, baseada no risco, holística e pró-ativa do processo de desenvolvimento, partindo de objetivos previamente estabelecidos, ou seja, segundo Yu ⁽³⁹⁾: “*Planejar com o fim em mente*” e com ênfase no conhecimento do produto, processo e controles do mesmo.

O Guia ICH Q8(R2) estabelece elementos essenciais para o processo de desenvolvimento, os quais seguem especificados: (i) definição do perfil alvo de qualidade do produto ou *quality target product profile* (QTPP) no que se refere à segurança e eficácia (exemplo: via de administração, forma farmacêutica, biodisponibilidade e estabilidade), (ii) identificação dos atributos críticos de qualidade do produto ou *critical quality attributes* (CQAs) (exemplo: propriedades físico-químicas, biológicas ou microbiológicas que garantem a qualidade, eficácia e segurança do produto), (iii) determinação dos atributos críticos de qualidade do IFA e dos excipientes, (iv) seleção do processo produtivo adequado e (v) definição das estratégias de controle ⁽⁴⁰⁾.

Dentro do contexto do Guia ICH Q8(R2) existem elementos que são considerados adicionais para o processo de desenvolvimento, que quando avaliados conferem aperfeiçoamento para o QbD. Estes elementos são: (i) avaliação sistemática e entendimento da formulação e do processo, incluindo a identificação dos atributos dos insumos e parâmetros do processo que podem impactar nos QCAs e determinar correlação existente entre os atributos dos insumos e parâmetros do processo com os CQAs e (ii) definição de um espaço/área do projeto ou *Design Space* (DS) ⁽⁴⁰⁾.

O DS consiste em uma combinação e interação multidimensional dos atributos dos insumos e os parâmetros do processo que garantem a qualidade do produto. A proposta do DS consiste no fato de que alterações que venham a ocorrer dentro do mesmo não caracterizariam mudança e, por consequência, não implicariam alterações pós-registro. Cabe considerar que a aprovação do DS compete à autoridade regulatória, quando da avaliação da documentação técnica submetida à mesma para concessão do registro do medicamento ⁽⁴⁰⁾.

Um importante aspecto ressaltado por Trivedi ⁽⁴¹⁾ consiste no fato de que como o DS é potencialmente dependente da escala de produção e dos equipamentos—utilizados, sua determinação para lotes desenvolvidos em escala laboratorial deve ser reavaliada para a escala de produção comercial.

3 JUSTIFICATIVA

Desde a criação da ANVISA, como já relatado anteriormente, a base regulatória nacional tem sofrido consideráveis melhorias. O setor regulado, por sua vez, ao mesmo tempo em que se adapta aos novos requisitos, é também partícipe das modificações, tanto no sentido de apresentar para a Agência suas necessidades e dificuldades, quanto no de buscar inovações que tornem seus processos mais robustos, seus custos menores e seus produtos diferenciados.

O diálogo entre estes dois atores nem sempre é amistoso, mas o resultado dessa eventual animosidade não se mostra uma barreira ao crescimento do mercado farmacêutico nacional nem à ampliação das legislações, abrangendo cada vez mais particularidades relativas aos produtos, seja no que tange à sua aplicação, à sua segurança, ao seu processo produtivo, dentre outros.

Diante dessa situação, pouco tem sido discutido na literatura técnica e acadêmica quanto ao que se refere à etapa de desenvolvimento de novos produtos. Há muitos artigos científicos de autores nacionais que abordam o desenvolvimento de formulações, sua avaliação clínica, novos sistemas terapêuticos, métodos analíticos etc ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

Não se encontra, entretanto, uma discussão mais detalhada sobre a interface entre as questões regulatórias e os tópicos relativos aos assuntos citados. Rocha e colaboradores ⁽⁴⁶⁾, por exemplo, explicitam algumas dificuldades no desenvolvimento de comprimidos dispersíveis e orodispersíveis pediátricos frente aos requisitos regulatórios. Porém, exemplos como este não são corriqueiramente publicados.

Mais recentemente, Fagundes ⁽⁴⁷⁾ demonstrou a situação do desenvolvimento de um produto em um laboratório nacional à luz do Guia ICH Q8 (R2), o qual estabelece bases técnico-científicas a serem adotadas no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, em nível internacional. O trabalho demonstrou que algumas etapas não realizadas, pela falta de exigência da Agência, poderiam ter trazido um benefício direto para a empresa em questão, evitando dificuldades pós-regulatórias e mesmo referentes ao desenvolvimento e registro do produto.

Assim, identifica-se atualmente um vazio em relação ao debate sobre a legislação nacional específica da etapa de desenvolvimento de produtos

farmacêuticos, particularmente novos, genéricos e similares, frente aos critérios internacionalmente adotados.

Com isso, o primeiro propósito desta dissertação consiste em comparar os aspectos técnicos da regulamentação nacional de registro de medicamentos novos, genéricos e similares^e com aqueles existentes nos guias publicados pela ICH, tanto para desenvolvimento como para registro. Esta comparação permitirá situar o estágio regulatório nacional de registro de medicamentos, voltado para o processo de desenvolvimento, frente ao cenário internacional representado pela ICH.

A partir da comparação, técnica e cientificamente baseada, será possível evidenciar, na legislação brasileira, aspectos que mereçam revisão ou inclusão, fornecendo um consistente material de base e consulta para o setor regulador no que tange às etapas de desenvolvimento e registro de medicamentos.

No âmbito do setor regulado, o trabalho poderá atuar como referência bibliográfica que auxilie na condução de um processo de desenvolvimento capaz de atender satisfatoriamente tanto às exigências nacionais da ANVISA quanto às recomendações internacionais da ICH, viabilizando, portanto, o registro de medicamentos junto às principais agências regulatórias internacionais.

^e Somente serão considerados os medicamentos novos, genéricos e similares visto serem, os dois últimos o foco atual de desenvolvimento pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e indústrias de capital nacional, e o primeiro se constituir como uma meta para estes mesmos laboratórios e indústrias, uma vez que a inovação está no contexto do atual Plano Brasil Maior (Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior do atual governo federal) ⁽⁴⁸⁾.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a extensão da adesão da regulamentação sanitária brasileira de desenvolvimento e registro de medicamentos novos, genéricos e similares aos requisitos internacionais estabelecidos pela ICH.

4.2 Objetivos específicos

- Comparar os aspectos técnicos existentes na regulamentação nacional de registro de medicamentos novos, genéricos e similares com o guia da ICH na área de desenvolvimento^f [Guia ICH Q8(R2)].

- Identificar na legislação brasileira de registro de medicamentos novos, genéricos e similares, os aspectos técnicos que poderiam ser revistos ou incluídos, justificando técnica e cientificamente tais alterações.

- Estabelecer um questionário para avaliação “in loco” do cenário nacional quanto à implementação de padrões internacionais (ICH) de desenvolvimento de medicamentos novos, genéricos e similares, a fim de contextualizar o comportamento real do setor regulado frente ao contexto internacional de harmonização.

^f A comparação será realizada com o guia da ICH, no caso ICH Q8(R2), pelo fato de que esta Conferência reúne representantes das principais agências regulatórias internacionais (FDA, EMA e PMDA) e, portanto, expressa o pensamento comum das mesmas e ainda indica a tendência regulatória mundial.

5 METODOLOGIA

A metodologia utilizada para o cumprimento dos objetivos, no que se refere à finalidade, é classificada como exploratória, uma vez que foi realizada uma abordagem ampla a respeito das regulamentações e dos guias da ICH, o que exigiu revisão da literatura ⁽⁴⁹⁾.

O procedimento técnico para identificação e obtenção das regulamentações nacionais e guias ICH pertinentes ao trabalho foi fundamentado em pesquisa documental ⁽⁴⁹⁾ nos endereços eletrônicos da ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br>), Imprensa Nacional - Diário Oficial da União (<http://portal.in.gov.br>), Presidência da República (<http://www.presidencia.gov.br/legislacao/>), Biblioteca Virtual em Saúde (<http://bvsmms.saude.gov.br/html/pt/legislacao/alertalegis.html>) e ICH (<http://www.ich.org>).

A leitura dos documentos citados teve inicialmente caráter seletivo, com o propósito de identificar e separar os aspectos técnicos essenciais para o trabalho. Estes aspectos foram individualizados e sumarizados em fichas ordenadas e agrupadas de acordo com o conteúdo.

Em fase posterior foi realizada a comparação e a análise objetiva das fichas de conteúdo semelhante. A análise partiu da pesquisa bibliográfica em literatura científica diretamente associada ao assunto fichado.

Os resultados das análises e das comparações foram sistematizados de acordo com a categoria do medicamento, mediante a elaboração de quadro-resumo e contextualização posterior.

A estruturação do questionário foi realizada segundo as informações extraídas dos Guias da ICH e das Resoluções voltadas para o trabalho.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O documento que subsidia a solicitação do registro de medicamentos pela ICH, denominado “*The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (CTD)*” (documento técnico comum para o registro de medicamentos de uso humano, aqui denominado apenas “documento técnico comum”), é composto por cinco módulos, sendo o primeiro deles específico para cada região que compõe a ICH e os demais módulos harmonizados. Em cada um dos módulos harmonizados são tratados os seguintes assuntos: (i) organização do CTD – M4(R3), (ii) qualidade – M4Q(R1), (iii) segurança – M4S(R2) e (iv) eficácia – M4E (R1).

O Guia ICH Q8(R2), referenciado no módulo M4Q(R1), fornece, especificamente, recomendações para a condução do processo de desenvolvimento do medicamento. Este Guia orienta que o processo de desenvolvimento deve evidenciar que a forma farmacêutica e a formulação proposta são apropriadas para o uso a que se destina. Assim sendo, o desenvolvimento deve abordar os aspectos críticos para a qualidade do medicamento, considerando, ao menos, aqueles relacionados ao IFA, excipientes, formulação (excessos, propriedades físico-químicas e biológicas, atributos microbiológicos e compatibilidade com diluentes de reconstituição), processo produtivo e sistema de acondicionamento.

Ao detalhar as determinações dos aspectos críticos anteriormente citados, o Guia Q8(R2) faz referência a outros Guias específicos, também publicados pela ICH. Estes trazem em seu conteúdo uma abordagem pormenorizada a respeito do tópico principal.

Ao se considerar a legislação nacional de registro de medicamentos novos, genéricos e similares pode-se destacar que não existe qualquer menção direta ao processo de desenvolvimento do medicamento e tampouco material que oriente sua condução. Entretanto, ao se estruturar um processo de submissão de pedido de registro, junto à ANVISA, segundo as legislações das categorias de medicamento anteriormente relacionadas, torna-se evidente a necessidade de informações provenientes do processo de desenvolvimento do medicamento.

A seguir são apresentadas, de modo tabular, as recomendações propostas pelo Guia Q8(R2) para os aspectos considerados mínimos para a qualidade do medicamento e as exigências constituintes da legislação nacional de medicamentos novos, genéricos e similares. Por vezes, em certas tabelas, faz-se necessária a incorporação dos módulos constituintes do CTD, visto que alguns itens abordados nas legislações nacionais, embora não presentes no Guia ICH Q8(R2), figuram nestes módulos.

Ainda em consideração ao conteúdo comparativo das tabelas, naquelas relacionadas aos assuntos inseridos no tópico Medicamento, a seguir apresentado, além da comparação com os módulos do CTD, também é feita a comparação com a Instrução Normativa nº 2/2009, visto que pelo fato desta tratar da Notificação de Lote Piloto, é considerada pertinente tal comparação. Outra razão para proceder a inclusão da IN nº 2/2009 é o fato de que o protocolo de notificação de lote-piloto é exigido por todas as resoluções de registro consideradas neste trabalho.

No tocante à apresentação das tabelas, com o intuito de evitar a separação de itens com conteúdos muito semelhantes é adotada a simbologia “x” para marcação daqueles integralmente comuns e a simbologia “o” para os parcialmente. Neste último caso, posteriormente à tabela, como comentário à mesma, é contextualizada a diferença existente no item entre os documentos.

Ainda relacionado à apresentação da maioria das tabelas ocorre que a última coluna evidencia a extensão do compartilhamento das informações entre os documentos internacionais publicados pela ICH e as resoluções nacionais de registro de medicamentos novos, genéricos e similares e, quando pertinente, dos documentos complementares às mesmas. Para esta apresentação é utilizado um sistema de cores a seguir explicitado:

- (i) Cor verde indica que a informação do item figura de modo total em âmbito internacional e nacional em pelo menos algum dos documentos.
- (ii) Cor azul indica que embora a informação figure em âmbito internacional e nacional em pelo menos um dos documentos, ocorre alguma deficiência no conteúdo.
- (iii) Cor vermelha indica que a informação não é compartilhada em âmbito internacional e nacional.

6.1 Insumo farmacêutico ativo

No que diz respeito ao IFA, a tabela 7 apresenta os itens particulares e comuns do Guia Q8(R2) e das Resoluções, RDC nº 136/2003 (novos), 16/2007 (genéricos) e 17/2007 (similares).

A RDC nº 57/2009, conforme mencionado anteriormente, dispõe sobre o registro de IFA e demanda em seu item nº 5 informações técnicas a respeito do mesmo, as quais devem ser fornecidas à ANVISA pela empresa interessada em adquirir o referido registro. Por conseguinte, a verificação da existência na RDC nº 57/2009 de itens compartilhados com o Guia ICH Q8(R2) evita uma avaliação equivocada das normativas nacionais em relação a este insumo. Logo, a tabela 7, além das Resoluções nº 136/2003, 16/2007 e 17/2007 também contempla a RDC nº 57/2009, face à pertinência apresentada.

Tabela 7 – Itens particulares e comuns: IFA

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	RDC 57/09	Compartilhamento
1-Identificação e discussão das propriedades físico-químicas que podem influenciar o desempenho do produto e seu processo produtivo	X				O			O	
2-Identificação e discussão das propriedades biológicas que podem influenciar o desempenho do produto e seu processo produtivo	X				O				
3- Compatibilidade do IFA com os excipientes	X								
4-Compatibilidade IFA-IFA	X								
5- Fórmula estrutural e molecular		X			X			X	
6- Sinonímia e referência completa		X			X			X	
7- Descrição da relação sal/base e os excessos usados		O			X			X	
8 – Espectro de infravermelho do IFA ⁹		X			X				
9- Descrição de quaisquer análises consideradas necessárias para a identificação e quantificação do IFA		X			X			X	

⁹ A realização de espectro de infravermelho das amostras refere-se a um teste de identificação, para comprovar a identidade química da substância. Apesar da RDC n°16/07 e RDC n°17/07 não serem explícitas em relação à sua exigência, este e/ou outros itens de identificação constarão obrigatoriamente de sua monografia farmacopeica ou da monografia interna do insumo (com metodologia desenvolvida e validade apresentadas pela empresa proponente).

Tabela 7 – Itens particulares e comuns: IFA (continuação)

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	RDC 57/09	Compartilhamento
10- Rota de síntese: descrição do processo de síntese (apresentando a estrutura e a denominação dos produtos intermediários) e descrição da etapa de produção e/ou extração do IFA		X			X	X	X	X	
11- Estudo de estabilidade		X			X			X	
12- Solventes: descrição dos solventes utilizados na síntese do IFA		X			X	X	X	X	
13- Solventes residuais: descrição dos solventes residuais e respectiva concentração		X			X	X	X	O	
14- Farmacodinâmica: descrição do mecanismo de ação e posologia (índice terapêutico, dose máxima e mínima por uso adulto, pediátrico, idosos, insuficiência hepática, renal e outras pertinentes)			X		X				
15- Se pertinente, informações sobre Encefalopatia Espongiforme Transmissível		X			X	X	X		
16- Farmacocinética de cada IFA (pKa, meia vida biológica, volume de distribuição, biotransformação e eliminação)		X			X			O	
17- Laudo analítico de controle de qualidade do fabricante do IFA e menção à referência bibliográfica usada pelo mesmo		X			X	X	X	X	

Tabela 7 – Itens particulares e comuns: IFA (continuação)

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	RDC 57/09	Compartilhamento
18- Se IFA quiral, teor dos estereoisômeros, quando a proporção possa comprometer a eficácia e segurança do medicamento		X			X	X	X	X	
19- No caso de IFA polimórfico, apresentar a metodologia analítica adotada e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfos do IFA		X			X	X	X	X	

 Compartilhamento total

 Compartilhamento parcial

 Compartilhamento ausente

Comentários:

- Item 1: Embora a RDC nº 136/03 e RDC nº 57/09 exijam a apresentação das propriedades físico-químicas do IFA, diferentemente do Guia elas não pormenorizam a necessidade de discussão de como essas propriedades podem influenciar o desempenho do produto e de seu processo produtivo. Inclusive, para avaliar esta influência, a ICH referencia um de seus Guias (ICH Q6A: *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substance and New drug Products: Chemical Substances*) como material de consulta. Neste Guia são apresentadas árvores de decisão estruturadas para cada propriedade físico-química (ex: tamanho de partícula, polimorfismo) que orientam sobre a necessidade do estabelecimento de especificações para tais. Estas árvores são baseadas na influência da propriedade sobre a segurança e eficácia do IFA ou do medicamento.

- Item 2: No tópico relacionado às propriedades biológicas, a RDC nº 136/03 exige, especificamente, apenas a apresentação da meia-vida, volume de distribuição, biotransformação e eliminação, não solicitando, como faz o Guia, uma identificação e discussão específicas das propriedades biológicas que influenciam no desempenho e produção do IFA.
- Item 7: O Guia ICH Q8 (R2) e qualquer outro módulo do CTD não solicitam a apresentação da relação sal/base.
- Item 13: A RDC nº 57/09 não explicita que deve ser informada a concentração do solvente residual.
- Item 16: A RDC nº 57/09 exige a apresentação apenas do pK_a .

A partir da tabela 7, ao se comparar as recomendações do Guia ICH Q8(R2) com as exigências da Resolução-RDC nº 136/2003, pode ser verificado que esta última, no tocante às propriedades físico-químicas e biológicas, exige a apresentação direta dos dados, sem demandar uma discussão que correlacione estas propriedades com a segurança e eficácia (desempenho) do medicamento ou ainda de seu processo produtivo.

Cada vez mais há uma discussão no âmbito farmacêutico referente à correlação entre as características físico-químicas dos insumos utilizados em uma formulação com seu processo de fabricação e o impacto dos mesmos nas propriedades finais do produto, seja em termos de estabilidade ou de biodisponibilidade. Assim, sabe-se que diferentes características cristalinas dos insumos farmacêuticos, sejam fármacos ou excipientes, podem ter impacto considerável sobre seu processamento, sua estabilidade e sua biodisponibilidade.

As propriedades físico-químicas e biológicas, além da fisiologia do trato gastrointestinal e das características individuais, são fatores relacionados à biodisponibilidade, especialmente, quando se objetiva o desenvolvimento de formas farmacêuticas administráveis por via oral. Em função das vantagens apresentadas por esta via de administração (conveniência, auto-administração e adesão ao tratamento), ela é a mais desejável e, portanto, confere significativa relevância para biodisponibilidade e, por conseguinte, aos fatores que a influenciam ⁽⁵⁰⁾.

Portanto, a apresentação das informações de forma estanque, em que os dados são individualizados, sem que haja uma correlação direta entre os diferentes níveis conceituais do desenvolvimento do produto, mostra-se restritiva frente a necessidades futuras, por exemplo, em relação às tão discutidas alterações pós-registro.

Para cada alteração posterior ao registro concedido, os fabricantes tornam-se reféns de testes adicionais e não apresentam o menor domínio sobre a previsibilidade dos resultados, uma vez que cada mudança é sempre encarada na arcaica e improdutiva metodologia da “tentativa e erro”, ou seja, empiricamente.

É inserido neste contexto que surge a ideia do *Design Space* (termo que pode ser traduzido como espaço do projeto, espaço de concepção, espaço de delineamento), o qual é plenamente abordado no ICH Q8 (R2). Com sua introdução, cria-se um “espaço”, ou seja, um campo em que alterações podem ocorrer sem que haja impacto diferencial na qualidade do produto. Com isso, a segurança em relação

ao seu uso permanece inalterada sem que novas avaliações tenham que ser realizadas.

Considerando ainda a comparação entre o Guia ICH Q8(R2) e a RDC nº 136/2003, merece destaque a carência nesta última de qualquer solicitação sobre a compatibilidade IFA-excipiente e IFA-IFA, o que diretamente impacta sobre a eficácia e estabilidade do medicamento. Para o setor regulado, a avaliação sistemática da compatibilidade em questão, além da seleção racional dos constituintes da formulação, implica na obtenção de conhecimento que, futuramente, pode auxiliar na identificação de causas, na hipótese de problemas associados à estabilidade e também na redução de tempo e custo vinculados à inesperada instabilidade da formulação ⁽⁴¹⁾.

Um grupo de pesquisadores da Merck, nos Estados Unidos da América, propuseram uma abordagem QbD para a retirada de um dos itens de especificação, nada menos que a concentração avaliada por cromatografia, durante os ensaios de avaliação deste critério durante a estabilidade ⁽⁵¹⁾. Trata-se de uma proposta ousada, mas que deixa bastante claro o potencial impacto que este tipo de sistemática pode acarretar para a indústria farmacêutica.

No que diz respeito ao comparativo entre o Guia ICH Q8(R2) e as Resoluções-RDC nº 16/2007 e 17/2007, as discrepâncias são ainda mais acentuadas que para a RDC nº 136/03, visto que o contexto principal do Guia (propriedades físico-químicas e biológicas, compatibilidade IFA-IFA e IFA-excipiente) praticamente não está inserido nas mesmas, onde as características e propriedades do IFA ficam adstritas a alguns itens na parte referente ao relatório de controle de qualidade.

O comparativo direto entre as resoluções nacionais demonstra discrepância em alguns itens, visto que a RDC nº 16/2007 e 17/2007 carece de algumas informações exigidas na RDC nº 136/2003. Contudo, praticamente, todas as exigências pendentes na RDC nº 16/2007 e 17/2007 são contempladas na RDC nº 57/2009 e, desta forma promove uniformidade de conteúdo entre as resoluções nacionais.

Ainda dentro do contexto relativo ao IFA, é importante destacar a realização dos estudos de estabilidade do mesmo, uma vez que seguem diretrizes específicas tanto na ICH quanto na ANVISA. O item subsequente aborda estas diretrizes de maneira comparativa.

6.1.1 Estudos de estabilidade do IFA

Tanto a ICH quanto a ANVISA determinam que as condições (temperatura e umidade) a serem seguidas na realização dos estudos de estabilidade são determinadas pela zona climática em que se almeje comercializar o IFA. Assim sendo, no caso particular de comercialização no Brasil, devem ser seguidas as condições preconizadas para a zona climática IV. Em outubro de 2005 a Organização Mundial de Saúde (OMS), após sucessivas discussões, recomendou a subdivisão da zona IV em zona IVa (país de clima quente e úmido) e IVb (país de clima quente e muito úmido), estando o Brasil enquadrado na última ⁽⁵²⁾.

Atualmente, em âmbito nacional, o setor regulado deve fundamentar a realização dos estudos de estabilidade do IFA segundo as orientações presentes na RDC nº 45/2012. A publicação desta RDC preenche um significativo vazio regulatório, pois nos termos da RDC nº 249, desde 2005 os estudos de estabilidade do IFA figuram como um item imprescindível ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de produtos intermediários e do próprio IFA; entretanto, até a publicação da RDC nº 45 em agosto de 2012, não havia qualquer orientação ou normativa oficial proveniente do setor regulador para a condução destes estudos.

Até junho de 2006 a ICH tinha publicado o Guia ICH Q1F, que estabelecia condições do teste de estabilidade para as zonas climáticas III e IV. Entretanto, em virtude da adoção de condições mais rigorosas que as preconizadas pelo Guia ICH Q1F por alguns países localizados na zona climática IV, o ICH decidiu remover este Guia e estabelecer a adoção das condições específicas de cada país ou aquelas definidas pela OMS ⁽⁵³⁾.

Pelo exposto, a comparação das diretrizes estabelecidas pela ANVISA para a realização dos estudos de estabilidade (RDC nº 45/2012) é feita com as diretrizes recomendadas pela OMS (*Technical Report Series* nº 953/2009 – Anexo 2). Assim, a tabela 8 exibe um quadro comparativo entre a RDC nº 45/2012 e o Guia OMS.

Tabela 8 – Estudos de Estabilidade de IFA: RDC n° 45/2012 x RE n° 1/2005 x Guia OMS

Item	Guia de Estabilidade ANVISA (RDC n° 45/2012)	Guia de Estabilidade OMS (<i>Technical Report Series</i> n° 953/09 – Anexo 2)
Objetivo	Prever, determinar ou acompanhar a data de re-teste ou o prazo de validade	Evidenciar como a qualidade do IFA varia ao longo do tempo, sob a influência de fatores ambientais, tais como: temperatura, umidade e luz. Resultando, portanto, na determinação da data de re-teste ou prazo de validade
Parâmetros avaliados	Avaliações físicas, químicas, físico-químicas, biológicas e microbiológicas quando for o caso. Também presença ou formação de subprodutos e/ou produtos de degradação.	Aparência, teor, produto(s) de degradação e outros parâmetros suscetíveis de alteração
Tipos de estudo	Estabilidade acelerada, de longa duração, estabilidade de acompanhamento e teste de degradação forçada (estresse)	Estabilidade acelerada, estabilidade de longa duração, estabilidade, estabilidade de acompanhamento e teste de estresse ^h
Quantidade de lotes testados	No mínimo 3 lotes	No mínimo 3 lotes representativos do processo de fabricação. Nos casos que a estabilidade do IFA seja reconhecidamente comprovada, os estudos podem ser realizados em pelo menos 2 lotes representativos do processo produtivo
Exposição do IFA	Os estudos devem ser realizados com o IFA acondicionado em recipientes com a mesma composição química e características físicas da embalagem primária de comercialização	Os estudos devem ser realizados com o IFA na mesma embalagem ou similar à que será usada na estocagem e distribuição do mesmo

^h Quando disponível, é aceitável a substituição da realização do teste de estresse por informações da literatura científica que identifique os produtos de degradação e respectivas vias de formação.

Tabela 8 – Estudos de Estabilidade de IFA: RDC n° 45/2012 x Guia OMS (continuação)

Item	Guia de Estabilidade ANVISA (RDC n° 45/2012)	Guia de Estabilidade OMS (<i>Technical Report Series</i> n° 953/09 – Anexo 2)
Procedimento analítico	Validado e indicador de estabilidade ⁱ	Validado e indicador de estabilidade
Frequência dos testes	Longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses	Longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses
	Acelerada: 0, 3 e 6 meses	Acelerada: mínimo de 3 pontos, incluindo início e fim, por exemplo 0, 3 e 6 meses
	Acompanhamento: A cada 12 meses	Acompanhamento: A cada 12 meses
Condições de estocagem	Até 30°C: - Longa duração: (30 ± 2)°C / (75 ± 5)%UR - Acelerada: (40 ± 2)°C / (75 ± 5)%UR	Caso geral*: - Longa duração: (30 ± 2)°C / (75 ± 5)% UR - Acelerada: (40°C ± 2)°C / (75 ± 5)% UR
	Refrigerador: - Longa duração: (5 ± 3)°C - Acelerada: (25 ± 2)°C / (60 ± 5)%UR	Refrigerador: - Longa duração: (5 ± 3)°C - Acelerada: (30 ± 2)°C / (75 ± 5)% UR
	<i>Freezer.</i> - Longa duração: (-20 ± 5)°C - Acelerada: não realizada	<i>Freezer.</i> - Longa duração: (-20 ± 5)°C - Acelerada: não realizada
	Abaixo de -20°C: Condições estabelecidas de acordo com cada IFA particularmente.	Abaixo de -20°C: Condições estabelecidas de acordo com cada IFA particularmente.

* Caso não enquadrado em qualquer das seguintes situações de estocagem: (I) refrigerador, (II) freezer e (III) abaixo de -20°C. Condições estabelecidas para o Brasil.

ⁱ Segundo o Guia de Procedimentos Analíticos e Validação de Métodos Analíticos publicado pelo FDA, o método indicador de estabilidade é um método analítico validado que mede de forma precisa e exata o IFA e de forma seletiva em relação às impurezas do processo, excipientes e produtos de degradação ⁽⁵⁴⁾.

Tabela 8 – Estudos de Estabilidade de IFA: RDC n° 45/2012 x Guia OMS (continuação)

Item	Guia de Estabilidade ANVISA (RDC n° 45/2012)	Guia de Estabilidade OMS (<i>Technical Report Series</i> n° 953/09 – Anexo 2)
Teste de estresse	1 lote do IFA	1 lote do IFA
	Objetivo: Avaliar efeitos da temperatura, da umidade, da oxidação e hidrólise (ampla faixa de pH) e da luz	Objetivo: Avaliar efeitos da temperatura, da umidade, da oxidação e hidrólise (ampla faixa de pH) e da luz
	Condições: Não há observação referente	Condições: Mais severas que as usadas no estudo de estabilidade acelerada
	Não obrigatório, desde que justificado	Obrigatório
Estudos de fotoestabilidade	Tipos de teste: degradação forçada e confirmatório	Tipos de teste: degradação forçada e confirmatório
	Avaliação: - Degradação forçada: IFA acondicionado em recipiente inerte e transparente - Confirmatório: IFA sólido acondicionado em recipiente de vidro ou plástico e se necessário, coberto com material transparente (camada ≥ 3 mm) / IFA líquido acondicionado em recipiente inerte e transparente	Avaliação: - Degradação forçada: IFA acondicionado em recipiente inerte e transparente - Confirmatório: IFA sólido acondicionado em recipiente de vidro ou plástico e se necessário coberto com material transparente (camada ≥ 3 mm) / IFA líquido acondicionado em recipiente inerte e transparente

Tabela 8 – Estudos de Estabilidade de IFA: RDC n° 45/2012 Guia OMS (continuação)

Item	Guia de Estabilidade ANVISA (RDC n° 45/2012)	Guia de Estabilidade OMS (<i>Technical Report Series</i> n° 953/09 – Anexo 2)
Estudos de fotoestabilidade	<p>Fonte de luz (duas opções):</p> <p><i>As fontes devem vir acompanhadas da distribuição espectral do fabricante</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Opção 1: similar ao padrão D65/ID65 - Opção 2: combinação da lâmpada branca fluorescente fria similar à ISO 10977(1993) com a lâmpada fluorescente UV com espectro distribuído entre 320nm e 400nm, e emissão máxima de energia entre 350nm e 370nm. <p><i>Podem ser usadas outras condições desde que justificadas</i></p>	<p>Fonte de luz (duas opções):</p> <p><i>As fontes devem vir acompanhadas da distribuição espectral do fabricante</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Opção 1: similar ao padrão D65/ID65 - Opção 2: combinação da lâmpada branca fluorescente fria similar à ISO 10977(1993) com a lâmpada fluorescente UV com espectro distribuído entre 320nm e 400nm, e emissão máxima de energia entre 350nm e 370nm. <p><i>Podem ser usadas outras condições desde que justificadas</i></p>
	Câmara de teste: não há menção	Câmara de teste: não há menção
	<p>Exposição (teste confirmatório):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≤1,2 milhões de lux/hora - integrada a UV próxima de não menos que 200 watt horas/m² - Amostras dispostas lado a lado, usando sistema químico validado actinométrico - Falta de convicção sobre o uso de amostras protegidas como controle 	<p>Exposição (teste confirmatório):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≤1,2 milhões de lux/hora - integrada a UV próxima de não menos que 200 watt horas/m² - Amostras dispostas lado a lado, usando sistema químico validado actinométrico - Falta de convicção sobre o uso de amostras protegidas como controle
	Quantidade de lotes: 1	Quantidade de lotes: 1
	Considerar interações entre o IFA e o material de embalagem	Considerar interações entre o IFA e o material de embalagem
	<p>Análise das amostras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exame das propriedades físico-químicas - Teor e produtos de degradação - Metodologia analítica validada 	<p>Análise das amostras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exame das propriedades físico-químicas - Teor e produtos de degradação - Metodologia analítica validada

Tabela 8 – Estudos de Estabilidade de IFA: RDC nº 45/2012 x Guia OMS (continuação)

Item	Guia de Estabilidade ANVISA (RDC nº 45/2012)	Guia de Estabilidade OMS (<i>Technical Report Series</i> nº 953/09 – Anexo 2)
Estabilidade de acompanhamento	Periodicidade: pelo menos 1 lote/ano	Periodicidade: pelo menos 1 lote/ano ou caso haja alteração significativa no processo de síntese ou sistema de acondicionamento

A comparação entre a RDC nº 45/2012 e o Guia OMS evidencia uma estreita correlação entre os documentos, visto que em praticamente todos os itens considerados na tabela 8 existe similaridade do conteúdo abordado. Esta similaridade mostra a aproximação de pensamento da ANVISA com o da OMS, demonstrando, portanto, um alinhamento com o contexto internacional no tocante aos estudos de estabilidade de IFA.

Ao se considerar os itens divergentes entre a RDC nº 45/2012 e o Guia OMS são evidenciados: (i) condições diferenciadas (temperatura e umidade), especificamente para os estudos de estabilidade de longa duração em refrigerador e (ii) caráter não obrigatório dado para a realização dos estudos de fotoestabilidade pela RDC nº 45/2012, desde que haja justificativa técnico-científica para tal ausência.

Os estudos de fotoestabilidade são de reconhecida importância durante o processo de desenvolvimento, pois em face da evidenciação da extensão e formação de produtos de degradação após a exposição à condições luminosas pré-estabelecidas, são estabelecidos sistemas de acondicionamento, estocagem e manuseio próprios que visam evitar este tipo de degradação⁽⁵⁵⁾. O fato de não tornar o teste obrigatório é um aspecto que merece destaque, pois dados da literatura científica são por natureza confiáveis, logo, seu uso pode evitar o dispêndio de tempo e de recursos financeiros para a realização de testes. Porém cabe considerar que variações metodológicas podem influenciar os resultados, então a utilização desses resultados é relevante, desde que sejam provenientes de uma parametrização pré-estabelecida.

Ainda que não figure como uma divergência, vale pontuar que, opostamente ao Guia OMS, a RDC nº 45/2012 não menciona que para o teste de estresse devem ser adotadas condições mais severas que aquelas usadas para os estudos de estabilidade acelerada, fato surpreendente na medida em que a Consulta Pública (CP nº 59/2010) que embasou a referida resolução contemplava tal observação.

6.2 Excipientes

A tabela 9 apresenta o conteúdo de informações relacionadas aos excipientes da formulação abordada pelo Guia ICH Q8(R2) e pelas Resoluções-RDC nº 136/2003, 16/2007 e 17/2007.

Tabela 9 – Sugestões e exigências relacionadas aos excipientes

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	Compartilhamento
1- Descrição dos excipientes* (concentração e características que podem influenciar o desempenho do medicamento ou sua processabilidade devem ser discutidas de acordo com a função de cada excipiente)	X							
2- Compatibilidade entre os excipientes	X							
3- Demonstração da capacidade dos excipientes em cumprir sua função (funcionalidade)	X							
4- Informações a respeito da segurança dos excipientes	X							
5- Descrição qualitativa dos componentes da formulação (de acordo com DCB, DCI ou CAS)		X			X	X	X	
6- Descrição quantitativa dos componentes da formulação		X			X	X	X	
7- Função de cada excipiente na formulação		X			X	X	X	
8- Indicação da referência de especificação de qualidade descrita na Farm Bras ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente		X			X	X	X	
9- Descrição pormenorizada das especificações dos parâmetros de análise		X			X	O	O	
10- Métodos analíticos de identificação e quantificação dos excipientes da formulação		X			X	O	O	

* A descrição dos excipientes é aplicável inclusive para aqueles que não aparecem no produto final, tal como o uso de etanol no processo de granulação, o qual após a etapa de secagem é eliminado da formulação.

 Compartilhamento total

 Compartilhamento parcial

 Compartilhamento ausente

Comentários:

- Item 9: As Resoluções nº 16/07 e 17/07 apenas exigem a apresentação das especificações nos casos em que o excipiente não esteja descrito na Farm Bras ou nos códigos oficiais autorizados pela ANVISA.

É pertinente considerar que o CTD M4Q (R1), além de solicitar a apresentação das especificações dos parâmetros de análise, também solicita, quando aplicável (testes não farmacopeicos), a justificativa para esses parâmetros.

Item 10- As Resoluções nº 16/07 e 17/07 apenas exigem a apresentação dos métodos analíticos nos casos em que o excipiente não esteja descrito na Farm Bras ou nos códigos oficiais autorizados pela ANVISA. Entretanto, é prática nas indústrias ainda que o método esteja descrito na Farm Bras ou outros códigos oficiais, que seja encaminhado no processo de solicitação ou renovação de registro a descrição do referido método. Tal conduta objetiva prevenir exigências desnecessárias provenientes da ANVISA, quando da análise do processo.

Dentro deste item, embora o CTD M4Q (R1) não solicite explicitamente a apresentação dos métodos analíticos de identificação e quantificação, este está inserido no item Procedimentos analíticos (3.2.P.4.2), no qual é solicitado de modo geral a apresentação dos procedimentos analíticos usados para análise dos excipientes.

Ao se comparar as recomendações do Guia ICH Q8(R2) com as exigências contidas nas Resoluções de registro de medicamentos novos, genéricos e similares da ANVISA, no que se refere aos excipientes, é constatado que o Guia tem por objetivo demonstrar que a escolha dos excipientes da formulação é adequada para o desempenho, processabilidade e qualidade do medicamento. De maneira oposta, as Resoluções em questão trazem exigências que tratam os excipientes de forma individualizada, sem praticamente considerá-los no contexto da formulação. Assim sendo, é verificado que as Resoluções não contemplam em seu contexto qualquer dos itens recomendados no Guia ICH Q8(R2).

Sendo os excipientes itens essenciais ao bom desempenho da formulação, são parte considerada no QbD e, portanto, avaliada no espaço de concepção ⁽⁵⁶⁾. Variações na sua estrutura, quantidade ou no seu tipo podem acarretar impacto significativo nas propriedades finais do produto ⁽⁵⁷⁾. Conforme discorrido no trabalho de Pifferi ⁽²⁴⁾ os excipientes são constituintes essenciais e funcionais da formulação, na medida em que podem: (i) regular as propriedades organolépticas, (ii) influenciar a taxa de desintegração e dissolução do IFA, (iii) modular a disponibilidade do IFA, (iv) viabilizar o uso de novos processos e equipamentos e (v) promover a estabilidade.

Um parâmetro cada vez mais abordado na literatura é o de “funcionalidade de excipientes”. Este conceito, pouco discutido ainda no Brasil, refere-se a modificações físico-químicas na estrutura do composto que podem acarretar modificações substanciais nas propriedades da formulação ⁽⁵⁸⁾. Um exemplo disso são os desintegrantes. Nessa classe, domina atualmente a utilização dos denominados superdesintegrantes, os quais possuem um potencial de desintegração bastante superior. Alguns deles são polímeros reticulados, os quais, em função do grau de reticulação, podem gerar perfis de desintegração severamente diferentes ^(59, 60).

As farmacopeias têm se atentado para este item ⁽⁶¹⁻⁶³⁾ e já apresentam, em algumas monografias, logo após a indicação dos testes obrigatórios, o item extra denominado justamente de “testes de funcionalidade”. Estes não são obrigatórios, mas são uma recomendação ou, pelo menos, uma sugestão da farmacopeia para que o fabricante avalie em seu insumo. Uma das grandes vantagens da apresentação deste item nas farmacopeias é a padronização dos ensaios, os quais

podem, então, ser reproduzidos tanto pelo fornecedor do insumo quanto pelo seu usuário final, evitando-se o uso de metodologias diversas por cada um dos mesmos.

As RDCs abordadas neste trabalho assim como a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição não abordam o item de funcionalidade de excipientes.

Outro aspecto considerado no Guia ICH Q8 (R2) e não inserido nas RDCs é a avaliação da compatibilidade entre os excipientes da formulação, a qual, racionalmente, confere seleção adequada dos mesmos e ainda previne desperdícios de material e tempo ⁽⁴¹⁾.

6.3 Medicamento

6.3.1 Formulação

A tabela 10 apresenta as recomendações do Guia ICH Q8(R2) e as exigências contidas nas Resoluções de registro de medicamentos novos, genéricos, similares e IN nº 2/2009, no que se refere à formulação.

Tabela 10 – Sugestões e exigências relacionadas à formulação (continuação)

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	IN 2/09	Compartilhamento
9- Descrição qualitativa da formulação, descrevendo os constituintes segundo a DCB, DCI e CAS		O			X	X	X		
10- Descrição quantitativa da formulação		X			X	X	X		
11 – Função de cada constituinte na formulação		X			X	X	X		
12- Tamanho mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido					X	X	X	X	
13- Descrição detalhada dos métodos analíticos		X			X	X	X	X	
14- Especificações acompanhadas da referência bibliográfica		X			X	O	O		
15- Gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável				X	X	X	X		
16- Resultados do estudo de estabilidade acelerada concluída e estabilidade de longa duração em andamento de três lotes piloto		X			X	X	X		
17- Resultados do estudo de biodisponibilidade relativa / bioequivalência						X	X		

 Compartilhamento total

 Compartilhamento parcial

 Compartilhamento ausente

Comentários:

- Item 9: O CTD M4Q (R1) apenas solicita a descrição dos constituintes, sem no entanto especificar a denominação que deve ser utilizada.
- Item 14: As Resoluções nº 16/07 e 17/07, embora, exijam a apresentação das especificações, não exigem a referência bibliográfica para as mesmas.

Ao se analisar a tabela 10, fica evidenciado que não há harmonização entre as informações especificamente estabelecidas no Guia ICH Q8(R2) e as resoluções. Por outro lado, as informações específicas das resoluções, embora ausentes no Guia ICH Q8(R2) estão, em sua maioria, inseridas no contexto de um dos módulos do CTD. As exceções para o caso anterior estão no fato de o Guia ICH Q8(R2) e os módulos do CTD não preverem a apresentação dos tamanhos mínimo e máximo do lote e dos estudos de biodisponibilidade.

Em relação à apresentação dos tamanhos mínimo e máximo de lote, isto revela um aspecto que, embora importante, não figura no contexto dos documentos do ICH considerados. Já no que se refere aos estudos de biodisponibilidade, a ausência pode ser justificada em decorrência do Guia, essencialmente, direcionar-se para medicamentos novos. Pelo mesmo motivo, os estudos de biodisponibilidade somente figuram na RDC nº 136/2003, porém somente em casos específicos que não envolvam novos fármacos (nova associação, nova concentração, nova forma farmacêutica, nova via de administração), nem alteração nas propriedades que exigem testes clínicos (nova posologia, nova indicação terapêutica).

A intenção do Guia ICH Q8(R2) consiste em demonstrar, de maneira descritiva, que a formulação foi concebida racionalmente. Neste sentido, deve haver a apresentação da evolução da formulação, incluindo todos os aspectos que, uma vez estudados e determinados, culminaram na obtenção da formulação final e de seu processo produtivo. Ainda no tocante à evolução da formulação, devem ser apresentadas informações das formulações especificamente usadas nos estudos de segurança, eficácia, estabilidade e, se aplicável, correlação “*in vivo/in vitro*” para diferentes formulações destinadas aos estudos clínicos e a comercialização.

O Guia ICH Q8 (R2) também demonstra preocupação para que haja a identificação dos atributos críticos para a qualidade do medicamento, o que fundamenta o gerenciamento de risco e a prevenção do mesmo relacionado ao produto.

Em contrapartida, a legislação sanitária brasileira exige a apresentação objetiva dos itens relacionados à formulação sem que haja qualquer correlação lógica com o desenvolvimento da mesma. Por conseguinte, visando inserção no pensamento internacional faz-se interessante uma revisão das Resoluções vigentes de forma a introduzir o objetivo da ICH, traduzido pelo Guia ICH Q8(R2), nas Resoluções consideradas.

6.3.2 Excessos

A tabela 11 apresenta as recomendações do Guia ICH Q8(R2) e as exigências contidas nas Resoluções de registro de medicamentos novos, genéricos e similares e IN nº 2/2009, no que se refere às quantidades em excesso dos constituintes da formulação.

Tabela 11 – Recomendações e exigências relacionadas aos excessos

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	IN 2/09	Compartilhamento
1- Quantidade de excesso utilizada de qualquer constituinte da formulação, aparecendo ou não no produto acabado e considerando a segurança e eficácia do mesmo	X				O				
2- Razão para a utilização de quantidades excessivas	X								
3- Justificativa da quantidade de excesso utilizada	X								

 Compartilhamento total

 Compartilhamento parcial

 Compartilhamento ausente

Comentário:

- Item 1: A RDC nº 136/03 apenas exige a descrição da quantidade de excesso somente para o IFA, ou seja desconsidera os excipientes. Além disto, esta Resolução também não explicita a apresentação dos seguintes aspectos: (i) relação da quantidade de excesso em termos da segurança e eficácia e (ii) descrição de excessos que por ventura não apareçam no produto acabado.

A tabela 11 evidencia que o Guia ICH Q8 (R2) demanda uma abordagem consistente para o tópico excessos. Já a legislação nacional de registro abordam-no superficialmente ou sequer o fazem, como é o caso da RDC nº 136/2003 e RDC nº 16/2007 e 17/2007 respectivamente.

A abordagem consistente e razoável dos excessos, caso existam, promove clareza sobre os aspectos técnicos que conduziram à incorporação dos mesmos, impedindo que objetivem contornar problemas detectáveis e evitáveis ou ainda prorrogação forçada do prazo de validade.

Conforme exemplificado por MacKaplou ⁽⁶⁴⁾ o uso de excessos pode ser necessário para ajustar o teor de IFA presente na mistura de pós sob as seguintes situações: (i) aumento ou redução intencional do conteúdo de água intragranular após a etapa de secagem (viabilizar a processabilidade do grânulo e/ou estabilidade do produto final) e (ii) perda de IFA na etapa de secagem em leito fluidizado, pelo fato das partículas deste insumo, normalmente, em virtude do menor tamanho em relação aos demais constituintes, ficarem aderidas ao filtro do equipamento.

Cabe ainda ressaltar que o Guia ICH Q8(R2), diferentemente da RDC nº 136/03, solicita a apresentação dos excessos para todos os constituintes da formulação, mesmo quando esses não aparecem no produto acabado, o que acentua a transparência sobre seu uso.

6.3.3 Propriedades físico-químicas e biológicas

A tabela 12 apresenta o conteúdo de informações relacionadas às propriedades físico-químicas e biológicas abordadas pelo Guia ICH Q8(R2) e as exigências contidas nas Resoluções de registro de medicamentos novos, genéricos e similares e IN nº 2/2009, no que se refere a estas propriedades.

Tabela 12 – Propriedades físico-químicas e biológicas

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	IN 2/09	Compartilhamento
1- Discussão e identificação das propriedades físico-químicas e biológicas relevantes para a segurança, desempenho e produção do medicamento	X				O	O	O		
2- Farmacocinética de cada IFA na formulação: pKa, meia-vida biológica, volume de distribuição, absorção, distribuição, biotransformação e eliminação			X		X				
3- Informações técnicas do IFA: peso molecular, forma física do sal, ponto de fusão solubilidade, propriedades organolépticas, isômeros e polimorfos ⁱ		X			X	X	X		
4- No caso de associações medicamentosas: estudos de biodisponibilidade relativa entre os princípios ativos associados e cada princípio ativo isolado que garantam que a absorção e distribuição dos princípios ativos em associação não são afetadas					X				
5- Relatório de testes biofarmacotécnicos (estudo de biodisponibilidade relativa / bioequivalência)					X*	X	X		

* Somente no caso de medicamentos que não contenham IFA novo (nova associação, concentração, FF, via de administração) e nem alterações que exijam testes clínicos (nova posologia, nova indicação terapêutica).

 Compartilhamento total  Compartilhamento parcial  Compartilhamento ausente

ⁱ As Resoluções nº 16/07 e 17/07 não exigem diretamente todas as propriedades mencionadas neste item, porém conforme previamente apresentado na tabela 7, estas propriedades são exigidas pela RDC nº 57/09

Comentário:

- Item 1: As Resoluções nº 136/03, 16/07 e 17/07 não direcionam para a identificação das propriedades físico-químicas que afetam, isto é, se relacionam com a segurança, desempenho e produção do medicamento. Além disto, as resoluções em questão consideram somente as propriedades físico-químicas relacionadas ao IFA e para as propriedades biológicas somente fazem referência à biodisponibilidade.

Em relação às propriedades físico-químicas (exemplo: tamanho e forma de partícula, cristalinidade, ponto de fusão, pKa e estabilidade) e biológicas (exemplo: coeficiente de partição, permeabilidade de membrana e biodisponibilidade oral), também denominadas propriedades biofarmacêuticas, o objetivo do Guia ICH Q8(R2) consiste em identificar e discutir aquelas relacionadas à segurança, ao desempenho e à produção do medicamento. Neste sentido, devendo-se avaliar as referidas propriedades do IFA e da formulação. A partir desta avaliação é procedida a seleção racional dos constituintes da formulação, assim como a caracterização das propriedades críticas dos mesmos e a identificação dos atributos da formulação.

A significância da avaliação das propriedades físico-químicas e biológicas da formulação é verificada no trabalho de Duret ⁽⁶⁵⁾, que, a fim de otimizar as propriedades aerodinâmicas e a taxa de dissolução do IFA de uma forma farmacêutica do tipo pó para inalação, caracteriza as referidas propriedades, o que, conseqüentemente, culmina com a seleção racional dos constituintes, do processo e seus parâmetros e ainda com a definição dos atributos críticos da formulação.

Ainda que os excipientes não estejam explicitamente mencionados neste item, a identificação das características dos mesmos, neste sentido incluídas as propriedades físico-químicas, passíveis de influenciar o desempenho e processo produtivo do medicamento já foram consideradas no item específico dos excipientes (item 6.2).

Pode ser verificado a partir da tabela 12 que o conteúdo referente às propriedades físico-químicas presente nas Resoluções de registro avaliadas, é limitado ao IFA, não considerando como faz o Guia ICH Q8(R2) a formulação. Ainda é destacável o fato das referidas resoluções, no tocante a estas propriedades, não estabelecerem a relação com a segurança, desempenho e produção do medicamento. Para as propriedades biológicas as resoluções nacionais se restringem à informações de biodisponibilidade, não demandando aquelas relacionadas diretamente ao IFA (permeabilidade de membrana e coeficiente de partição) e que estão intimamente relacionadas ao desempenho do medicamento.

Assim sendo, ao se delinear à formulação e o processo produtivo sob as informações referentes às propriedades físico-químicas e biológicas demandadas pelas resoluções nacionais podem ocorrer problemas relacionados à estabilidade, eficácia e segurança do medicamento, implicando na necessidade de novos testes. Como a IN nº 2/2009 também não faz qualquer abordagem da avaliação destas

propriedades e relação com a segurança, desempenho e produção do medicamento, este fato colabora para acentuar o risco de ocorrência dos problemas mencionados.

6.4 Processo de fabricação

A tabela 13 apresenta o conteúdo de informações relacionadas ao processo de fabricação abordadas pelo Guia ICH Q8(R2) e as exigências contidas nas Resoluções de registro de medicamentos novos, genéricos e similares e IN nº 2/2009, no que se refere a este processo.

Tabela 13 – Processo de fabricação (continuação)

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	IN 2/09	Compartilhamento
10- Descrição de todas as etapas produtivas (contemplando os equipamentos empregados)		X			X	X	X	X	
11- Equipamentos usados (desenho, princípio de funcionamento e capacidade máxima individual)		X			O	X	O	O	
12- Descrição das metodologias de controle do processo		X			X	X	X	X	

Compartilhamento total

Compartilhamento parcial

Compartilhamento ausente

Comentário:

- Item 11: A RDC nº 16/07 exige explicitamente que para os equipamentos também seja descrito o desenho, princípio de funcionamento e capacidade máxima individual dos mesmos. Neste sentido, a RDC nº 136/03 demanda objetivamente os equipamentos utilizados e a RDC nº 17/07 e IN nº 2/09 exigem apenas a descrição da capacidade máxima individual dos equipamentos.

É evidenciado pela tabela 13 que o conteúdo de informações sobre o processo de fabricação abordado pelo Guia ICH Q8(R2) não é compartilhado, em qualquer dos seus itens, com o contexto das Resoluções – RDC nº 136/2003, nº 16/2007 e nº 17/2007, assim como com a IN nº 02/2009. Entretanto, as exigências relacionadas nas Resoluções, apesar de não inseridas no Guia ICH Q8 (R2), figuram no CTD, especificamente no módulo relacionado à qualidade.

A diretriz do Guia ICH Q8(R2) consiste, essencialmente, em demonstrar que o desenvolvimento do processo de fabricação segue um entendimento racional, intimamente relacionado com os atributos da formulação e de seus constituintes, que, por fim, culmina no pleno domínio do mesmo (etapas, equipamentos, atributos críticos, monitoramento e controle), haja vista a obrigatória associação entre o processo e a formulação. Em contrapartida, as resoluções nacionais não fundamentam suas exigências de modo a conferir este entendimento racional sobre o desenvolvimento do processo, visto que as informações requeridas limitam-se à sucinta descrição das etapas, equipamentos e metodologias de controle do processo, sem que haja qualquer justificativa para a seleção destes.

A literatura científica, representada aqui pelo artigo de Teng ⁽⁶⁶⁾, reforça a inter-relação processo/formulação na medida em que evidencia que para o delineamento lógico e sistemático de um produto a ser obtido por compactação de rolos, são promovidas caracterizações particulares dos constituintes da formulação e do processo (equipamentos, parâmetros) e da correlação de ambos. Esta abordagem científica de delineamento é essencial, visto que dada a variedade de IFA, constituintes e processos, não há regra universal para a condução do trabalho de desenvolvimento.

A IN nº 02/2009, em seu item “Considerações primárias”, até demonstra preocupação com a lógica para o desenvolvimento do processo de fabricação, uma vez que contextualiza que para a produção dos lotes pilotos devem ser selecionados os equipamentos e métodos mais apropriados e ainda deve haver visualização dos pontos críticos de processo. Entretanto, esta IN não explicita objetivamente que as informações anteriores devam ser apresentadas, ficando, portanto, a critério de cada empresa apresentá-las ou não, assim como cumpri-las.

Vale ainda pontuar que para o assunto deste item, o Guia ICH Q8 (R2) menciona que pode ser realizada a avaliação da robustez do processo, a qual suporta a avaliação e redução dos riscos e também aperfeiçoamentos do processo

de fabricação. A avaliação da robustez vai ao encontro do pensamento da ICH que está preconizado no Guia ICH Q9 (*Quality Risk Management*), logo, plenamente inserida nas diretrizes internacionais.

6.5 Sistema de acondicionamento

A tabela 14 apresenta o conteúdo de informações relacionadas ao sistema de acondicionamento abordadas pelo Guia ICH Q8(R2) e as exigências contidas nas Resoluções de registro de medicamentos novos, genéricos e similares e IN nº 2/2009, no que se refere a este sistema.

Tabela 14 – Sistema de Acondicionamento

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	IN 2/09	Compartilhamento
1- Discussão sobre a escolha e a razão para seleção do sistema de acondicionamento segundo o uso pretendido e as condições de estocagem e transporte do produto acabado e se aplicável do granel	X								
2- Justificativa para a seleção do material de embalagem primária, considerando: (i) proteção da luz e umidade, (ii) compatibilidade com o produto e/ou rotulagem e (iii) segurança do material	X								
3- Apresentação de estudo que comprove a integridade do material de embalagem primária (acondicionamento e fechamento)	X								
4- Quando relevante, justificativa para a seleção do material de embalagem secundária	X								
5- Se inserido acessório dosador, demonstração (teste) de que o mesmo é capaz de dispensar doses precisas e reprodutíveis sob as condições de uso do produto	X				O	O	O		
6- Texto de bula, esboço de <i>layout</i> de rótulo e embalagem					X	X	X		
7- Especificação do material de embalagem primária		X			X	X	X		
8- Especificações e métodos analíticos utilizados para o controle de qualidade dos acessórios dosadores						X	X		

 Compartilhamento total

 Compartilhamento parcial

 Compartilhamento ausente

Comentário:

- Item 5: As Resoluções limitam a demonstração de desempenho a acessórios dosadores do tipo gotejadores. Este desempenho é constado pela exigência da apresentação da correspondência do número de gotas/mL, indicando a concentração do fármaco por mL.

Inicialmente, há que se considerar, fundamentado na tabela 14, que a maioria dos itens recomendados pelo Guia ICH Q8 (R2) está ausente nas Resoluções nacionais e na IN nº 02/2009. A tabela em questão ainda mostra que a referida IN não aborda em qualquer de seus itens, informações relacionadas ao sistema de acondicionamento e que mesmo entre as Resoluções nacionais não há plena coincidência das informações exigidas, uma vez que a RDC nº 136/2003 não exige a apresentação das especificações e métodos analíticos utilizados para o controle de qualidade dos acessórios dosadores.

A avaliação do conteúdo de informações orientado pelo Guia ICH Q8(R2) revela a preocupação do mesmo para que a seleção o sistema de acondicionamento seja justificável com o uso pretendido e a manutenção da qualidade (estabilidade química e física) do medicamento. Há ainda que destacar a apresentação de testes que comprovem o desempenho de qualquer tipo acessório dosador no caso da incorporação do mesmo, o que garante a reprodutibilidade das doses e prevenção de sub ou superdose e, ainda, de estudos comprobatórios de integridade da embalagem primária. Vale considerar que as Resoluções nacionais, ao limitarem o desempenho apenas aos gotejadores, excluem os demais tipos existentes, tais como: (i) dispositivos para inalação e (ii) canetas de injeção dentre outros.

O conteúdo de informações demandado pelo Guia ICH Q8(R2), vai de encontro ao exposto por Curry ⁽⁶⁷⁾ ao considerar o papel fundamental do sistema de acondicionamento para a qualidade do produto. Este autor apresenta possíveis não conformidades ocasionadas pela seleção inadequada do sistema de acondicionamento, tais como: (i) penetração de vapor d'água, especialmente crítico em produtos liofilizados, (ii) perda de segurança por lixiviação ou migração de constituintes do material de embalagem para o produto, (iii) perda de teor do IFA por absorção do mesmo ao material de embalagem ou por incompatibilidade química com os constituintes da embalagem e (iv) introdução de microorganismos ou endotoxina no produto decorrente de perda ou falta de integridade da embalagem primária.

Em relação às exigências demandadas pelas Resoluções-RDC nº 136/2003, 16/2007 e 17/2007 é verificado que não objetivam, diferentemente do Guia ICH Q8(R2), a apresentação de conteúdo técnico que justifique a seleção do sistema de acondicionamento. As exigências (texto de bula, *layout* de rótulo e embalagem, número de gotas por mL, especificação da embalagem primária e especificação e

métodos analíticos para o controle de qualidade de acessórios dosadores) são diretas e não requerem qualquer embasamento teórico.

Ao se comparar as exigências específicas das Resoluções nacionais com a ICH é percebido que das três exigências presentes nestas Resoluções, apenas uma é compartilhada (especificação do material de embalagem primária) e no caso com o ICH M4Q (R1). Para as demais exigências não compartilhadas vale considerar que estas, no CTD, fazem parte do módulo 1 ⁽⁶⁸⁾, ou seja, são informações particulares de cada região (texto de bula, layout de rótulo) ou não estão de fato incorporadas aos documentos técnicos da ICH (controle de qualidade de acessórios dosadores).

Contudo, a comparação entre o Guia ICH Q8(R2) e as Resoluções-RDC nº 136/2003, 16/2007 e 17/2007 permite contextualizar que existe significativa discrepância no conteúdo abordado entre os mesmos. Esta discrepância confere às Resoluções em questão e também à IN nº 2/2009 uma fragilidade técnica no que se refere ao sistema de acondicionamento, visto que a seleção deste, em alguns casos, pode ocorrer de modo aleatório, sem compromisso com o uso pretendido e a manutenção da qualidade do medicamento posteriormente ao acondicionamento. Por outro lado, as exigências das Resoluções nacionais ausentes nos documentos da ICH não comprometem o conteúdo técnico sobre o sistema de acondicionamento, uma vez que a abordagem já requerida por estes documentos demonstra pleno compromisso com a seleção apropriada deste sistema.

6.6 Atributos microbiológicos


A tabela 15 apresenta o conteúdo de informações relacionadas aos atributos microbiológicos da formulação abordados pelo Guia ICH Q8(R2) e as exigências contidas nas Resoluções de registro de medicamentos novos, genéricos e similares e IN nº 2/2009, no que se refere a estes atributos.

Tabela 15 – Atributos microbiológicos (continuação)

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	IN 2/09
9- Controle de qualidade do medicamento: descrição detalhada de todos os métodos analíticos e especificações acompanhadas da referência bibliográfica		X			X	X	X	
10- Apresentação da cópia do dossiê completo de controle de qualidade (especificações, métodos e resultados analíticos)		X			X	X	X	

 Compartilhamento total

 Compartilhamento parcial

 Compartilhamento ausente

A tabela 15 mostra que nenhuma das recomendações específicas do Guia ICH Q8(R2) faz parte do conteúdo das Resoluções nacionais, assim como da IN nº 2/2009. Entretanto, as exigências presentes nas Resoluções nacionais estão inseridas no CTD, particularmente no M4Q (R1).

É verificado que para produtos não estéreis, o Guia ICH Q8(R2) estabelece que as especificações microbiológicas devem ser pautadas nas características da formulação, ou seja nas propriedades de seus constituintes e nas da própria formulação (por exemplo umidade residual). Já para produtos estéreis, o Guia ICH Q8(R2) dispõe que seja apresentada justificativa para o método de esterilização selecionado e demonstrada a capacidade do sistema de acondicionamento em prevenir contaminação do produto.

O Guia ICH Q8(R2) ainda discorre que haja justificativa para seleção do conservante e sua concentração em termos de eficácia e segurança e ainda comprovação, mediante testes de sua efetividade. Um interessante aspecto considerado pelo Guia ICH Q8(2) diz respeito à realização de testes que simulem o uso do produto, o que é ponto crítico, visto que por mais adequado que seja sistema de conservante, processo produtivo e método de esterilização a interferência humana não pode ser desconsiderada em decorrência do risco potencial de contaminação associado. Paralelamente, estes testes também propiciam avaliar a adequação das instruções de uso e do sistema de acondicionamento em termos do tamanho e manuseio ⁽⁶⁹⁾.

Ao se relacionar as exigências voltadas para os atributos microbiológicos presentes nas Resoluções – RDC nº 136/2003, 16/2007 e 17/2007 é constatado que apenas é necessária a apresentação dos dados de controle de qualidade do medicamento, então incluso os de controle microbiológico, tais como: (i) especificações, (ii) metodologia e (iii) resultados, que são provenientes da Farmacopeia Brasileira 5ª edição ou de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA. A referida Farmacopeia firma especificações pré-definidas segundo a classificação do medicamento em estéril e não estéril, não procedendo como o Guia ICH Q8(R2) que, para esta última classe, permite que as especificações microbiológicas sejam logicamente orientadas pelas características da formulação.

No tocante à IN nº 02/2009, a seguinte ideia, apresentada no item 2 – Características: “A produção de lotes piloto é essencial para uma avaliação criteriosa quanto às características e qualidade de um produto. Com esta produção é possível

realizar dentre outras, a avaliação em testes das características antes de permitir sua liberação ao consumo...” revela uma aproximação de pensamento entre esta Instrução e o Guia ICH Q8(R2), no que diz respeito, entre outras coisas, aos atributos microbiológicos. Entretanto, ao longo da IN não ocorre uma clara definição do que deve ser feito em termos de testes e tampouco da obrigatoriedade de apresentação dos mesmos e/ou quaisquer outras justificativas pertinentes. Neste contexto, a IN nº 02/2009 apenas estabelece que a notificação de lotes piloto deve informar a metodologia de controle em processo e do controle de qualidade do medicamento.

Contudo, a falta de objetividade das informações que devem constituir a notificação de lotes piloto, associada às exigências das Resoluções – RDC nº 136/2003, 16/2007 e 17/2007 indicam que existe um vazio de informações relacionadas aos atributos microbiológicos e nas normativas nacionais que, por conseguinte, distanciam, significativamente, as mesmas do Guia ICH Q8(R2).

6.7 Compatibilidade com diluentes de reconstituição

A tabela 16 apresenta o conteúdo de informações relacionadas à compatibilidade com diluentes de reconstituição abordadas pelo Guia ICH Q8(R2) e as exigências contidas nas Resoluções de registro de medicamentos novos, genéricos e similares e IN nº 2/2009, no que se refere a esta compatibilidade.

Tabela 16 – Compatibilidade com diluentes

Item	Q8 (R2)	M4Q (R1)	M4S (R2)	M4E (R1)	RDC 136/03	RDC 16/07	RDC 17/07	IN 2/09	Compartilhamento
1- Avaliação da compatibilidade do(s) IFA(s) com diluentes de reconstituição (ex: precipitação e estabilidade), de modo a compor o texto de bula do medicamento. Esta avaliação deve abranger a validade após a reconstituição na temperatura de armazenagem e nos prováveis extremos de concentração	X				O	O	O		
2- Avaliação da compatibilidade para o caso de incorporação ou diluição de produtos previamente à administração (exemplo: produtos incorporados em medicamentos destinados à infusão)	X								
3- Modelo de bula e <i>layout</i> das embalagens primária e secundária conforme legislação vigente					X	X	X		

 Compartilhamento total

 Compartilhamento parcial

 Compartilhamento ausente

Comentário:

- Item 1: As Resoluções nacionais estabelecem a realização dos estudos de estabilidade conforme a Resolução-RE nº1/05, que segundo o item 2.12: “Em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição deve-se apresentar informações iniciais e finais que comprovem o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas. Os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável.” Contudo, a RE nº 1/05, diferentemente do Guia ICH Q8(R2) não faz a observação do uso dos extremos de concentração.

O Guia ICH Q8 (R2) tem como foco para este item a avaliação da compatibilidade entre o(s) IFA(s) e o(s) diluente(s) de reconstituição de modo abrangente, isto é, não somente voltada para a estabilidade. Assim, dentre outras informações pertinentes, devem ser geradas informações sobre a validade após reconstituição, a qual constará no texto de bula do medicamento.

As Resoluções nacionais não contemplam tópico específico sobre os diluentes de reconstituição, indiretamente, eles são abordados no item “Relatório técnico”, especificamente ao tratar dos estudos de estabilidade e na documentação propriamente dita, ao solicitar o modelo de bula e *layout* das embalagens primária e secundária, conforme legislação vigente.

Assim sendo, ao se comparar o conteúdo do Guia ICH Q8 (R2) com o das Resoluções nacionais é constatado que o primeiro prevê a condução de estudos abrangentes de compatibilidade, inclusive com produtos ou diluentes incorporados em medicamento destinado à infusão, e não somente os relacionados à estabilidade como nas Resoluções, o que promove uma considerável discrepância entre os documentos. É verificado ainda que o Guia, diferentemente das Resoluções, não contempla informações relativas ao texto de bula e *layout* de rótulos, isto porque estas estão inseridas no módulo 1 do CTD, sendo, portanto, regionais.

Cabe ainda considerar que as Resoluções em questão tratam dos diluentes de reconstituição a partir da exigência de apresentação de resultados de estudos de estabilidade de lotes-piloto, contudo, na normativa de Notificação de fabricação dos mesmos (IN nº 2/2009), é explicitado que apenas no caso de notificação de similares e genéricos de contraceptivos, hormônios endógenos e imunossupressores faz-se necessária a apresentação do protocolo detalhado do estudo de estabilidade.

A fim de explicitar as exigências contidas nas normativas nacionais vigentes de bulas (RDC nº 47/2009, 140/2003 e Portaria MS nº 110/1997) e rótulos (RDC nº 71/2009, que inclusive contém uma seção própria sobre medicamentos a serem reconstituídos) é apresentada a tabela 17, que também comporta o Guia ICH Q8(R2), para o caso de visualização de compartilhamento de informação.

Tabela 17 – Guia ICH Q8 x Normativas nacionais de bulas e rótulos

Item	Q8 (R2)	RDC 47/09	RDC 140/03	Portaria MS 110/97	RDC 71/09
1- Cuidados específicos para medicamentos abertos ou preparados, indicando, neste último caso, o tempo de validade conforme estudo de estabilidade	X	X	O	O	X
2- Descrição das características físicas e organolépticas do medicamento após reconstituição ou diluição		X			
3- Descrição do procedimento detalhado para reconstituição ou diluição		X	X		X
4- Descrição do(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s)		X	X		
5- Volume final do medicamento preparado		X	X		X

Comentário:

- Item 1: A RDC 140/03 para este item, não comenta a cerca de cuidados específicos após o preparo, apenas trata do prazo de validade, no texto original chamado de período de uso e ainda especifica que para injetáveis liofilizados e pós para reconstituição. A Portaria MS 110/97 discorre apenas sobre os cuidados específicos antes e após o preparo, mas não menciona diretamente informações sobre o prazo de validade.

Como esperado, a tabela 17 evidencia que, praticamente, não ocorre similaridade entre as informações presentes nas normativas nacionais de bulas e rótulos e o Guia ICH Q8(R2), o que é justificado pelo fato da apresentação destas informações estarem inseridas no módulo regional, ou seja, ainda não estão harmonizadas.

6.8 Discussão geral

Ao tratar do IFA, o Guia ICH Q8(R2) foca na identificação e discussão das propriedades físico-químicas e biológicas que podem influenciar no desempenho do produto e de seu processo produtivo e também na apresentação da compatibilidade IFA-IFA e IFA-excipiente. Dentre as Resoluções nacionais apenas a RDC Nº 136/2003 se aproxima do foco do Guia ICH Q8(R2), mesmo assim de forma incompleta, visto que não está prevista a avaliação da compatibilidade IFA-IFA e IFA-excipiente e ainda para as propriedades físico-químicas e biológicas é exigida a apresentação objetiva das mesmas sem que haja uma discussão da relação lógica com o desempenho do produto e do processo produtivo. O comparativo entre o Guia ICH Q8(R2) e as Resoluções nº 16/2007 e nº 17/2007 evidência completa divergência de objetivo dos mesmos. Cabe comentar que, à exceção da relação sal/base, todas as exigências contidas nas Resoluções nacionais estão compreendidas em um dos módulos do CTD.

Vale pontuar que uma discussão sobre as propriedades físicas, químicas e biológicas do(s) IFA(s) que compõe(m) a formulação é de considerável relevância, visto que impactam diretamente na biodisponibilidade da mesma. De igual relevância é a avaliação da compatibilidade IFA-IFA e IFA-Excipiente, pois permite prevenir incompatibilidades farmacotécnicas, alterações decorrentes do processo produtivo ou eficácia do medicamento. Contudo, seria importante que houvesse nas Resoluções nacionais o mesmo foco da ICH.

Para os estudos que avaliam a estabilidade do IFA, é verificado um alinhamento praticamente total entre as informações exigidas pela RDC nº 42/2012 e o Guia da OMS. As pequenas discrepâncias existentes dizem respeito a uma determinada condição no estudo de estabilidade acelerada e

obrigatoriedade de realização de estudos de fotoestabilidade pela RDC nº 42/2012; entretanto, diante de toda a sistemática envolvida na condução dos estudos de estabilidade, estas divergências não se mostram impeditivas para que os referidos estudos, realizados sob as premissas da normativa nacional, estejam em conformidade com o contexto internacional.

Ao se considerar o tópico que aborda os excipientes da formulação é constatada total divergência de objetivo entre o Guia ICH Q8 (R2) e as normativas nacionais. Tal fato ocorre porque o Guia tem o propósito de demonstrar que a seleção dos excipientes está vinculada à obtenção do adequado desempenho, processabilidade e qualidade da formulação, ao passo que as normativas nacionais tratam os excipientes isoladamente sem considerá-los conjuntamente à formulação e seu respectivo processo produtivo.

Como há tempos reconhecido, os excipientes são constituintes essenciais e funcionais de uma formulação e exercem papel essencial sobre a qualidade do medicamento. A exemplificar, os excipientes, podem atuar como mantenedores da estabilidade da formulação, da biodisponibilidade do IFA e até mesmo da viabilidade de processamento do medicamento ⁽²⁴⁾. Pelo exposto é notória a importância de inclusão, nas normativas nacionais, de uma abordagem que relacione a seleção dos excipientes, assim com faz o Guia ICH Q8 (R2), com o desempenho e qualidade desejados da formulação.

O tópico que aborda a formulação também demonstra completa divergência de objetivo entre o Guia ICH Q8(R2) e as Resoluções, isto porque o primeiro estabelece que a definição da formulação deve ser racional, embasada no desempenho e na via de administração pretendidos. Para tanto, há que ser apresentada a evolução do desenvolvimento da formulação, justificando a seleção de seus constituintes e respectivas características, assim como os atributos críticos para a qualidade do medicamento. Caso existam formulações que tenham sido submetidas aos estudos de segurança, eficácia, estabilidade ou correlação “*in vivo/in vitro*”, que sejam distintas da formulação comercial, deve haver discussão pertinente que justifique a alteração em questão.

Por outro lado, as Resoluções exigem uma apresentação direta de informações, sendo estas somente relacionadas à formulação comercial. A notificação de fabricação de lote piloto, regida pela IN nº 2/2009, embora, conforme o formulário de petição para notificação de produção de lote piloto

(anexo B), exija a demonstração das etapas do processo, dos equipamentos e da metodologia de controle, para a formulação, solicita apenas a forma farmacêutica e concentração da mesma. Apesar da notificação de lote piloto ser, como sua própria definição, um “aviso” para a ANVISA de que haverá a produção de determinado produto por determinada empresa, a inclusão de maior detalhamento a respeito da formulação acabaria, indiretamente, tornando-se um processo evolutivo documentado do desenvolvimento da formulação.

A recomendação do Guia ICH Q8(R2) para apresentar o processo evolutivo que culmina na formulação comercial, justificando todo o envolvimento lógico pertinente, implica em acúmulo de conhecimento e domínio aprofundados sobre o medicamento. Desta maneira, caberia uma remodelação das resoluções nacionais ou ainda da IN nº 2/2009, tomando como referência o Guia ICH Q8 (R2).

Para os excessos que por ventura existam na formulação, as Resoluções nacionais e a IN Nº 02/2009, praticamente ignoram tal assunto. Somente a RDC nº 13620/03 contém, superficialmente, exigência sobre os excessos (quantitativo do IFA). Vale ressaltar que o Guia ICH Q8 (R2) desencoraja o uso de quantidade excessiva de constituintes na formulação com a finalidade de compensar degradação ou extensão do prazo de validade. Entretanto, caso haja o referido uso, este deve estar consistentemente fundamentado e justificado. Para este assunto, também é importante considerar uma revisão nas normativas nacionais.

Sobre as propriedades físico-químicas e biológicas do medicamento, embora não ocorra total falta de compartilhamento das informações entre o Guia ICH Q8 (R2) e as Resoluções nacionais, é constatado que a abrangência e relevância das mesmas é mais significativa no Guia. Isto porque, enquanto o Guia ICH Q8 (R2) recomenda a caracterização e discussão das propriedades físico-químicas e biológicas do IFA e formulação que sejam relevantes para a segurança, o desempenho e produção do medicamento, as Resoluções não fazem menção à correlação com a relevância e, ainda, restringem-se a considerar somente as propriedades físico-químicas relacionadas ao IFA e avaliação exclusiva da biodisponibilidade como propriedade biológica.

É pertinente mais uma vez ressaltar a funcionalidade dos excipientes e a influência direta que os mesmos exercem sobre a biodisponibilidade do(s) IFA(s); logo, desconsiderar o papel de suas propriedades físico-químicas e biológicas na

formulação promove certo empirismo acerca da segurança e do desempenho da mesma, e ainda imprevisibilidade decorrente do processo produtivo no que diz respeito à estabilidade. Contudo, dada a importância relacionada às propriedades físico-químicas e biológicas para o medicamento é pertinente haver uma revisão das Resoluções nacionais inserindo maior detalhamento dessas propriedades e associando-as com a segurança, o desempenho e processo produtivo, como recomendado no Guia ICH Q8 (R2).

O processo de fabricação é mais um item que não apresenta qualquer similaridade de conteúdo entre o Guia ICH Q8 (R2) e as Resoluções nacionais. A formulação e o processo de fabricação são indissociáveis, visto que a obtenção do medicamento a partir da primeira exige, obrigatoriamente, um processo vinculado. Sob esta premissa, o Guia ICH Q8 (R2) fundamenta o desenvolvimento do processo produtivo, onde a eleição do mesmo está diretamente relacionada aos atributos da formulação e seus constituintes.

O Guia também considera para a seleção do processo, a adequação dos equipamentos, a identificação dos parâmetros críticos de processo (especificações que, quando alteradas, influenciam direta e significativamente nos atributos do produto) e a descrição dos sistemas e métodos de controle dos parâmetros críticos. Assim sendo, o Guia ICH Q8 (R2) incorpora os princípios do QbD, uma vez que o cumprimento das recomendações conduzem ao pleno entendimento sobre o processo e seus controles. Por outro lado, as Resoluções nacionais somente solicitam, e de maneira bastante direta, a descrição das etapas produtivas, dos equipamentos usados e das metodologias de controle em processo, sem demonstrar, para os dois primeiros, qualquer preocupação com a adequação entre o processo e a formulação e seus constituintes.

Ainda relacionado ao processo, o Guia ICH Q8 (R2) preconiza a avaliação da robustez do mesmo, mediante o contexto do espaço de concepção, que se dá pela avaliação multivariada e integrada de variáveis relacionadas aos materiais e parâmetros do processo. Esta avaliação, além conferir elevado domínio sobre o processo e seus materiais, conduz a processos mais flexíveis, desde que aprovados pelo setor regulador e diminui a incidência de alterações pós-registro. O estabelecimento do espaço de concepção também não está contextualizado nas Resoluções nacionais e na IN nº 2/2009.

Assim sendo, a seleção racional do processo produtivo, baseada nos atributos da formulação e constituintes, abrangendo seus equipamentos, parâmetros críticos e métodos de monitoramento e controle, culmina na obtenção de um produto consistente e de acordo as características previamente estabelecidas. O estabelecimento do *Design Space* conduz a vantagens técnicas e regulatórias para os setores regulado e regulador. Para o setor regulado, há todo o acúmulo de conhecimento envolvido, menor incidência de falhas, maior flexibilidade de trabalho e menor dispêndio de tempo e testes, que, naturalmente, são envolvidos para a submissão de alterações pós-registro. Já para o setor regulador, ocorre a demonstração que produtos e processos são profundamente dominados pelos fabricantes, implicando em menor risco sanitário associado e também menor demanda para a análise de processos que visam alterações pós-registro. Face ao exposto, uma revisão nas Resoluções nacionais, alinhada com as diretrizes do ICH, promoveria significativas vantagens para o desenvolvimento do processo de fabricação.

A seleção do sistema de acondicionamento é mais um item em que ocorre completa discrepância entre as recomendações do Guia ICH Q8 (R2) e as exigências contidas nas Resoluções nacionais. As recomendações que fazem parte do Guia ICH Q8 (R2) têm o claro objetivo de demonstrar que a seleção do sistema do acondicionamento foi determinada segundo um processo racional, relacionado com o uso pretendido e as condições de estocagem e transporte do produto e para o último caso, quando pertinente também do granel. Por outro lado, as Resoluções nacionais, em suas exigências, não direcionam para esta seleção racional, visto que as mesmas demandam informações que, apesar de tecnicamente importantes, não conferem evidência sobre este tipo de seleção.

Sob diversos aspectos, o sistema de acondicionamento exerce papel essencial para o medicamento, na medida em que atua como interface entre a formulação e o meio ambiente e entre o paciente e a formulação. Assim considerando, a seleção do acondicionamento deve pautar-se tanto na manutenção e proteção dos atributos da formulação durante seu prazo de validade e ainda na adequabilidade de uso para o paciente. A partir deste ponto de vista fica evidenciado que para a seleção do sistema de acondicionamento deve haver um estudo associado que determine que este é o mais adequado tanto para a formulação quanto para o paciente. Portanto, há que se considerar

uma revisão nas Resoluções nacionais ou incorporação na IN nº 02/2009 de item que aborde e justifique a seleção do sistema de acondicionamento. Esta última hipótese propiciaria, além da visualização da seleção racional, a evolução desta seleção, inclusive servindo de referência para o desenvolvimento de produtos subsequentes.

Considerando o assunto atributos microbiológicos, é evidenciado que as recomendações do Guia ICH Q8 (R2) têm a finalidade de demonstrar que, as especificações microbiológicas estabelecidas para a formulação não estéreis são propostas segundo embasamento lógico, o qual é orientado pelas características e finalidade da mesma. O Guia enfatiza que estas especificações devem ser justificadas por testes que comprovem a efetividade do(s) conservante(s) ou a atividade antimicrobiana intrínseca da formulação, conforme o caso. No caso de formulações estéreis devem ser discutida a integridade do sistema de acondicionamento e sua capacidade em prevenir a contaminação.

Ao se verificar as Resoluções nacionais para o assunto, é constatado que, as características e especificações microbiológicas de formulações não estéreis não são estabelecidas conforme os princípios do Guia ICH Q8(R2) para este assunto, visto que não são determinadas segundo as características particulares da formulação e via de administração. Desta forma, em âmbito nacional, caso o fabricante do medicamento, em seu processo de desenvolvimento, não tenha por metodologia a realização de uma avaliação das características da formulação para o estabelecimento de suas especificações microbiológicas, estas acabam por ser determinadas somente segundo especificações farmacopeicas. Este fato ressalta a evidente necessidade de revisão das Resoluções nacionais, principalmente, da RDC nº 136/2003, pois, por esta resolução tratar de medicamentos novos, podem não existir monografias farmacopeicas disponíveis para servirem como referencial.

Outra importante abordagem ausente na resoluções nacionais está relacionada aos conservantes, pois não são exigidas informações que abordem a seleção, concentração usada e efetividade dos mesmos. Assim, a razão para utilização do(s) conservante(s) na formulação e capacidade deste em prevenir a contaminação microbiológica não é demonstrada e pode não estar fundamentada em conhecimento científico. Diante do exposto, uma revisão nas Resoluções ou ainda na IN nº 2/2009 de forma a incorporar as diretrizes da ICH, promoveria o

estabelecimento das especificações microbiológicas e uso do sistema de conservante de modo racional.

O último assunto tratado pelo Guia ICH Q8 (R2) diz respeito, se aplicável, à avaliação da compatibilidade com diluentes de reconstituição. A comparação das recomendações do Guia ICH Q8 (R2) com as Resoluções nacionais indica parcial similaridade de informações, visto que ambos os documentos preconizam a realização de estudos de estabilidade; entretanto, as Resoluções, diferentemente do Guia ICH Q8 (R2), não mencionam outros testes para avaliação da compatibilidade e tampouco testes com produtos que sejam também passíveis de aplicação no medicamento, como no caso daqueles destinados à infusão.

Face ao exposto na presente dissertação fica evidenciado que a condução de um processo de desenvolvimento de medicamentos novos, genéricos e similares fundamentado exclusivamente pelas exigências contidas nas respectivas Resoluções de registros mostra-se significativamente aquém daquele desenvolvido para estar inserido no cenário internacional, aqui representado pela ICH.

O processo de desenvolvimento atualmente proposto pela ICH deve ser visto como uma oportunidade para o setor regulado de obter um medicamento que, desde os estágios iniciais, seja concebido segundo um processo racional, sob os princípios do QbD, tomando como referência o uso pretendido e a via de administração, determinando-se assim o “perfil alvo” ou, na terminologia em Inglês, *target product profile* (TPP) deste medicamento. Desta maneira, a probabilidade de um processo bem sucedido é aumentada, o tempo de desenvolvimento otimizado e ainda o valor agregado em termos de conhecimento é traduzido em pleno domínio do mesmo, o que previne ou minimiza subsequentes não conformidades.

Outra vantagem em se realizar o desenvolvimento do medicamento conforme o QbD consiste na possibilidade de construção do espaço de concepção, o qual, uma vez estabelecido, promove flexibilidade na especificação dos insumos e nos parâmetros de processo, sem qualquer alteração na qualidade do medicamento.

Vale destacar que como o QbD não está previsto formalmente no contexto das normativas nacionais, a análise de processos que contemplem o espaço de concepção pela ANVISA deve ser discutida internamente, pois é importante que a

maturidade do setor regulado na condução do processo de desenvolvimento seja percebida e devidamente avaliada, promovendo então flexibilidade regulatória para as especificações de insumos e processos.

Embora a construção do espaço de concepção seja trabalhosa e dispendiosa, visto a elevada quantidade de testes envolvidos, o retorno posterior é percebido pela redução de submissão, junto ao órgão regulador, de processos visando alterações pós-registro, os quais, muitas vezes, também envolvem diversos testes, recursos financeiros ou até mesmo descontinuidade temporária da comercialização do medicamento.

A intenção do trabalho desenvolvido nesta dissertação não consiste em criticar as normativas nacionais existentes para o registro de medicamentos novos, genéricos e similares, mas evidenciar que somente a partir das exigências presentes nas mesmas, a estruturação de um processo de desenvolvimento não ocorre de forma sistemática e consistente, conforme, atualmente, proposto internacionalmente.

6.9 Proposta de questionário a ser aplicado ao setor regulado

O questionário apresentado no anexo C é proposto para a coleta de dados relacionados ao processo de desenvolvimento, junto a indústrias farmacêuticas produtoras de medicamentos novos, genéricos e similares. As perguntas contidas no questionário têm o propósito de avaliar o nível de conhecimento e implantação do QbD pelo setor regulado.

7 CONCLUSÃO

A presente Dissertação de Mestrado apresentou, de forma inédita no Brasil, frente à pesquisa de literatura realizada até o momento de sua conclusão, uma comparação sistemática entre as Resoluções (RCD nº 136/2003, 16/2007 e 17/2007) de registro de medicamentos novos, similares e genéricos da ANVISA com o Guia ICH Q8(R2).

A partir da avaliação dos tópicos abordados em cada legislação, foi possível construir um panorama da base regulatória nacional em relação aos requisitos internacionais atualmente vigentes e avaliar a adequação da mesma frente aos conceitos mais contemporâneos das ciências farmacêuticas.

É preciso que se ressalte, entretanto, que as legislações avaliadas são de caráter obrigatório, sendo o guia ICH, atualmente, apenas uma recomendação. A aplicação de uma abordagem *quality by design* durante o desenvolvimento de medicamentos, por mais que fortemente recomendada pelo ICH, não é uma exigência, ficando a cargo das empresas fabricantes a escolha por sua aplicação ou não. De qualquer forma, é possível prever que o que hoje é apresentado como sugestão será futuramente, ainda que não seja possível prever quando, uma exigência, sendo dado um período implantação de tal filosofia pelas empresas. Além disso, a criação de um ambiente em que a aplicação de técnicas mais robustas na correlação entre os diversos parâmetros e resultados adquiridos durante os ensaios de desenvolvimento de medicamentos já é, por si só, um avanço na área, particularmente no segmento farmacêutico, o qual é historicamente menos inovador que tantos outros.

A primeira conclusão é, portanto, justamente a do diferencial no cenário nacional, o qual conta apenas com regulamentações de caráter obrigatório, sendo que a publicação, ou pelo menos a adoção oficial, de guias de recomendação para o setor regulado, os quais seriam uma forma de a Agência indicar seus futuros passos, seria de grande valor.

Ainda ressaltando a diferenciação entre os caracteres obrigatório e recomendatório dos textos avaliados, foi possível observar que em praticamente todos os itens analisados na legislação brasileira carece de uma renovação em

busca de uma atualização com base nos conceitos mais modernos inseridos no âmbito da qualidade do processo de desenvolvimento e registro de medicamentos.

A renovação das legislações nacionais traria benefícios tanto para o setor regulador e para os pacientes/consumidores, quanto para o próprio setor regulado em comparação à sua condição atual. Estas vantagens seriam observadas, em diferentes níveis, a curto, médio e longo prazo, dependendo do item específico a ser contemplado.

Adicionalmente, foi possível propor um questionário que tem por finalidade a avaliação das empresas do setor quanto ao conhecimento e à implantação de técnicas voltadas para a adequação à filosofia do *quality by design*, o qual será enviado para as mesmas. Seus resultados poderão alicerçar a própria ANVISA na proposição de um início de diálogo com o setor regulado para a adequação às normas internacionais, inclusive evitando uma eventual “exclusão regulatória” das empresas brasileiras no mercado farmacêutico internacionalizado atualmente vigente.

8 PERSPECTIVAS

Este trabalho deverá ter sua sequência com a avaliação do setor regulado com base no questionário que foi estruturado e já aprovado por comitê de ética. Os resultados coletados poderão servir de base para que ANVISA e representantes do setor regulado iniciem uma avaliação de renovações na legislação nacional de desenvolvimento de medicamentos novos, genéricos e similares.

Acredita-se que este trabalho possa servir de base para uma discussão mais ampla do cenário de desenvolvimento de medicamentos no Brasil buscando atualização dos fabricantes quanto a práticas modernas de fabricação e controle nas etapas prévias ao registro de produtos.

9 REFERÊNCIAS

1. Lei nº 9.782. Define o sistema nacional de vigilância sanitária, cria a agência nacional de vigilância sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Seção 1, 1999 Jan 26. p. 21-6.
2. Bermudez JAZ. Indústria farmacêutica, estado e sociedade - crítica da política de medicamentos no Brasil. 1995.
3. Brasil. Ciência e Tecnologia. 2012 [acessado em: 2012 13/07/2012]; Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/sobre/ciencia-e-tecnologia/tecnologia-em-saude>.
4. Oliveira EA, Labra ME, Bermudez J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. Cadernos de Saúde Pública. 2006;22(11):2379-89.
5. ALFOB. Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil. 2010 [acessado em: 2010 02/10/2010]; Disponível em: <http://www.alfob.com.br/oqealfob.htm>.
6. Buss PM, Carvalheiro JR, Casas CPR. Laboratórios farmacêuticos oficiais e a produção pública de medicamentos. In: Fiocruz, editor. Medicamentos no Brasil - Inovação e Acesso. Rio de Janeiro 2008. p. 251-67.
7. Tamimi NA, Ellis P. Drug development: from concept to marketing! Nephron Clin Pract. 2009;113(3):c125-31.
8. IFPMA. Internacional Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. 2010 [acessado em: 2010 02/10/2010]; Disponível em: <http://www.ifpma.org/Issues/index.php?id=421>.
9. Peterson JJ, Snee RD, McAllister PR, Schofield TL, Carella AJ. Statistics in pharmaceutical development and manufacturing. Journal of Quality Technology. 2009;41(2):111-34.
10. Bueno MM, Rech N. Insumos farmacêuticos - aspectos técnicos, científicos e regulatórios. In: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN, editores. Biofarmacotécnica. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2009. p. 12-20.
11. Lima LM. Modern medicinal chemistry: Challenges and Brazilian contribution. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. 2007;30(6):1456-68.
12. Resolução-RDC nº 57. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA). Diário Oficial da União, Seção 1, 2009 nov 18. p. 39-40.
13. Aulton ME. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2ª ed: Artmed; 2005.
14. Steele G, Austin T. Preformulation investigations using small amount of compound as an aid to candidate drug selection and early development. In: Gibson M, editor. Pharmaceutical preformulation and formulation. New York: Informa healthcare; 2009. p. 17-128.
15. Steele G. Preformulation as an aid to product design in early drug development. In: Gibson M, editor. Pharmaceutical preformulation and formulation. New York: Informa healthcare; 2009. p. 188 - 246.
16. Storpirtis S, Gonçalves JS, Chang C, Gai MN. Biofarmacotécnica. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
17. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010 [acessado em: 2010 02/10/2010]; Disponível em: www.anvisa.gov.br.
18. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010 [acessado em: 2010 07 nov]; Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos?cat=Pesquisa+clinica&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FPesquisa+clinica%2

F103ca6004f6be6deaf65bfc894994279%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Content%2FConsideracoes+e+definicoes+para+Pesquisa+Clinica%2Ff23ee300404255b2a7b7a71145253526%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Medicamentos&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Publicacao+Medicamentos/Consideracoes+e+definicoes+para+Pesquisa+Clinica.

19. U.S. Congress Office of Technology Assessment. Pharmaceutical R&D: Costs, Risks and Reward. Washington 1993.
20. Resolução-RDC n° 136. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União, Seção 1, 2003 Jun 2. p. 30-1.
21. Lei n° 6.360. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Seção 1, 1976 Set 24. p. 12647-72.
22. Zalfa VMA. Comprimidos de liberação modificada: análise dos pedidos de patente depositados no Brasil e da utilização destes na prática do evergreening [Tese de Mestrado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Fundação Oswaldo Cruz; 2008. 155 p.
23. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. Second ed. New York 2009.
24. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. Farmaco. 1999;54(1-2):1-14.
25. Paula IC. Proposta de um modelo de referência para o processo de desenvolvimento de produtos farmacêuticos [tese de doutorado]. [Porto Alegre (RS)]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004. 314 p.
26. Kumaresan C. Pilot scale-up and process control in product development. Pharma Times. 2008;40(2):11-5.
27. Instrução Normativa n° 2. Guia para notificação de lotes piloto de medicamentos. Diário Oficial da União, Seção 1, 2009 Abr 1. p. 41-2.
28. Resolução-RE n° 1. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Seção Suplemento ANVISA 2005 Ago 1. p. 1-2.
29. Resolução-RDC n° 31. Dispõe sobre os estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial da União, Seção 1, 2010 Ago 12. p. 36-8.
30. ANVISA. Farmacopeia Brasileira. 2010 [acessado em: 2012 28/07/2012]; Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm.
31. Resolução-RDC n° 37. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, Seção 1, 2011 Ago 5. p. 117-19.
32. Resolução n° 196. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, Seção 1, 2006 Out 16. p. 50-3.
33. Resolução-RDC n°16. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União, Seção 1, Suplemento ANVISA. 2007 Mar 5. p. 4-6.
34. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2012 [acessado em: 2012 07/07/2012]; Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/feb7f4004b9ae07db02cb2af8fded4db/Lista+3_13_06_2012.pdf?MOD=AJPERES.
35. Gupta E, Barends DM, Yamashita E, Lentz KA, Harmsze AM, Shah VP, et al. Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid

oral dosage forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;29(3-4 SPEC. ISS.):315-24.

36. Lucchese G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil [tese de doutorado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Fundação Oswaldo Cruz; 2001. 329 p.

37. ICH. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2010 [acessado em: 2010 02/10/2010]; Disponível em: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.

38. Gava CM. Registro sanitário de medicamentos novos. As normas legais e uma análise do mercado brasileiro. [tese de mestrado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Fundação Oswaldo Cruz; 2005. 113 p.

39. Yu LX. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharm Res*. 2008 Apr;25(4):781-91.

40. ICH. Pharmaceutical development Q8(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2009. 24 p.

41. Trivedi B. Quality by design (QbD) in pharmaceuticals. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012;4(1):17-29.

42. Viana OdS, Benigno Júnior J, Silva RMF, Medeiros FPMd, Grangeiro Júnior S, Albuquerque MMd, et al. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz: terapia anti-HIV. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42:505-11.

43. Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42:167-94.

44. Hohl A, Marques MOT, Coral MHC, Walz R. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53:989-95.

45. Rêgo JFd, Moura Jld, Moita GC. Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: desenvolvimento e validação. *Química Nova*. 2010;33:471-7.

46. Rocha HVA, Ferreira VLO, Oliveira DL. O impacto regulatório no desenvolvimento de formulações farmacêuticas - estudo de caso de um medicamento pediátrico. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2009;32(1):181-91.

47. Fagundes RO. Implantação do Guia ICH Q8 (R2): o processo de desenvolvimento farmacêutico sob uma abordagem científica e de gerenciamento de risco de qualidade [Tese de mestrado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Fundação Oswaldo Cruz; 2012. 124 p.

48. Brasil. Plano Brasil Maior. 2012 [acessado em: 2012 15/07/2012]; Disponível em: <http://www.brasilmaior.mdic.gov.br/conteudo/128>.

49. Gil AC. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social. 2 ed. São Paulo: Editora Atlas S.A.; 1989.

50. Fasinu P, Pillay V, Ndesendo VMK, Du Toit LC, Choonara YE. Diverse approaches for the enhancement of oral drug bioavailability. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2011;32(4):185-209.

51. Skrdla PJ, Wang T, Antonucci V, Dowling T, Ge Z, Ellison D, et al. Use of a Quality-by-Design approach to justify removal of the HPLC weight % assay from

routine API stability testing protocols. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2009;50(5):794-6.

52. WHO. Technical Report Series 953. World Health Organization 2009. 161 p.

53. ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2006 [acessado em: 2011 30/05/2011]; Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Q1F_Exploratory_Note.pdf.

54. FDA. Guidance for industry, analytical procedures and methods validation. Food and Drug Administration. 2000. 33 p.

55. Bogan R, Worek F, Koller M, Klaubert B. Photostability of antidotal oxime HI-6, impact on drug development. *Drug Testing and Analysis*. 2011;4(3-4):208-14.

56. Moreton C. Functionality and performance of excipients in a quality-by-design world. Part 3: Excipient quality in a QbD context. *American Pharmaceutical Review*. 2009;12(4).

57. Moreton C. Functionality and performance of excipients in a quality-by-design world Part 2: Excipient variability, QbD and robust formulations excipients. *American Pharmaceutical Review*. 2009;12(2).

58. Moreton C. Functionality and performance of excipients in quality-by-design world, part VIII: Excipient specifications. *American Pharmaceutical Review*. 2010;13(2):46-50.

59. Zhao N, Augsburger LL. The influence of product brand-to-brand variability on superdisintegrant performance: A case study with croscarmellose sodium. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2006;11(2):179-85.

60. Patil BS, Raghavendra rao NG. Formulation and evaluation of fast dissolving Granisetron hydrochloride tablets: Effect of functionality of superdisintegrants. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. 2011;2(1):33-9.

61. Pinco RG, Sullivan TM. Regulation of pharmaceutical excipients. In: Katdare A, Chaubal MV, editores. *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems*. New York: Informa Healthcare; 2006. p. xvii, 452 p.

62. Lane J. Pharmaceutical excipient harmonization - USP perspective. *American Pharmaceutical Review*. 2004;7(2):32-4.

63. Artiges A. The role of pharmacopoeias in international harmonisation. *J Pharm Biomed Anal*. 2001 Mar;24(5-6):769-72.

64. MacKaplow MB. Using a mass balance to determine the potency loss during the production of a pharmaceutical blend. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(3):1045-53.

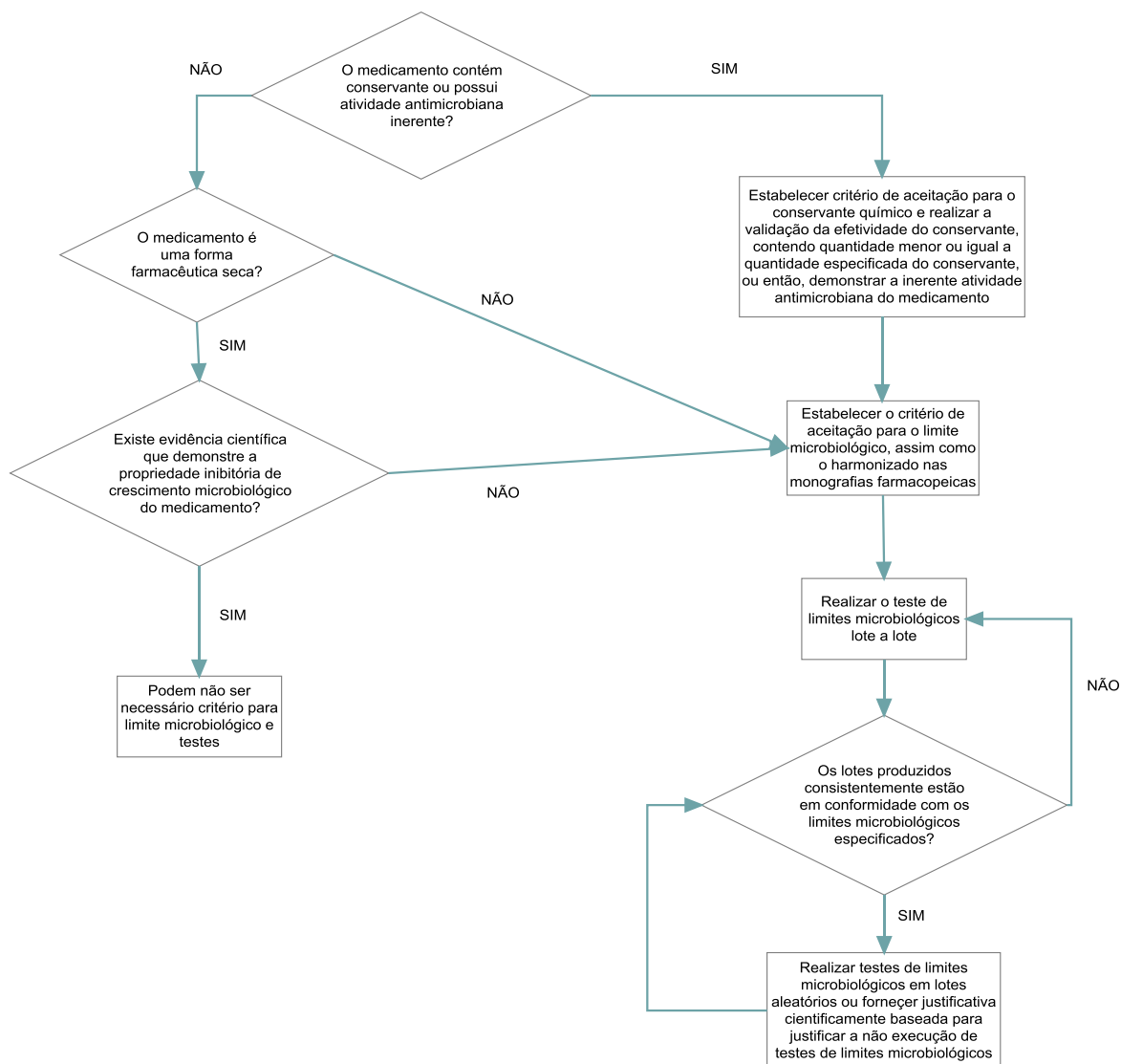
65. Duret C, Wauthoz N, Sebti T, Vanderbist F, Amighi K. New Respirable and Fast Dissolving Itraconazole Dry Powder Composition for the Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Pharmaceutical Research*. 2012:1-15.

66. Teng Y, Qiu Z, Wen H. Systematical approach of formulation and process development using roller compaction. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009;73(2):219-29.

67. Curry W, Conway S, Goodfield C, Miller K, Mueller RL, Polini E. Reducing the risk of contamination of sterile parenteral products via ready-to-use closure components. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(4):1572-9.

68. FDA. Providing regulatory submission in electronic format - human pharmaceutical product applications and related submissions using the eCTD specifications. Food and Drug Administration. 2005. 16 p.
69. Hussong D. Sterile products: Advances and challenges in formulation, manufacturing and regulatory aspects-A regulatory review perspective. AAPS PharmSciTech. 2010;11(3):1482-4.

ANEXO A – ATRIBUTOS MICROBIOLÓGICOS DE PRODUTOS NÃO ESTÉREIS



ANEXO B – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO PARA NOTIFICAÇÃO DE LOTE-PILOTO

Instrução Normativa nº 2/2009

órgão recebedor

1. NOTIFICADOR: GENÉRICO SIMILAR OUTRO

1.1. CNPJ: ^(*)

1.2. Razão Social: ^(*)

2. LOTE PILOTO:

2.1. Produto: ^(*)

2.2. Forma Farmacêutica: ^(*)

2.3. Concentração:

2.4. Apresentação:

2.5. Classe Terapêutica:

2.6. Tamanho do Lote: ^(*)

2.7. Data de Início de Fabricação:

2.8. Número do Lote:

2.9. Nome Comercial:

2.10. Lote Industrial: ^(*)

T. Mínimo:

T. Máximo:

3. ETAPAS DO PROCESSO: ^(*)

4. EQUIPAMENTOS: ^(*)

5. METODOLOGIA DE CONTROLE: ^(*)

Local/ Data.

Representante Legal/Procurador

Responsável Técnico

OBS: ^(*) Preenchimento obrigatório.

ANEXO C – QUESTIONÁRIO

1. Identificação da empresa*

Nome: _____

* informação confidencial

2. Identificação do profissional*

Nome: _____

Cargo: _____

Telefone: _____

e-mail: _____

* informação confidencial

3. Estrutura da empresa

3.1 Número total de colaboradores da empresa: _____

3.2 Nível de formação dos colaboradores da empresa:

Pós-doutorado	
Doutorado	
Mestrado	
Especialização	
Ensino médio	
Ensino médio profissionalizante (técnico)	
Ensino fundamental completo	
Ensino fundamental incompleto	

3.3 Nível de formação dos colaboradores envolvidos no desenvolvimento analítico:

Pós-doutorado	
Doutorado	
Mestrado	
Especialização	
Ensino médio	
Ensino médio profissionalizante (técnico)	
Ensino fundamental completo	
Ensino fundamental incompleto	

3.4 Nível de formação dos colaboradores envolvidos no desenvolvimento farmacotécnico:

Pós-doutorado	
Doutorado	
Mestrado	
Especialização	
Ensino médio	
Ensino médio profissionalizante (técnico)	
Ensino fundamental completo	
Ensino fundamental incompleto	

3.5 Como são gerenciados os projetos de desenvolvimento?

Por um departamento de gerenciamento de projetos.

Neste caso, quantos projetos estão sob a responsabilidade de um mesmo gerente? ___

De outra forma que não seja por um departamento de gerenciamento de projetos.

Neste caso, qual seria a forma utilizada para gerenciar os projetos de desenvolvimento?

Não há estabelecido o gerenciamento de projetos de desenvolvimento.

4. Desenvolvimento de produtos:

4.1 Quais produtos são desenvolvidos na empresa? (marque todas as opções desejadas, podendo-se indicar uma, duas ou todas elas)

Genéricos

Similares

Novos

4.2 Mercado de venda dos produtos (marque quantas opções forem necessárias)

Nacional

Internacional *Neste caso, especificamente qual?*

América Latina

Europa

Estados Unidos da América

México/Canadá

Ásia

África

Oceania

4.3 As etapas seguidas durante o desenvolvimento de produtos seguem procedimentos padronizados (POPs)?

- () Sim
() Não

Caso afirmativo, esta padronização segue alguma das seguintes referências? (marque quantas opções forem necessárias)

- () Legislação nacional
() Legislação do FDA (Estados Unidos da América)
() Legislação do EMEA (União Europeia)
() Guias da ICH (Conferência Internacional de Harmonização – EUA, União

Europeia e Japão)

- () Procedimentos encontrados na literatura pertinente ao assunto
() Procedimentos desenvolvidos internacionalmente

4.4 Quais as fontes de informação geralmente consultadas durante as etapas de desenvolvimento? (marque quantas opções forem necessárias)

- () Periódicos científicos. Qual(is)? _____
() Livros. Qual(is)? _____
() Sítios (*sites*) na *internet*. Qual(is)? _____
() Farmacopeias. Qual(is)? _____
() Patentes. Qual(is) base(s)? _____
() Outras. Qual(is)? _____

4.5 Testes de pré-formulação:

4.5.1 A etapa de pré-formulação está contemplada nos projetos de desenvolvimento da empresa?

() Sim. *Neste caso, quais determinações são realizadas?* (marque quantas opções forem necessárias)

() Estudo de compatibilidade fármaco-fármaco (no caso de combinações) e/ou fármaco-excipiente

- () Estudo de degradação forçada (teste de estresse)
() Avaliação e caracterização de polimorfismo
() Difração de raios-X
() Análise térmica
() Espectroscopia de infravermelho
() Espectroscopia Raman
() Avaliação e caracterização da área superficial. Qual(is) método(s)?
-

Avaliação e caracterização de propriedades de fluidez. Qual(is) método(s)? _____

Outra(s). Qual(is)? _____

Não. *Neste caso, qual o motivo?* (marque quantas opções forem necessárias)

Não considera relevante para os produtos desenvolvidos na empresa

Resultados anteriores não foram impactantes para o projeto

Falta conhecimento detalhado das técnicas

Não tem aprovação para realização desta etapa

Não tem aprovação para realização desta etapa.

Outro(s). Qual(is)? _____

4.5.2 A etapa de pré-formulação ocorre em paralelo com outros ensaios ou têm caráter de prioridade frente aos outros testes? _____

4.6 Excipientes

4.6.1 Como é realizada a escolha dos excipientes antes do início dos testes práticos?

No caso de medicamentos genéricos e similares:

Bula do medicamento referência

Bulas de outros medicamentos já registrados

Literatura científica

Sugestão de fornecedores / fabricantes de excipientes

Outra forma. Qual? _____

No caso de medicamentos novos:

Literatura científica

Sugestão de fornecedores / fabricantes de excipientes

Outra forma. Qual? _____

4.6.2 Ainda em relação aos excipientes, durante a etapa experimental, são realizados testes:

Com mais de um fabricante do insumo? Sim Não

Com mais de um tipo (*grade*) do excipiente? Sim Não

Além daqueles descritos/previstos nos compêndios oficiais? Sim Não

Já houve necessidade de detalhamento da especificação com itens além daqueles constantes nas monografias farmacopeicas? Sim Não

4.7 Estabilidade

4.7.1 São realizados estudos de estresse no princípio ativo e/ou no medicamento (degradação forçada)?

Sim

Não

Caso afirmativo, em que momento é realizado o estudo? (marque quantas opções forem necessárias)

Na pré-formulação

Na seleção das formulações experimentais

Apenas para o desenvolvimento do método analítico

Como parte do estudo de estabilidade formal

Caso afirmativo, os resultados têm sido proveitosos?

Sim

Não

Outro _____

Caso afirmativo, tem protocolo próprio?

Não

Sim

Desenvolvimento interno

Contratado em consultoria

Outro _____

Caso afirmativo, quais são as condições utilizadas? (marque quantas opções forem necessárias)

30°C / 75%UR

40°C / 75%UR

Outras _____

Caso afirmativo, existe previsão de continuidade?

Sim

Não

Outro _____

Caso negativo, qual o motivo?

Não acha necessário

Não suporta a demanda

Custo elevado

Desconhece o procedimento

4.8 Metodologia analítica

4.8.1 Tem laboratório dedicado para a função de desenvolvimento de metodologias analíticas?

Sim, sem o envolvimento de qualquer análise por terceiros

Não

Caso negativo, tem previsão? () Sim () Não

Caso negativo, realiza o desenvolvimento de metodologias externamente?

- Sempre na mesma terceirizada
- Varia caso a caso

5. Tecnologia analítica de processo – PAT (*process analytical technology*):

4.4 A empresa tem conhecimento desta ferramenta? Sim Não

Caso afirmativo, a metodologia está implementada? Sim Não

Caso afirmativo, em qual(is) processo(s)? _____

Caso afirmativo, com base em qual metodologia?

- Espectroscopia de infravermelho próximo
- Espectroscopia de Raman
- Espalhamento de luz
- Outra. Qual(is)? _____

Caso afirmativo, os resultados têm sido positivos?

- Sim. Tem previsão de continuidade? Sim Não
- Não. Por que? _____

Caso afirmativo, quais foram as dificuldades enfrentadas na implementação?

- Custo
- Falta de pessoal qualificado
- Encontrar o equipamento adequado para a necessidade