



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 55, de 23 de julho de 2009.

D.O.U de 29/07/09

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 21 de julho de 2009,

adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 30 (trinta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre a realização dos estudos e elaboração dos relatórios de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo, em Anexo.

Art. 2º Informar que a proposta de Resolução está disponível na íntegra no sítio da Anvisa na internet e que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito, em formulário próprio, para um dos seguintes endereços: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/CEFAR/GTFAR/GGMED, SIA Trecho 5, Área Especial 57, Brasília- DF, CEP 71.205-050; ou para o Fax: (61) 3462-5540; ou para o e-mail: equivalencia.farmacautica@anvisa.gov.br.

§1º A documentação objeto dessa Consulta Pública e o formulário para envio de contribuições permanecerão à disposição dos interessados no endereço <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm>.

§2º As contribuições recebidas serão públicas e permanecerão à disposição de todos no sítio da ANVISA na internet.

§3º As contribuições não enviadas no formulário de que trata o parágrafo anterior ou recebidas fora do prazo não serão consideradas para efeitos de consolidação do texto final do regulamento.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá articular-se com os órgãos e entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando à consolidação do texto final.

Parágrafo único. A consolidação do texto final do regulamento e o Relatório de Análise de Contribuições serão disponibilizados no sítio da Anvisa na internet após a deliberação da Diretoria Colegiada.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

PROPOSTA DE RESOLUÇÃO EM CONSULTA PÚBLICA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº

Dispõe sobre a realização dos estudos e elaboração dos relatórios de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo.

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº. 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº. 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006,

republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em ____ de ____ de 20 ____, adota a seguinte Resolução e eu Diretor-Presidente determino a sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre os requisitos para a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo, a serem atendidos pelos Centros de Equivalência Farmacêutica, e a elaboração dos respectivos relatórios a serem submetidos à ANVISA.

Art. 2º Definições:

I - Alta Solubilidade: é considerado altamente solúvel o fármaco cuja quantidade correspondente a sua maior dosagem disponível no mercado nacional é solúvel em 250mL ou menos de meio aquoso em uma escala de pH de 1,2-6,8 em uma temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$;

II - Centro de Equivalência Farmacêutica: instituição de pesquisa que realiza os ensaios físico-químicos mínimos e, quando aplicável, microbiológicos e/ou biológicos mínimos dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e/ou Perfil de Dissolução Comparativo, de pelo menos uma das formas farmacêuticas: sólidas, líquidas e semi-sólidas, responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes de todos os estudos, nos termos desta Resolução, sem prejuízo das atribuições do patrocinador.

III - Centro Responsável pelo Estudo: centro responsável pelo Estudo de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo que foi contratado pelo patrocinador. No caso de terceirização, é atribuição do centro responsável pelo estudo a conferência dos resultados, aprovação ou reprovação do estudo e sua conclusão.

IV - Dados Brutos: todos os registros e evidências que resultam de observações originais e das atividades de um determinado estudo. Podem incluir registros de dados, tabelas, cromatogramas, espectros, fotografias, dados manuscritos, dados eletrônicos, entre outros;

V - Embalagem: invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinada a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, os produtos de que trata esta Lei;

VI - Embalagem Primária: acondicionamento que está em contato direto com o produto e que pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou manter, cobrir ou empacotar matérias primas, produtos semi-elaborados ou produtos acabados;

VII - Ensaio Informativo: ensaios analíticos preconizados na monografia individual ou nos métodos gerais de compêndios oficiais, para os quais não exista especificação definida, cujos resultados não serão utilizados para fins de comparação entre os medicamentos teste e referência no estudo de equivalência farmacêutica. Para tais ensaios, o medicamento teste deve cumprir com suas próprias especificações;

VIII - Equivalência Farmacêutica: conjunto de ensaios físico-químicos e microbiológicos, quando aplicável, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos.

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

X - Forma de Administração: modo como um medicamento é administrado em seres humanos;

XI - Forma Farmacêutica: estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem, após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração;

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

XIII - Medicamento Referência: medicamento a ser submetido aos Estudos de Equivalência Farmacêutica e/ou de Perfil de Dissolução Comparativo, com o qual o medicamento teste será comparado, podendo ser ou não o Medicamento de Referência;

XIV - Medicamento Teste: medicamento a ser submetido aos Estudos de Equivalência Farmacêutica e/ou de Perfil de Dissolução Comparativo;

XV - Método de Dissolução Discriminativo: é o método capaz de distinguir mudanças significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos testados que podem afetar o desempenho **in vivo**;

XVI - Patrocinador do Estudo: pessoa jurídica, pública ou privada que apóia financeiramente os Estudos de Equivalência Farmacêutica e/ou Perfil de Dissolução Comparativo, co-responsabilizando-se técnica e juridicamente com o Centro Responsável pelo Estudo pela veracidade dos dados e informações constantes de todos os estudos.

XVII - Perfil de Dissolução Comparativo: ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos para a avaliação da dissolução de um determinado fármaco comparando duas formulações.

XVIII - Protocolo de Estudo de Equivalência Farmacêutica: documento que detalha a execução dos ensaios do Estudo de Equivalência Farmacêutica, contendo dados como: as especificações e metodologias a serem adotadas para cada ensaio; a preparação das amostras e padrões; as diluições a serem empregadas; os equipamentos, vidrarias e substâncias químicas de referência e/ou de trabalho a serem utilizados; fórmulas a serem usadas para cálculo; dentre outros;

XIX - Protocolo de Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo: documento que detalha a execução do ensaio do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo, contendo dados como: a especificação e metodologia de quantificação a serem adotadas; o meio de dissolução, aparato, rotação, volume das cubas, temperatura do banho, tempos de coleta, volume de amostra coletada; volume de rinse e de reposição do meio a serem empregados, quando aplicáveis; os equipamentos, vidrarias e substâncias químicas de referência e/ou de trabalho a serem utilizados; os cálculos a serem realizados; dentre outros;

XX - Relatório de Estudo de Equivalência Farmacêutica: documento que atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Equivalência Farmacêutica, incluindo os dados brutos dos ensaios realizados;

XXI - Relatório de Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo: documento que atesta os resultados e conclui sobre o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo, incluindo os dados brutos do referido ensaio.

XXII - Substância Química de Referência (SQR): substância ou mistura de substâncias estabelecidas e distribuídas por farmacopéias ou instituições públicas oficiais autorizadas, possuindo alto grau de pureza e uniformidade. São planejadas para uso em ensaios químicos e físicos, nos quais suas propriedades são comparadas com as dos produtos que estão sendo analisados;

XXIII - Substância Química de Trabalho (SQT): material de referência não estabelecido por farmacopéias ou instituições públicas oficiais autorizadas, devendo possuir alto grau de pureza e uniformidade. Deve ser cuidadosamente analisada em sua identificação, caracterização, impurezas e análise quantitativa.

XXIV - Validação Parcial: avaliação de alguns parâmetros de validação de métodos analíticos, quando houver transferência de metodologia do patrocinador para o Centro ou vice versa. Nos casos em que a metodologia for transferida pelo Patrocinador, essa deve estar validada e a validação parcial deve ser realizada pelo Centro de Equivalência Farmacêutica, previamente ao Estudo de Equivalência Farmacêutica e ao Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo.

XXV - Via de administração: local do organismo por meio do qual o medicamento é administrado.

CAPÍTULO II

DO ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Seção I

Das Considerações Gerais do Estudo de Equivalência Farmacêutica

Art. 3º O Estudo de Equivalência Farmacêutica deve ser realizado:

I - por Centro de Equivalência Farmacêutica devidamente credenciado pela ANVISA para essa finalidade, previamente à realização do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência;

II - comparando, simultaneamente, medicamento teste e medicamento referência;

III - entre medicamento teste e medicamento referência comercializado/distribuído no País em suas embalagens de apresentação comercial.

IV - com lotes dentro do prazo de validade.

§1º O Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, a que se refere o inciso I, deve utilizar obrigatoriamente os mesmos lotes dos medicamentos teste e referência empregados no Estudo de Equivalência Farmacêutica.

§2º No caso de terceirização de ensaios, a cópia da documentação referente a esses ensaios deve estar disponível no Centro responsável pelo Estudo de Equivalência Farmacêutica. A documentação original deve ser arquivada no Centro ou no laboratório que realizou os ensaios.

§3º A terceirização da etapa microbiológica do Estudo de Equivalência Farmacêutica só pode ser solicitada por Centros não credenciados para esse escopo e realizada por Centros de Equivalência Farmacêutica devidamente credenciados pela ANVISA.

§4º No caso de realização de estudos com lotes-piloto, esses deverão estar acondicionados, no mínimo, em suas embalagens primárias.

Art. 4º O Estudo de Equivalência Farmacêutica poderá ser realizado com medicamentos que se apresentem na forma de comprimido revestido/drágea, cujo medicamento referência seja comprimido simples ou vice-versa, desde que o revestimento não controle o mecanismo de liberação do fármaco.

Art. 5º No caso de formas farmacêuticas administradas como gotas – formas farmacêuticas líquidas acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador integrado – deve ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 mL, indicando-se a quantidade de fármaco por gota.

Parágrafo único. A diferença permitida em relação ao número determinado de gotas por mililitro do medicamento teste é de até mais ou menos 10,0% em relação ao valor nominal declarado na bula do Medicamento de Referência. Quando a diferença for superior, fica a critério da ANVISA a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento teste para a aceitação do Estudo de Equivalência Farmacêutica.

Art. 6º Quando a embalagem influenciar na administração das formas farmacêuticas ou exigir ensaios específicos preconizados pelos compêndios oficiais ou normas e regulamentos técnicos da ANVISA, essas formas farmacêuticas ou os ensaios não poderão ser comparados entre si. Exemplo: solução oral que utiliza a colher medida e não exige ensaio de gotejamento não poderá ser comparada com solução oral utilizando frasco gotejador, que exige o ensaio de gotejamento.

Art. 7º O Estudo de Equivalência Farmacêutica com formas farmacêuticas administradas como **sprays**, aerossóis e outras por via nasal e pulmonar, deve ser realizado conforme guias específicos aprovados/referendados pela ANVISA.

Art. 8º Para formas farmacêuticas **sprays**, aerossóis e outras administradas por via não contemplada no artigo 7º, no Estudo de Equivalência Farmacêutica devem ser realizados os ensaios farmacopéicos para a forma farmacêutica em questão, complementados com métodos gerais específicos para tais formas farmacêuticas dispostos na Farmacopéia Brasileira e/ou em outros compêndios oficiais. Também deverá ser comprovada a concentração do fármaco por dose, de acordo com o medicamento de referência, quando este apresentar em sua posologia dose definida.

Art. 9º Para as formas farmacêuticas isentas do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, conforme disposto no GUIA PARA ISENÇÃO E SUBSTITUIÇÃO DE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA, a diferença de teor entre os medicamentos teste e referência pode ser superior a 5,0%, desde que ambos estejam dentro da especificação da monografia farmacopéica individual.

Art. 10. Para as formas farmacêuticas não-isentas do Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, recomenda-se que a diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não seja superior a 5,0%.

Seção II **Dos Critérios para a Realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica**

Subseção I

Da Escolha das Especificações e dos Métodos para os Ensaios do Estudo de Equivalência Farmacêutica

Art. 11. Os medicamentos teste e referência devem cumprir, em sua totalidade, com os requisitos da monografia individual da Farmacopéia Brasileira ou, na ausência dessa, de outros compêndios oficiais e guias específicos, quando aplicáveis, complementados com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira e/ou outros compêndios oficiais, para a forma farmacêutica em estudo.

Art. 12. Serão considerados ensaios informativos para fins de Estudo de Equivalência Farmacêutica:

- I - aspecto;
- II - viscosidade;
- III - densidade;
- IV - valor do peso médio.

§1º A variação do peso médio preconizada pela Farmacopéia Brasileira, para cada medicamento testado, não será informativa e as especificações farmacopéicas deverão ser cumpridas.

§2º Quando os ensaios acima mencionados forem essenciais para a determinação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, não serão tratados como informativos.

Art. 13. Na ausência de monografia em compêndio oficial, deve-se utilizar método analítico validado pelo Centro de Equivalência Farmacêutica ou pelo Patrocinador do Estudo. Nos casos em que a metodologia for transferida pelo Patrocinador, a validação parcial deve ser realizada pelo Centro de Equivalência Farmacêutica, previamente ao Estudo de Equivalência Farmacêutica e ao Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo.

§1º No caso de ausência de monografia em compêndio oficial, o Estudo de Equivalência Farmacêutica deve ser complementado com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira. Os medicamentos teste e referência devem cumprir com as mesmas especificações e os resultados dos ensaios não informativos do medicamento teste devem ser comparativos aos do medicamento referência.

§2º A validação parcial deve seguir os parâmetros dispostos no anexo I dessa Resolução.

Art. 14. Na ausência de método de dissolução descrito em compêndio oficial, é de responsabilidade do Patrocinador o relatório de desenvolvimento de dissolução que deverá ser realizado conforme preconizado em guias nacionais e internacionais e conter no mínimo as seguintes informações:

I - demonstração de que o método de dissolução é discriminativo;

II - avaliação da solubilidade do fármaco na faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8);

III - ocorrência ou não de polimorfismo para o fármaco em estudo, baseado em literatura científica ou ensaios devidamente comprovados;

IV - demonstração de que o aparato e rotação escolhidos são os mais adequados ao medicamento em estudo;

V - demonstração de que os filtros utilizados no procedimento de coleta de amostras são os mais adequados ao fármaco em estudo;

VI - no caso de utilização de âncoras, comprovação da necessidade de uso;

VII - demonstração de que o meio de dissolução é o mais adequado ao fármaco em estudo;

VIII - justificativa técnica para o uso de tensoativos, bem como para a quantidade empregada, devendo-se evitar o uso de tais substâncias;

IX - justificativa para escolha do valor de Q (valor mínimo de dissolução aceito no tempo estabelecido);

X - descrição da aplicação de método de deaeração utilizado e/ou outros parâmetros aplicáveis.

Parágrafo único. O pH do meio de dissolução deverá contemplar a faixa fisiológica (1,2 a 6,8).

Art. 15. Não será aceito Estudo de Equivalência Farmacêutica em que se utilizem métodos e especificações de monografias de diversos compêndios oficiais para um mesmo estudo.

Subseção II

Das Amostras para a Realização do Estudo de Equivalência Farmacêutica

Art. 16. O número de amostras a serem adquiridas pelo Centro deve possibilitar estudo completo de equivalência farmacêutica e um reteste.

§1º O prazo mínimo para a retenção dos lotes deve ser correspondente ao prazo de validade do produto mais um ano, tendo como parâmetro o medicamento cujo prazo de validade expire por último.

§2º Para as formas farmacêuticas aplicáveis, faz-se obrigatória a realização dos ensaios de esterilidade e pirogênio no Estudo de Equivalência Farmacêutica, tanto para o medicamento teste como para o medicamento referência. As amostras de retenção referentes aos ensaios de esterilidade e pirogênio são dispensadas para ambos os medicamentos.

Subseção III

Das Substâncias Químicas de Referência para Realização do Estudo de Equivalência Farmacêutica

Art. 17. Deve-se utilizar Substância Química de Referência (SQR) oficializada pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência dessa, por outros compêndios oficiais.

Art. 18. No caso da inexistência da SQR, será admitido o uso de Substância Química de Trabalho (SQT), desde que a identidade, teor e perfil quantitativo e qualitativo de impurezas sejam devidamente determinados.

§1º É de responsabilidade do patrocinador ou do Centro de Equivalência Farmacêutica garantir a confiabilidade dos dados da SQT, por meio de uma análise crítica do certificado analítico da SQT, que deverá conter todos os dados brutos, registros, métodos utilizados e análise estatística, quando aplicável.

§2º Cuidados de conservação e armazenamento da SQT deverão ser relatados no rótulo e nos relatórios de análise.

§3º O prazo de validade da SQT deverá respeitar o prazo de validade da matéria-prima do fabricante. Não serão permitidas revalidações desse prazo pelo patrocinador/Centro de Equivalência Farmacêutica.

Subseção IV

Do Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica

Art. 19. O Estudo de Equivalência Farmacêutica deve ser encaminhado à ANVISA na forma de Relatório, conforme modelo disponível no sítio eletrônico da ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>).

Art. 20. O Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica deve obedecer aos seguintes requisitos:

I - conter dados que permitam avaliar todos os resultados obtidos em cada um dos ensaios de forma inequívoca e que permita sua rastreabilidade;

II - os resultados dos ensaios, nos quais houver especificações quantificáveis, deverão ser descritos como grandezas numéricas em unidades preconizadas pelos compêndios oficiais ou, na ausência desses, pelo Sistema Internacional de Medidas;

III - para os ensaios de identificação do fármaco na formulação, admite-se a descrição dos resultados como “conforme”, “de acordo” ou “positivo”;

IV - nos ensaios de dissolução, peso médio e uniformidade de doses unitárias devem ser informados não só a média, mas os resultados mínimo e máximo alcançados tanto para o medicamento teste quanto para o medicamento referência;

V - nos resultados do ensaio de aspecto deve ser reportada a descrição das características físicas e organolépticas dos medicamentos teste e referência analisados, de forma que permita identificar as amostras;

VI - para metodologias descritas em compêndios oficiais, no campo “Referência Bibliográfica” do Relatório deve ser reportada a referência do compêndio adotado com, no mínimo, o ano, o fascículo, a edição e a página, de forma que permita a sua identificação;

VII - para metodologias não descritas em compêndios oficiais, no campo “Referência Bibliográfica” do Relatório deve ser reportado o código de identificação da metodologia analítica adotada, bem como o de sua validação e/ou validação parcial.

Parágrafo único. Para os ensaios não mencionados no inciso III deste artigo, não serão aceitos resultados descritos como “conforme”, “de acordo”, “passa o teste” e outros.

CAPÍTULO III

DO ESTUDO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO

Seção I

Das Considerações Gerais do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo

Art. 21. O Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo deve ser realizado:

I - por Centro de Equivalência Farmacêutica devidamente credenciado pela ANVISA para essa finalidade, previamente ao Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência;

II - utilizando-se o mesmo método de dissolução empregado no Estudo de Equivalência Farmacêutica;

III - utilizando-se os mesmos lotes dos medicamentos teste e referência empregados nos Estudos de Equivalência Farmacêutica e, quando aplicável, de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência;

IV - entre medicamento teste e medicamento referência comercializado/distribuído no País em suas embalagens de apresentação comercial; e

V - com lotes dentro do prazo de validade;

§1º Na ausência de monografia publicada em compêndio oficial, proceder conforme Art. 14 desta Resolução.

§2º No caso de lotes-piloto, esses deverão estar acondicionados, no mínimo, em suas embalagens primárias.

Art. 22. Para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, deve ser realizado ensaio de dissolução apresentando perfil de dissolução comparativo entre o medicamento de teste e o medicamento de referência.

Art. 23. Para formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada deve ser realizado perfil de dissolução em pontos múltiplos utilizando o mesmo meio descrito na farmacopéia . A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

Art. 24. Para formas farmacêuticas sólidas de liberação retardada devem ser realizadas provas de dissolução em HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas de provas da etapa tampão das provas usando o meio farmacopeico. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45,60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

Art. 25. O Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo poderá ser realizado em medicamentos que se apresentem na forma de comprimido revestido/drágea, cujo medicamento referência seja comprimido simples ou vice-versa, desde que o revestimento não controle o mecanismo de liberação do fármaco.

Art. 26. Não se aplica a realização do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo para as seguintes formas farmacêuticas:

I - pós que ao serem reconstituídos tornam-se soluções;

II - semi-sólidos, excetuando-se supositórios;

III - formas farmacêuticas administradas como sprays ou aerossóis;

IV - gases; e

V - líquidos, exceto suspensões.

§ 1º Quando houver metodologia de dissolução descrita em compêndio oficial, guias específicos ou recomendações da ANVISA para as formas farmacêuticas citadas, deverá ser realizado o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo ou ensaio complementar a critério da ANVISA.

§ 2º Para as formas farmacêuticas não citadas, deverá ser realizado o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo.

Seção II

Do Relatório do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo

Art. 27. O Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo deverá ser encaminhado à ANVISA na forma de Relatório, conforme modelo disponível no sítio eletrônico da ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>).

Seção III

Da Comparação de Perfis de Dissolução

Art. 28. A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois medicamentos antes de submetê-los a: Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, isenção de menores dosagens desses estudos e em alterações pós-registro. Nesta comparação avalia-se a curva como um todo empregando o Método Modelo Independente Simples.

I - Um Método Modelo Independente Simples é aquele que emprega um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2).

II - O fator F1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis:

$$F1 = \left\{ \frac{\left[\sum_{t=1}^n |Rt - Tt| \right]}{\left| \sum_{t=1}^n Rt \right|} \right\} \times 100$$

III - O fator F2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

onde: n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F1 e F2; Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento referência ou com a formulação original (antes da alteração); Tt = valor de porcentagem dissolvida do medicamento teste ou da formulação alterada, no tempo t.

Parágrafo único. Somente deverão ser calculados F1 e F2 quando as condições do ensaio de dissolução forem exatamente as mesmas empregadas na avaliação dos medicamentos teste e referência, devendo, inclusive, apresentar os mesmos pontos de coleta.

Subseção I

Do Procedimento para Comparação de Perfis de Dissolução

Art. 29. A comparação de perfis de dissolução deve seguir os seguintes procedimentos:

I - empregar doze unidades de cada um dos medicamentos – teste e referência – para determinar o perfil de dissolução entre eles; e

II - calcular os fatores F1 e F2 utilizando as equações apresentadas nos incisos II e III do Art. 28;

Art. 30. Para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, os seguintes critérios devem ser atendidos:

I - o valor de F1 deve estar entre 0 a 15; e

II - o valor de F2 deve estar entre 50 a 100.

Art. 31. Deve-se também considerar:

I - número de pontos de coleta – no mínimo cinco pontos – deve ser representativo do processo de dissolução até que se obtenha platô na curva;

II - incluir apenas um ponto da curva acima de 85,0% de dissolução para ambos os produtos, para fins de cálculo de F1 e F2;

III - para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não devem exceder 20,0%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10,0%;

IV - nos casos em que o fármaco apresenta alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, apresentando valor médio igual ou superior a 85,0% de fármaco dissolvido em até 15 minutos, os fatores F1 e F2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los. Nesses casos deve se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar o gráfico da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15 e 20 ou 30 minutos.

CAPÍTULO IV

DA SUBMISSÃO DOS ESTUDOS

Art. 32. O Centro de Equivalência Farmacêutica deverá encaminhar à ANVISA:

I - O Relatório do Estudo de Equivalência Farmacêutica, conforme modelo disponível no sítio eletrônico da ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>), juntamente com os seguintes documentos:

a) para todas as formas farmacêuticas, os dados brutos gerados no ensaio de doseamento;

b) para as formas farmacêuticas aplicáveis, o Relatório de Perfil de Dissolução Comparativo;

c) o certificado analítico, com o respectivo número de lote, das SQR e/ou SQT utilizadas;

d) em caso de utilização de metodologia não farmacopéica, a descrição detalhada da(s) metodologia(s) utilizada(s) nos ensaios de doseamento e, para as formas farmacêuticas aplicáveis, a descrição detalhada da(s) metodologia(s) utilizada(s) no ensaio de dissolução, bem como a respectiva validação e/ou validação parcial dessa(s) metodologia(s).

II - o Relatório do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo, conforme modelo disponível no sítio eletrônico da ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>).

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 33. Devem estar à disposição da ANVISA e do patrocinador os Protocolo de Estudo de Equivalência Farmacêutica e/ou de Perfil de Dissolução Comparativo, e os históricos individuais das análises realizadas nesses estudos contendo todos os dados brutos da avaliação de cada ensaio com os medicamentos teste e referência, assim como dados estatísticos.

Art. 34. Documentação e ensaios adicionais poderão ser solicitados a qualquer momento pela ANVISA para complementação dos resultados dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e/ou de Perfil de Dissolução Comparativo.

Art. 35. Os Centros que executam os Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo devem observar as normas e regulamentos técnicos em vigor.

Art. 36. Esta Resolução entra em vigor após 60 dias de sua publicação oficial.

Art. 37. Fica revogada a Resolução-RE nº. 310, de 1º de setembro de 2004.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO I

Requisitos para a Validação Parcial de Métodos Analíticos para fins de Equivalência Farmacêutica

1. Os ensaios submetidos à validação parcial são classificados em quatro categorias segundo sua finalidade, conforme Tabela 1.

Tabela 1: classificação das categorias, segundo a finalidade dos ensaios:

Categoria	Ensaio
I	Ensaio cuja finalidade é o doseamento do(s) ativo(s) do(s) medicamento(s) em estudo. Estão incluídos nessa categoria: doseamento (teor) e uniformidade de doses unitárias.
II	Ensaio para quantificação de substâncias químicas presentes em menor quantidade nos medicamentos testados. Estão incluídos nessa categoria: quantificação de impurezas e substâncias relacionadas.
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, perfil de dissolução, liberação do ativo).
IV	Ensaio de identificação do fármaco em uma formulação, não sendo necessária sua quantificação.

2. Para cada categoria de ensaio, a respectiva metodologia será considerada validada parcialmente, desde que avaliados o conjunto de parâmetros relacionados na Tabela 2.

Tabela 2: parâmetros necessários para a validação parcial do método analítico, segundo a categoria do ensaio:

Parâmetro	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativo ou Semi-Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade	Sim*	Não	Não	Não	Sim*
Linearidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Intervalo	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Precisão	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Repetibilidade	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Intermediária	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Limite de detecção	Não	Não	Sim	Não	Não
Limite de quantificação	Não	Sim	Não	Não	Não
Exatidão	Sim	Sim	Não	Sim	Não

* O Centro deverá solicitar o placebo ou adquirir cópia da documentação referente a esse parâmetro realizado pelo patrocinador na validação do método.

3. A metodologia de cada parâmetro da validação parcial deve seguir aquela disposta em guias de validação de métodos analíticos em vigor.