

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

**Implantação do Centro de Equivalência
Farmacêutica da Unidade de Farmacologia Clínica
da Universidade Federal do Ceará**

FRANCISCO ARNALDO VIANA LIMA

FORTALEZA

2006

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**Implantação do Centro de Equivalência Farmacêutica
da Unidade de Farmacologia Clínica da
Universidade Federal do Ceará**

FRANCISCO ARNALDO VIANA LIMA

Dissertação submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2006

FRANCISCO ARNALDO VIANA LIMA

**Implantação do Centro de Equivalência Farmacêutica
da Unidade de Farmacologia Clínica da
Universidade Federal do Ceará**

Dissertação aprovada em 14 de dezembro de 2006.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Orientadora
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Geanne Matos de Andrade Cunha
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão
Universidade Federal do Ceará

DEDICATÓRIA

A meu pai, seu tanino e seu mel (in memoriam).

À minha mãe, meu norte, vem dela, pois minha mãe é minha voz.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes por ter me recebido na Unidade de Farmacologia Clínica, pela oportunidade de conhecer e aprender parte do mundo da Farmacologia Clínica, além de seu apoio e compreensão em todas as horas;

À Geanne Matos e sua íris cor de mel, que sempre me olhou como um semelhante, sempre a disposição em me ajudar, pela enorme contribuição na fase de correção desta dissertação.

Ao Dr. Manoel Odorico de Moraes, por ter me “achado” e trazido para trabalhar em seu laboratório, quando eu era ainda um simples estudante de química.

À Dra. Gisela Camarão pela participação na banca examinadora e presteza na avaliação deste trabalho.

Ao Dr. Frota Bezerra por sua presença, convívio, seu senso de humor e paz de espírito;

Aos colegas da Unidade de Farmacologia, André, Pacífica, Adriano, Malu, Thaise, Dower pelo apoio e pela convivência;

À “negrada”, D. Bia, Evanir, Raimundo, Maira Tereza, Jalber, Sr. Dantas, Sr Francisco, Carlos, Silvia e Paulo pela companhia na hora do almoço e por sempre se prontificarem a ajudar;

Às F's Fábria Lima e Flávia Aguiar, pelos ouvidos, pelos olhos, pelo estômago, pelas horas fáceis e pelas difíceis, por sempre estarem ao meu lado;

Aos demais funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, por fornecerem sempre boas condições de estudo e trabalho;

À FINEP, FUNCAP, CNPq, CAPES e Instituto Claude Bernard (InCB), pelo incentivo no desenvolvimento da pesquisa nacional.

ΕΠΪΓΡΑΦΕ

“A cada dia que vivo, mais me convenço de que o desperdício da vida está no amor que não damos, nas forças que não usamos, na prudência egoísta que nada arrisca, e que, esquivando-se do sofrimento, perdemos também nossa felicidade.”

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

RESUMO

IMPLANTAÇÃO DO CENTRO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DA UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA - UFC. Francisco Arnaldo Viana Lima. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica. 2006.

A consolidação do mercado de medicamentos genéricos no Brasil representa importante estratégia governamental, uma vez que significará maior acesso da população aos medicamentos. A Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, estabeleceu as bases legais para a instituição do medicamento genérico no País. Os laboratórios de equivalência farmacêutica fazem a verificação entre dois medicamentos que contém a mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, se são equivalentes *in vitro*. Os Centros de Equivalência Farmacêutica devem ser habilitados pela ANVISA, isto é, devem ser inspecionados pela Gerência-Geral de Laboratório de Saúde Pública (GGLAS), passando a fazer parte da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) e a partir de então, autorizados para a realização dos estudos de equivalência farmacêutica. Neste contexto foi implantado o Laboratório de Equivalência Farmacêutica da Unidade de Farmacologia Clínica seguindo a seguinte metodologia: adequação da infra-estrutura física do laboratório; qualificação e calibração de aparelhos/equipamentos; validação de Métodos Analíticos; preparação dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP) e implantação do Sistema da Qualidade (SQ); realização de um ensaio piloto de Equivalência Farmacêutica. Um estudo piloto de equivalência farmacêutica foi realizado e utilizou-se para isso o medicamento Oxcarbazepina onde foram analisados os seguintes parâmetros: Dureza, Desintegração, Identificação, Dissolução e Perfil de dissolução obtendo resultados favoráveis em todos os testes. Conclui-se então serem equivalentes farmacêuticos os medicamentos teste e referência analisados demonstrando que o laboratório encontra-se apto para realizar as análises a que se destina. No dia 22/06/2004 foi então habilitado pela ANVISA recebendo o número EQFAR 047.

Palavras-chave: Equivalência Farmacêutica, Genéricos, Unidade de Farmacologia Clínica-UFC

ABSTRACT

ABSTRACT

IMPLANTATION OF THE PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE CENTER OF THE CLINICAL PHARMACOLOGY UNIT OF UFC. Francisco Arnaldo Viana Lima. Supervisor: Phd Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation presented for the degree of Master in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology. Faculty of Medicine. Federal University of Ceará, 2006.

The consolidation of the generic medicine market in Brazil represents important governmental strategy, a time that will mean greater access of the population to medicines. The Law nº 9,787, of 10 of February of 1999, it established the legal bases for the institution of the generic medicine in the Country. The laboratories equivalence pharmaceutical make the verification between two medicines that the same therapeutically active molecule contains, in the same amount and pharmaceutical form, being able or not to contain identical excipient, if vitro is equivalents in. The Centers of Equivalence Pharmaceutical must be qualified visor ANVISA, that is, they are evaluated by General Office of Laboratories of Public Health (GGLAS), second determined parameters, starting to be part of Brazilian Net of Analytical Laboratories in health (REBLAS) and being, from now on, authorized for the accomplishment of the studies equivalence pharmaceutical. (In this context it is that the following methodology was implemented the Pharmaceutical equivalence Laboratory of the UNIFAC having followed: Physical infrastructure and adequacy of the laboratory; Qualification and calibration of devices equipment; Validation of Analytical Methods; Preparation of Operational Procedures Standard (POP) and Implantation of the System of Quality (SQ); Accomplishment of a Pharmaceutical assay equivalence Pilot; Having been approved qualified for the ANVISA in day 22/06/2004. For the study pilot the Oxcarbazepine medicine was used for the pharmaceutical equivalence pilot and had been analyzed the following parameters: Hardness, Disintegration, Identification, Dissolution and Profile of dissolution getting resulted favorable in all the tests. It is concluded then to be pharmaceutical equivalents the analyzed medicines has tested and reference demonstrating that the laboratory meets apt to carry through the analyses the one that if destines.

Keywords: Pharmaceutical equivalence, Generic medicines, Clinical Pharmacology Unit

SUMÁRIO

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	
AGRADECIMENTOS	
RESUMO	
<i>ABSTRACT</i>	
SUMÁRIO	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
I -INTRODUÇÃO	26
1. MEDICAMENTOS GENÉRICOS	26
1.1 HISTÓRICO	26
2. A UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA - UNIFAC	31
2.1 ORGANOGRAMA	32
3. A IMPORTÂNCIA DA BIOEQUIVALÊNCIA E DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	33
4. A IMPORTÂNCIA DAS UNIDADES DE FARMACOLOGIA CLÍNICA	34
5. A IMPORTÂNCIA DOS LABORATÓRIOS DE EQUIVALÊNCIA	35
6.LEGISLAÇÃO	37
6.1 NBR ISO/IEC 17025 (ABNT-2001)	37
6.2 REBLAS	37
7. CRITÉRIOS PARA OS ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	39
8. RESOLUÇÃO DIRETIVA COLEGIADA (RDC/ANVISA Nº 135 DE 29 DE MAIO DE 2003)	40
8.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	40
8.2 EXIGÊNCIA DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	41
9. RESOLUÇÃO DIRETIVA COLEGIADA (RDC/ANVISA Nº 133 DE 29 DE MAIO DE 2003)	42
9.1 PARÂMETROS PARA O ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	42
10. RESOLUÇÃO DIRETIVA COLEGIADA (RDC/ANVISA Nº 79 DE 11 DE ABRIL DE 2003)	43
II OBJETIVO	45
1.OBJETIVO GERAL	45

2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
III-METODOLOGIA	47
7 1. CRITÉRIOS PARA A HABILITAÇÃO	47
8 2. DIAGNÓSTICO DA SITUAÇÃO	48
9 3. SOLICITAÇÃO DE HABILITAÇÃO	48
IV- INFRA-ESTRUTURA FÍSICA	51
1. INSTALAÇÕES	51
2. LOCALIZAÇÃO	51
3. O ESPAÇO FÍSICO DO LABORATÓRIO	52
4. ÁREA MÍNIMA-PLANTA FÍSICA	53
5. ÁREA DE CIRCULAÇÃO, PASSAGENS E PORTAS	54
6. EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO COLETIVA E SAIDAS DE EMERGÊNCIA	54
7. INSTALAÇÕES ELÉTRICAS	55
7.1 ILUMINAÇÃO	55
7.2 AR-CONDICIONADO E EXAUSTÃO	55
8. REDE DE ÁGUA	56
9. PISO	56
10. PAREDES	57
11.TETO	59
12.BANCADAS	60
V-SISTEMA DA QUALIDADE	63
1. NÚCLEO DA GARANTIA DA QUALIDADE	64
2. MANUAL DA QUALIDADE	65
3. HIERARQUIA DA DOCUMENTAÇÃO	66
4. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO	66
4.1 INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS À CAPA DO POP	68
4.2 INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS ÀS DEMAIS SEÇÕES DO POP	68
4.3 SEÇÕES OBRIGATÓRIAS AOS POP DE EQUIPAMENTOS	69
4.4 PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO-RESULTADOS	69
5. RECURSOS HUMANOS E QUALIFICAÇÃO DOS ANALISTAS GERENTE TÉCNICO (FARMACÊUTICO)	70
	71
VI- EQUIPAMENTOS	75
1. DURÔMETRO	77
2.APARELHO DE FRIABILIDADE	78

3. DESINTEGRADOR DE COMPRIMIDOS	79
4. BALANÇA DE PRECISÃO ANALÍTICA	80
5. CAPELA DE SEGURANÇA QUÍMICA	81
6. CENTRÍFUGA	81
7. PHMETRO E CONDUTIVIMETRO	82
8. CROMATOGRÁFO-HPLC	82
9. CRONÔMETRO	83
10. SISTEMA DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA	83
11. DISSOLUTOR DE COMPRIMIDOS	84
12. ESPECTROFOTOMETRO	85
13. VIDRARIAS VOLUMÉTRICAS (CLASSE A)	86
14. PICNÔMETRO	87
15. REAGENTES E SOLVENTES	88
VII- ESTUDO PILOTO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	90
1. PROTOCOLO DO ESTUDO	90
2. TÍTULO DO ESTUDO	90
3. MEDICAMENTO UTILIZADO	90
4. QUÍMICA	91
5. FORMA FARMACÊUTICA	92
6. FARMACOCINÉTICA	92
7. INDICAÇÕES	92
8. TESTES FARMACOPÉICOS ANALISADOS	92
9. VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA	96
VIII - RESULTADOS	101
1. 1. RESULTADOS	103
ASPECTO-FORMA	103
COR	103
PESO MÉDIO	103
TESTE DE IDENTIFICAÇÃO (HPLC)	104
DETERMINAÇÃO DA DUREZA	105
DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO	106
DISSOLUÇÃO	106
PERFIL DE DISSOLUÇÃO	109
AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO	109
2. CONCLUSÃO DO ENSAIO PILOTO	110

IX-ENSAIO DE PROFICIÊNCIA	113
X-CONSIDERAÇÕES FINAIS	115
XI-CONCLUSÃO	117
XII-CONSULTAS BIBLIOGRAFICAS	118
XIII-ANEXOS	122

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área Sobra a Curva
AUC	Area Under the Curve
BIO	Biológico
BPL	Boas Práticas de Laboratório
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DPR	Desvio Padrão Relativo
EF	Equivalência Farmacêutica
EQFAR	Centros de Equivalência Farmacêutica habilitados pela ANVISA
EQUI	Equipamentos
EPC	Equipamentos de Proteção Coletiva
FDA	Food and Drug Administration
GGLAS	Gerência-Geral da Laboratórios Gerência de Saúde Pública
GMP	Good Manufacturing of products
HPLC	High Performance Liquid Chromatograph
IEC	Internacional Electromechanical Commission
INCQS	Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
ISO	Internacional for Standardization Organization
LACEN	Laboratório Central em Saúde Pública
LC-MS/MS	Liquid Chromatograph/Mass Spectrum/ Mass Spectrum
LNM	Laboratório Nacional de Metrologia
NBR	Norma Brasileira
NGQ	Núcleo da Garantia da Qualidade
MEF	Método em Equivalência Farmacêutica
POP	Procedimento Operacional Padrão
RAH	Relatório de Avaliação para Habilitação
RBC	Rede Brasileira de Calibração
RE	Resolução Específica
REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SQ	Sistema da Qualidade
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica
USA	United States of America
UV/VIS	Ultra Violeta/Visível

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Centros de Equivalência Farmacêutica efetivamente habilitados pela REBLAS, até janeiro de 2006, por Unidade Federada (UF)	38
Tabela 2	Equipamentos, marcas e número de série	76
Tabela 3	Descrição dos medicamentos utilizados	101
Tabela 4	Equipamentos utilizados no estudo piloto	102
Tabela 5	Vidrarias utilizadas no estudo piloto	102
Tabela 6	Código das vidrarias utilizadas no estudo piloto	102
Tabela 7	Reagentes e padrões utilizados no estudo piloto	102
Tabela 8	Resultado do Peso médio	103
Tabela 9	Resultado do teste de identificação	104
Tabela 10	Resultado do teste de dureza	106
Tabela 11	Resultado da dissolução do medicamento teste	107
Tabela 12	Resultado da dissolução do medicamento referência	107
Tabela 13	Resultado do perfil de dissolução do medicamento teste	107
Tabela 14	Resultado do perfil de dissolução do medicamento referência	108
Tabela 15	Quadro comparativo entre os resultados de Equivalência Farmacêutica feita no EQFAR 47 e EQFAR 01	111

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Organograma da UNIFAC	32
Figura 2	Mapa mostrando as vias de acesso da UNIFAC	52
Figura 3	Foto do prédio da UNIFAC- entrada principal	53
Figura 4	Planta baixa do Laboratório	54
Figura 5	Piso do Laboratório de Equivalência Farmacêutica	56
Figura 6	Detalhe do piso do Laboratório de Equivalência Farmacêutica	57
Figura 7	Detalhe da parede do Laboratório de Equivalência Farmacêutica	58
Figura 8	Detalhe da parede com vidro lateral	59
Figura 9	Teto do Laboratório de Equivalência Farmacêutica	60
Figura 10	Bancada central	61
Figura 11	Bancada lateral	61
Figura 12	Hierarquia da documentação do sistema da qualidade	66
Figura 13	Durômetro digital	78
Figura 14	Friabilômetro	78
Figura 15	Desintegrador de comprimidos	80
Figura 16	Balança analítica	80
Figura 17	Capela de segurança química	81
Figura 18	Centrifugas	81
Figura 19	Phmetro e condutivímetro	81
Figura 20	HPLC- cromatografia líquida	83
Figura 21	Aparelho de purificação de água-Milli-Q	84
Figura 22	Dissolutor de comprimidos	85
Figura 23	Espectrofotômetro	86
Figura 24	Vidrarias	87
Figura 25	Picnômetro	87
Figura 26	Medicamentos utilizados no estudo piloto	101
Figura 27	Cromatograma de Identificação do medicamento Referência	104
Figura 28	Cromatograma de Identificação do medicamento Teste	105
Figura 29	Cromatograma de Identificação do medicamento Padrão	105
Figura 30	Gráfico do perfil de dissolução	109

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

1.MEDICAMENTOS GENÉRICOS

1.1 Histórico

A indústria de medicamentos genéricos tem sua origem marcada na década de 60, quando a iniciativa do governo dos Estados Unidos em aprovar a segurança e eficácia de medicamentos produzidos até 1962, abriu as portas para o amplo desenvolvimento desse tipo de produto. Nessa época, foi constatado que diferentes formulações de importantes agentes terapêuticos, quando administradas oralmente, variavam significativamente quanto à biodisponibilidade, isto é, embora contivessem a mesma quantidade de fármaco, não eram equivalentes terapêuticos (BRAGA, 2000).

Em 1962, o *National Research Council of the National Academy of Sciences* foi instruído a avaliar todos os medicamentos aprovados para uso até essa data, o que consistiu na pesquisa de mais de 3.000 produtos. O resultado desse estudo gerou uma lista classificando-os em: (a) efetivos para todas as indicações preconizadas, (b) provavelmente ou possivelmente efetivos para as indicações preconizadas e (c) inefetivos para as indicações preconizadas.

Tal informação possibilitou que fabricantes de genéricos obtivessem permissão para produzir medicamentos classificados como eficazes (até 1962), sem a necessidade da realização de estudos *in vivo*. Apesar desse fato, mais de uma década se passou até que se concebesssem condições ideais para o estabelecimento da indústria de medicamentos genéricos.

A aprovação do *Drug Price Competition and Patent Restoration Act*, em 1984, marcou o início da indústria farmacêutica genérica moderna. Esta Lei permitia mecanismos simplificados de registro para versões genéricas de todos os medicamentos aprovados após 1962, desde que apresentassem informações sobre sua bioequivalência e processo produtivo, além de outras exigências, comprovando ser equivalente ao produto original.

Para assegurar o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade, pelo menor custo possível, foram traçadas algumas diretrizes no

Brasil. Dentre elas, destaca-se a “Promoção do uso racional de medicamentos”, com enfoque na importância da adoção de medicamentos genéricos no Brasil, o que envolve produção, comercialização, prescrição e uso.

Por esse motivo, a consolidação do mercado de medicamentos genéricos no Brasil representa importante estratégia governamental, uma vez que significará maior e melhor acesso da população aos medicamentos. Isso é possível porque o medicamento genérico, é expressivamente mais barato (em média, 40%) que o medicamento referência. A grande diferença de preço deve-se, principalmente, a dois motivos: o genérico é cópia do medicamento inovador (referência), logo, não há investimento em Pesquisa & Desenvolvimento; da mesma forma, não há investimento em propaganda de marca individual, pois o genérico é comercializado com o nome do sal (DCB/DCI).

Os medicamentos similares surgiram no Brasil, quando, em 1971, o país decidiu não reconhecer patentes para medicamentos. O mercado para a produção de cópias de remédios patenteados em outros países foi aberto para os laboratórios nacionais. Essa situação perdurou até 1976, quando a Lei nº 6.360/76 os colocou sob controle da Vigilância Sanitária.

Desde 1976, as indústrias farmacêuticas foram autorizadas a registrar produtos similares ao medicamento inovador ou original. Vale lembrar que medicamento similar é aquele que contém os mesmos princípios ativos, as mesmas concentrações, as mesmas formas farmacêuticas, a mesma via de administração, a mesma indicação terapêutica, a mesma posologia, podendo diferir somente em características de tamanho, forma, prazo de validade, embalagem, rotulagem e excipientes.

No Brasil, a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, (Lei dos Genéricos) (BRASIL. Lei, 1999 b) estabeleceu as bases legais para a instituição do medicamento genérico no País. Esse regulamento dispõe, ainda, sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e sobre os ensaios a que devem submeter-se os medicamentos genéricos para fins de registro.

Essa política foi resultado de um movimento iniciado em 1960, época em que foi constatado que diferentes formulações de importantes agentes terapêuticos, quando administradas oralmente, variavam significativamente quanto à biodisponibilidade, isto é, embora contivessem a mesma quantidade de fármaco, não eram equivalentes terapêuticos (BRAGA, 2000). Em 1980, o Food and Drug Administration documentou que os problemas de biodisponibilidade de produtos de diferentes fabricantes estavam associados à incompleta dissolução dos comprimidos (ESTADOS UNIDOS, 1997).

Com o aparecimento, em 1984, nos Estados Unidos, de fármacos sob forma genérica, ficou evidenciada a necessidade de uma legislação que garantisse a mesma qualidade entre os produtos originais e os seus genéricos, com a finalidade de proteger os consumidores (ENGELKE, 1998). O critério adotado, então, foi a comprovação dessa equivalência por meio de estudos de equivalência farmacêutica, de biodisponibilidade e de bioequivalência.

Em 1990, a Organização Mundial da Saúde adotou recomendação segundo a qual a autorização e a comercialização um produto genérico só deverá ser permitida após a comprovação documentada da sua segurança, eficácia e qualidade, tomando como referência o produto inovador (ENGELKE, 1998).

No Brasil, a Lei no 9.787, de 1999, e a Resolução ANVISA no 84, de 19 de março de 2002 determinam que um medicamento para ser registrado e comercializado no País como genérico, deve cumprir, individualmente, com as especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação.

Os medicamentos similares, entretanto, nunca foram obrigados a comprovar equivalência farmacêutica com o inovador. Hoje há no mercado dois tipos de similares: os similares com marca, que têm um nome de fantasia e os similares sem marca, que desde 4 de outubro de 2001 não podem utilizar mais a nomenclatura genérica, passando a ser identificados pelo nome de marca/fantasia. Em 1983, tornou-se obrigatória a impressão, além da marca comercial (nome de fantasia ou marca registrada), também do nome genérico

da substância ativa nas embalagens dos medicamentos, conforme determinado na Denominação Comum Brasileira (DCB).

Para construir e orientar uma política de genéricos, a Organização Mundial da Saúde propõe em seu Glossário de Termos Especializados para Avaliação de Medicamentos (1990) que um genérico só deve ser autorizado para comercialização quando a sua segurança, eficácia e qualidade tenham sido estabelecidas e documentadas, usando como referência o produto inovador. Isto visando alcançar maior racionalidade na utilização de medicamentos, estimulando a concorrência.

Em 1991, começou a tramitar na Câmara dos Deputados, em Brasília, o Projeto de Lei nº 2002 que visava abolir as marcas comerciais das embalagens de medicamentos. Tal projeto deu origem ao Decreto 793, de 05 de abril de 1993, que determinava o uso da denominação genérica do fármaco (nome genérico) nas embalagens, em tamanho três vezes maior que o da marca do medicamento. As diretrizes desse decreto não foram implantadas integralmente por problemas técnicos e por falta de vontade política.

Com a sanção, em 1996, da Lei de Patentes, voltou-se à situação anterior a 1971: medicamentos patenteados no exterior e cuja patente ainda não havia vencido não podem ser copiados, devendo esperar o prazo de vencimento da patente, que é de 20 anos. Em 1999, com a Lei 9.787, conhecida como Lei dos Genéricos (iniciativa do deputado federal Eduardo Jorge - PT/SP), foi instituída a Política de Medicamentos Genéricos, traçando diretrizes, normas e critérios para sua implantação, revogando o Decreto 793/93. A política de Genéricos no Brasil é traçada pelo documento Diretrizes para um Política de Medicamentos Genéricos (Brasília, 14/04/1998).

Com o Decreto 3.675, de 28 de novembro de 2000, foram definidos critérios para concessão de registro especial (com prazo de validade de um ano) para medicamentos genéricos importados e que tenham registro concedido pelas seguintes autoridades sanitárias: Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América; Saúde Canadá - Direção de Produtos Farmacêuticos do Canadá e Agência Europeia de

Avaliação de Produtos Medicinais da Comunidade Européia, objetivando incrementar a política de medicamentos genéricos no país.

Portanto, no Brasil, a primeira iniciativa legal, no sentido de se estabelecer medicamentos genéricos no País, foi o Decreto 793/93, de 05/04/93, cujas diretrizes não foram integralmente implantadas devido, inclusive, à uma série de aspectos técnicos.

Nesse sentido, a Lei 9.787/99 e a Resolução 391/99, instituem uma nova realidade para a implementação de uma política de genéricos no Brasil, agora em concordância técnica e conceitual com normas internacionais adotadas por Países da Comunidade Européia, Estados Unidos e Canadá, além da Organização Mundial da Saúde.

A garantia da qualidade dos medicamentos genéricos no Brasil é assegurada pela exigência da realização dos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência que garantem a intercambialidade entre o genérico e o referencial; conseqüentemente, asseguram a mesma eficácia terapêutica. Tanto assim que a Organização Mundial de Saúde propõe que a comercialização de um produto genérico só deve ser autorizada quando sua segurança, eficácia e qualidade tenham sido estabelecidas e documentadas, devendo ser usado como referência o produto inovador.

Nesse contexto foram criados no Brasil vários Centros de Bioequivalência dentre eles se destaca a ativa participação da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará que dispõe de infra-estrutura adequada e uma equipe de pesquisadores com sólida formação acadêmica e experiência adquirida ao longo de mais de 10 anos de pesquisa e ensino de pós-graduação na área de Farmacologia Clínica, e que vem contribuindo ativamente, através de testes pré-clínicos, ensaios clínicos e farmacoclinicos, no estudo da eficácia e segurança de medicamentos produzidos por indústrias farmacêuticas nacionais e multinacionais.

2. A UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA-UNIFAC

A Unidade de Farmacologia Clínica é vinculada ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) que oferece integral apoio a suas atividades e está legalmente constituída através do seu CNPJ Nº 07.272.636/0001-31.

A UNIFAC foi concebida para auxiliar no desenvolvimento de novos medicamentos, para contribuir no controle da qualidade dos medicamentos já comercializados no país e para capacitar pessoal técnico especializado para atuação nessa área. Ao longo dos últimos anos, a UNIFAC adquiriu uma vasta experiência e capacitação no planejamento e execução de ensaios clínicos e fármaco-clínicos envolvendo os itens a ensaios clínicos Fase I, II, III e IV; avaliação da eficácia terapêutica de novos medicamentos; coordenação de estudos multicêntricos; estudos de biodisponibilidade e bioequivalência; estudos de interação medicamentosa; monitoração de fármacos; estudos de toxicologia clínica; elaboração, análise e interpretação de protocolos e relatórios de ensaios clínicos e fármaco-clínicos e, aplicação de métodos bioestatísticos nos ensaios fármaco-clínicos.

A UNIFAC teve o início de suas atividades em 1994, após a sua aprovação em reunião ordinária no Departamento de Fisiologia e Farmacologia e pela Diretoria do HUWC da Faculdade de Medicina da UFC. A sua idealização está baseada na experiência acadêmica de seus coordenadores alguns deles adquirida no curso de pós-graduação em Farmacologia Clínica na Universidade de Oxford (Inglaterra). A sua concepção vem de encontro a uma escassez de conhecimentos e prestação de serviços nesta área em nosso país, bem como a necessidade de um maior rigor no controle de qualidade dos medicamentos aqui comercializados. Atualmente, a UNIFAC ocupa uma área de 850m² constituída por três subunidades, a clínica, a analítica e a de equivalência farmacêutica. todas reunidas dentro de uma mesma estrutura física. A parte clínica dispõe de 2 consultórios, posto de enfermagem e 6 enfermarias, perfazendo um total de 24 leitos destinados, exclusivamente, para pesquisa clínica e ensaios farmacoclinicos. Está equipada com uma unidade de procedimentos especiais para estudos de Fase I, dotada de 3 leitos com monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, cardioversor/desfibrilador,

ventilador artificial, bomba de infusão e toda a medicação necessária para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar. A estrutura administrativa é composta de 2 secretarias, 3 salas para pesquisadores, 1 centro de processamento de dados com computadores de última geração e um auditório com capacidade para 20 pessoas. A Unidade Analítica possui um laboratório para preparação de amostras e anexo, um outro equipado com espectrômetro de massa acoplado a um HPLC (LC-MS/MS) para a quantificação de drogas em matrizes biológicas e um laboratório de equivalência farmacêutica.

Ressalte-se que os primeiros estudos de Biodisponibilidade, assim como, o primeiro estudo de Fase I do Brasil foram realizados na Unidade de Farmacologia Clínica da UFC.

2.1 Organograma

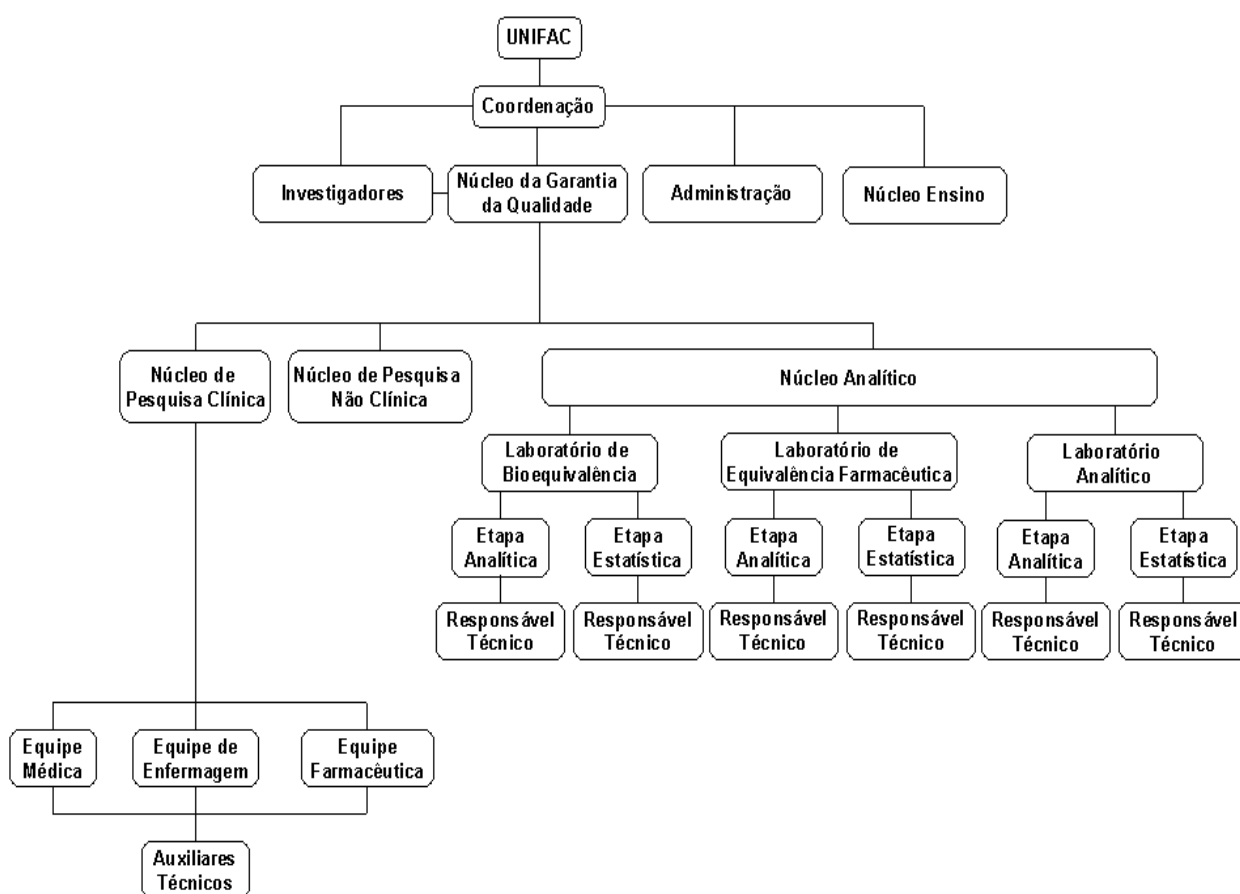


Figura 01-Organograma da UNIFAC

A UNIFAC tem se preocupado também em capacitar pessoal técnico não só para atender as suas necessidades, mas, principalmente, para preencher a lacuna existente na capacitação de pessoal técnico da ANVISA e indústrias farmacêuticas. Assim, criou e mantém funcionando em suas instalações o Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, que vem qualificando e titulando técnicos da ANVISA e outros ligados as indústrias de medicamentos.

A UNIFAC somente começou a funcionar em local próprio a partir de 1998, num espaço físico que representa 1/3 da atual estrutura, mas que foi construída, exclusivamente, com recursos próprios gerados pelas prestações de serviços para a indústria farmacêutica. Esse mínimo de estrutura foi fundamental para mostrar o potencial de trabalho da UNIFAC, através da realização de diversos tipos de ensaios clínicos, com competência e sempre priorizando a qualidade para atingir a excelência. Esse trabalho foi reconhecido de imediato pela ANVISA que de pronto atendeu a solicitação e concedeu auxílio para a segunda fase da ampliação quando passou de 14 para 24 leitos, duplicando assim, a sua capacidade para realizar ensaios de bioequivalência. Com isso, foram gerados mais recursos que foram reinvestidos na construção da terceira parte da UNIFAC que são os laboratórios analítico e de equivalência farmacêutica, que perfazem, juntamente com a parte clínica, administrativa e o centro de processamento de dados estatísticos, uma área de 850m², podendo reunir em um mesmo local, toda a estrutura necessária para os estudos de bioequivalência nas suas três etapas, clínica, analítica e estatística, assim como, os testes de equivalência farmacêutica.

3. IMPORTÂNCIA DA BIOEQUIVALÊNCIA E DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Para que se entenda a real necessidade dos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência antes da liberação dos medicamentos é necessário conhecer os vários fatores responsáveis pela marcante diferença observada na resposta dos pacientes às drogas. Tais diferenças podem ser relacionadas à variabilidade da formulação da droga (variabilidade farmacêutica) ou às diferenças inter-sujeitos (a administração da mesma dose

de uma mesma formulação pode produzir um efeito pequeno ou nulo num paciente, o efeito terapêutico desejado num segundo paciente, e um efeito tóxico num terceiro).

O fator responsável pela diferença inter-sujeitos é a variabilidade farmacocinética entre os mesmos. Este termo refere-se a velocidade e grau de absorção da droga, à sua distribuição entre os vários compartimentos corporais, a sua união às proteínas plasmáticas e a tecidos, e a velocidade de metabolismo e excreção da droga. O resultado desta variabilidade é tal que, a concentração plasmática da droga pode apresentar diferenças significantes entre dois indivíduos, apesar de ambos estarem recebendo a mesma dose. Isso faz com que experimentos dessa natureza tenham que utilizar grupos estatisticamente representativos. O segundo fator é a variabilidade farmacodinâmica entre indivíduos, ou seja, a diferença entre indivíduos em resposta a uma dada concentração de droga no sítio de ação.

4. A IMPORTÂNCIA DAS UNIDADES DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

Com a nova lei que regulamenta a produção de medicamentos na forma de "genéricos", tornou-se requisito fundamental para o registro de tais fármacos a realização de estudos de bioequivalência. A fase clínica desses estudos realizados em seres humanos deve ser conduzida por equipes multidisciplinares coordenadas por profissionais médicos com larga experiência em ensaios clínicos, em unidades de farmacologia clínica e seguindo os padrões internacionais de qualidade.

As unidades de farmacologia clínica podem ser estruturadas inicialmente junto aos setores de clínica médica dos hospitais universitários e ao setores de Farmacologia dos departamentos didáticos. Após a sua criação, essas unidades devem ser credenciadas junto ao Conselho Nacional de Saúde conforme Capítulo XV, Art. 98 da Resolução Nº 01, de 13 de junho de 1988.

5. A IMPORTÂNCIA DOS LABORATÓRIOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Segundo a legislação brasileira, o medicamento genérico deve ser equivalente farmacêutico ao seu respectivo medicamento de referência, ou seja, deve conter o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identificação, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso. A etapa de Equivalência Farmacêutica deve ser realizada em laboratório que apresente infra-estrutura compatível com os ensaios a serem efetuados e que sejam autorizados pela ANVISA-REBLAS. Os laboratórios de equivalência farmacêutica fazem a verificação se dois medicamentos que contém o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, são equivalentes *in vitro* e, portanto, intercambiáveis (BRASIL. ANVISA, 2002).

Os estudos de equivalência farmacêutica – estudos *in vitro* – constituem o processo que, além de avaliar alguns dos diferentes fatores que contribuem para a biodisponibilidade, permite, por si só, demonstrar a intercambialidade entre o medicamento-teste e o medicamento de referência de algumas formas farmacêuticas.

No Brasil, os estudos de equivalência farmacêutica são realizados por uma rede de laboratórios, públicos e privados, cadastrados, habilitados e supervisionados pela ANVISA, denominados Centros de Equivalência Farmacêutica, e fazem parte da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS). Em decorrência da urgência em implantar a política de medicamento genérico no País, esses centros de equivalência farmacêutica foram habilitados sem uma padronização efetiva e muitos deles, antes da publicação da regulamentação. O roteiro de avaliação para habilitação,

elaborado então e tornado oficial pela Resolução ANVISA nº 41, de 28 de abril de 2000, é muito resumido, não detalha e nem explicita os itens principais.

Desde então, cada centro está trabalhando conforme a sua própria interpretação da legislação e da Resolução. A linguagem jurídica das normas e a falta de detalhamento dos procedimentos – que estão dispersos na legislação e nas várias resoluções e normas técnicas – dificultam a implantação de novos centros, limitando o desenvolvimento da capacidade laboratorial da Agência.

Por outro lado, essa situação resultou na ausência de padronização do conjunto de centros e em dificuldades para a ação fiscalizadora da Agência quanto à qualidade dos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência que estão sendo realizados e, conseqüentemente, do medicamento genérico produzido e comercializado no País.

Os centros de equivalência farmacêutica (EQFAR) são orientados para a realização de estudos para a determinação de equivalência farmacêutica entre os produtos candidatos ao registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nas categorias de Medicamento Genérico ou de Medicamento Similar, e os Medicamentos de Referência.

Essas categorias de medicamento atendem a uma regulamentação que, entre outras coisas, exige que os EQFAR sejam habilitados pela ANVISA, isto é, sejam avaliados pela Gerência-Geral de Laboratório de Saúde Pública (GGLAS), segundo determinados parâmetros, passando a fazer parte de Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) e sendo, a partir de então, autorizados para a realização dos estudos de equivalência farmacêutica. Os parâmetros utilizados pela GGLAS seguem as normas técnicas para laboratórios analíticos em saúde e as resoluções da ANVISA, relacionadas às instalações laboratoriais, ao funcionamento desses laboratórios e aos critérios técnicos para a realização dos ensaios que compõem os estudos de equivalência farmacêutica.

6. LEGISLAÇÃO

6.1 NBR ISO/IEC 17025-(ABNT, 2001)

A Norma NBR ISO/IEC 17025 é uma norma da Associação Brasileira de Normas Técnicas, publicada em janeiro de 2001, estabelece os requisitos gerais para competência de Laboratórios de ensaio e calibração. A NBR ISO/IEC 17025 é aplicável a todos os laboratórios, independente do número de pessoas ou da extensão do escopo das atividades de ensaio ou calibração. Quando o laboratório não realiza uma ou mais atividades cobertas por esta norma, tais como amostragem e desenvolvimento de novos métodos, os requisitos referentes a essas seções não são aplicáveis. Os laboratórios podem aplicar a NBR ISO/IEC 17025 no desenvolvimento do seu sistema da qualidade administrativo e técnico que regem as suas operações. Os clientes dos laboratórios, as autoridades regulamentadoras e os organismos de credenciamento podem, também, usá-la na confirmação ou no reconhecimento da competência de laboratórios.

6.2 REBLAS

Prestar serviços laboratoriais relativos a análises prévias, de controle fiscal e de orientação de produtos sujeitos ao regime da Vigilância Sanitária é o principal objetivo da REBLAS - Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde.

A rede é composta de laboratórios oficiais e privados autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mediante habilitação pela Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS/ANVISA), e/ou credenciamento pelo INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial).

Por isso, a REBLAS presta serviços de elevada confiabilidade dos resultados analíticos, atendendo aos princípios fundamentais de gestão da qualidade analítica e Boas Práticas de Laboratório.

As análises prévias para registro de produtos, quando não regidas por legislação específica, e as análises de orientação poderão ser realizadas

por laboratórios pertencentes à REBLAS. Já as análises de controle fiscal, quando regidas pela legislação vigente, devem ser realizadas pelo INCQS e Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN's). Estes devem ter sido instituídos pelos Governos - Federal, Estadual, Municipal e Distrital - ou por entidades especializadas, quando autorizadas pela ANVISA.

Os laboratórios que compõem a REBLAS são avaliados pela GGLAS que habilita e verifica a competência técnica da entidade para realizar estudos e análises aos quais se propõe. O objetivo da habilitação é garantir a boa qualidade dos serviços prestados pelas entidades habilitadas.

O escopo de um laboratório compreende a área de atuação que a habilitação concede ao centro de acordo com a sua capacidade técnica. No caso da UNIFAC como a capacidade técnica não estava preparada para realizar ensaios microbiológicos o escopo abrange somente as etapas de equivalência farmacêutica não estéreis para medicamentos sólidos, semi-sólidos e líquidos. A Habilitação é o reconhecimento formal dos laboratórios de saúde pública pela ANVISA para realização de ensaios de equivalência farmacêutica para fins de registros de medicamentos genéricos.

Tabela 01 – Centros de equivalência farmacêutica efetivamente habilitados pela Reblas, até janeiro de 2006, por unidade federada (UF).

UNIDADE FEDERADA	Nº DE CENTROS
Bahia	1
Ceará	2
Goiás	5
Minas Gerais	2
Paraná	2
Pernambuco	1
Rio de Janeiro	9
Rio Grande do Sul	3
São Paulo	15
Total de centros	40

Fonte: GGLAS / Anvisa, 15/02/06.

A GGLAS/ANVISA habilitará os laboratórios, segundo critérios estabelecidos na ABTN ISO/IEC-17025, BPL, BPLC e a ISO/Guias-43, instrumentos internacionais sobre qualidade de serviços e produtos. O objetivo é estabelecer critérios para a habilitação de laboratórios nacionais (oficiais e privados) e o reconhecimento de laboratórios estrangeiros.

7. CRITÉRIOS PARA OS ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Os estudos de equivalência farmacêutica devem ser realizados em laboratório que apresente infra-estrutura compatível com os ensaios a serem efetuados e deverão ser observadas as seguintes exigências:

a) os refrigeradores para estocagem de amostras devem ter controle de temperatura documentado;

b) todos os equipamentos e materiais volumétricos devem ser calibrados e a documentação referente estar disponível para consulta;

c) o método para a quantificação do fármaco deve ser devidamente validado. Esse item atualmente está sendo regulado pela Resolução Específica N.º 899, de 29 de maio de 2004, que determina a publicação do Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos;

d) os resultados desta etapa deverão servir como balizadores para a continuidade ou não dos demais ensaios necessários para o registro do fármaco;

e) as próprias indústrias produtoras podem ter centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Anvisa. Para essa particularidade da RDC 41 a GGLAS tem uma restrição, os centros dessas empresas só podem realizar estudos dos seus próprios produtos, uma vez que as mesmas não se caracterizam como organizações prestadoras de serviço para terceiros na área de laboratório analíticos em saúde.

8. RESOLUÇÃO DIRETIVA COLEGIADA (RDC) Anvisa nº 135, de 29 de maio de 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d)

A RDC nº 135 aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Por meio dessa Resolução a Anvisa define parâmetros importantes para os estudos de equivalência farmacêutica realizados com a finalidade de registro de um produto na categoria de Medicamento Genérico.

O Art. 3º da RDC nº 135 determina que somente os centros autorizados pela Anvisa poderão realizar testes de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa / bioequivalência, e que as empresas interessadas na execução dos referidos testes deverão providenciar seu cadastramento na Anvisa e cumprir os requisitos legais pertinentes à sua atividade.

8.1. Considerações Gerais

O Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, aprovado pela RDC nº 135, é composto de 6 itens: o Item I trata das definições utilizadas para registro de medicamentos genéricos; o Item II, das medidas antecedentes ao registro; o Item III, das exigências para registro; o Item IV, dos medicamentos que não serão aceitos como genéricos, e o Item V, das medidas pós-registro. Dentre esses itens, o Item III é o que apresenta os principais parâmetros relacionados à equivalência farmacêutica.

Nas exigências para registro (Item III), além da documentação pertinente (sub-itens 1 a 10), são exigidos 6 relatórios das seguintes etapas: da produção (sub-item 11), do controle de qualidade das matérias-primas (sub-item 12), do controle de qualidade do medicamento (sub-item 13), dos estudos de estabilidade (sub-item 14), da equivalência farmacêutica (sub-item 16), e dos testes biofarmacotécnicos (sub-item 17).

No relatório do controle de qualidade das matérias-primas, é exigida a realização de perfil de dissolução comparativo com o medicamento que foi submetido aos estudos de bioequivalência e de equivalência farmacêutica para formas farmacêuticas sólidas (subitem: 12.2.13).

8.2. Exigência do Relatório de Equivalência Farmacêutica

No relatório de equivalência farmacêutica (subitem 16), são feitas as seguintes exigências:

a) deverá ser apresentado relatório técnico com os resultados e a avaliação do estudo de equivalência farmacêutica realizado com o medicamento de referência comercializado no País, conforme disposto no Guia para Realização do Estudo e Elaboração do Relatório de Equivalência Farmacêutica;

b) o medicamento que se apresente na forma de comprimido revestido cujo medicamento de referência seja comprimido simples ou vice versa poderá ser registrado como medicamento genérico desde que o revestimento não apresente função gastro-protetora; os tipos de medicamento isentos de estudo de bioequivalência e os casos em que pode haver substituição desse estudo por teste de equivalência farmacêutica estão definidos no Guia para Isenção e Substituição de Estudos de Bioequivalência;

c) nos casos em que a isenção se baseie na comparação dos perfis de dissolução, esses ensaios deverão ser realizados em laboratórios devidamente autorizados pela Anvisa, utilizando a mesma metodologia analítica empregada na equivalência farmacêutica;

d) em caso de método não farmacopéico, deverão ser estabelecidos os perfis de dissolução comparativos empregando os medicamentos teste e referência sob várias condições, que devem incluir, no mínimo, três meios de dissolução diferentes de acordo com o Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata;

e) o estudo de bioequivalência deverá ser realizado, obrigatoriamente, com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

A RDC nº 135 apresenta, ainda, o Anexo I, “Folha de rosto do processo de registro e pós-registro de medicamentos genéricos”.

9. RESOLUÇÃO DIRETIVA COLEGIADA (RDC) ANVISA Nº 133, DE 29 DE MAIO DE 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... ANVISA, 2003)

A RDC nº 133 dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Por meio dessa Resolução a Anvisa adota parâmetros importantes para os estudos de equivalência farmacêutica realizados com a finalidade de registro de um produto na categoria de Medicamento Similar.

9.1. Parâmetros para os estudos de equivalência farmacêutica:

a) o primeiro desses parâmetros, indicado no Art 3º dessa RDC, determina que somente os centros habilitados pela Reblas / Anvisa podem realizar os testes para comprovar a equivalência farmacêutica exigidos por esse Regulamento.

b) Em seu único anexo – Regulamento Técnico para Medicamento Similar – no Item II, que fala do registro, a RDC 133 reitera a exigência de que os estudos de equivalência farmacêutica sejam realizados por centro habilitados pela Reblas / Anvisa.

c) a RDC 133 adota o mesmo guia de equivalência farmacêutica utilizado para o registro de Medicamento Genérico: Guia para Realização de Estudo e Elaboração do Relatório de Equivalência Farmacêutica. Esse Guia está descrito na Resolução Específica Anvisa nº 310, de 01 de setembro de 2004 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2004).

10. RESOLUÇÃO DIRETIVA COLEGIADA (RDC) Nº 79, DE 11 DE ABRIL DE 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... ANVISA, 2003)

Atualiza a Portaria nº 116-SVS/MS, de 22 de novembro de 1995, que trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no preparo de produtos oficiais, e determina que, na ausência de monografia oficial de matéria-prima, de formas farmacêuticas, de correlatos e de métodos gerais inscritos na Farmacopéia Brasileira, poderá ser adotada uma monografia oficial, da última edição, de um dos seguintes compêndios internacionais: Farmacopéia Alemã; Farmacopéia Americana e seu Formulário Nacional;

Farmacopéia Britânica; Farmacopéia Européia; Farmacopéia Francesa; Farmacopéia Japonesa e Farmacopéia Mexicana.

A RDC nº 79 determina, ainda, que caberá à Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira da Anvisa, apreciar os casos em que ocorram demanda ou litígio em relação a processos de produção, discrepâncias entre métodos analíticos, ou ainda, quando houver na literatura especializada indicação da possibilidade de risco à saúde humana e/ou animal.

OBJETIVOS

II- OBJETIVO

1. Objetivo geral:

Implantar o Centro de Equivalência Farmacêutica da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, com o seguinte escopo: realização de ensaios físicos, químicos e físico-químicos de medicamentos de forma farmacêutica sólida, semi-sólida e líquidas não-estéreis, em conformidade com a legislação sanitária e normas técnicas vigentes.

2. Objetivos específicos:

- Habilitação do Laboratório junto a REBLAS/GGLAS-ANVISA.
- Realização de um Estudo Piloto de Equivalência Farmacêutica.

METODOLOGIA

1.CRITÉRIOS PARA A HABILITAÇÃO

A metodologia para implantação do Laboratório de Equivalência Farmacêutica da Unidade Farmacologia Clínica da UFC seguiu os seguintes documentos de referência:

Critérios para a Habilitação de Laboratórios Analíticos em Saúde Segundo a ISO/IEC 17025-Procedimento GGLAS 02/17025.

Critérios para a Habilitação de Laboratórios Segundo os Princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL) –Procedimento GGLAS02/BPL.

Roteiro de Avaliação de Centros de Equivalência Farmacêutica da REBLAS/ANVISA e habilitação de centros para a realização de estudos de Equivalência Farmacêutica.

Foi seguido os seguintes passos:

- Diagnóstico da situação
- Adequação da infra-estrutura física do laboratório;
- Implantação do Sistema da Qualidade (SQ);
- Qualificação e calibração de aparelhos / equipamentos;
- Validação de Métodos Analíticos;
- Preparação dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP);
- Preparação do Manual da Qualidade (MQ);
- Realização de um ensaio Piloto de Equivalência Farmacêutica;

2. DIAGNÓSTICO DA SITUAÇÃO

Na área destinada aos laboratórios analíticos da UNIFAC, já havia um espaço reservado para o laboratório de equivalência farmacêutica e neste espaço foi feito um diagnóstico de situação baseado nas documentações de referência para a habilitação na REBLAS com a finalidade de elaborar um plano de ação objetivando a adequação do centro de equivalência farmacêutica onde foi avaliado as condições do laboratório no que diz respeito a infra-estrutura física. Vale ressaltar que a legislação é muito abrangente e não existe na literatura nada tão específico com relação a estrutura física de laboratórios deste tipo, área física mínima, paredes, piso, teto, etc.

Após este diagnóstico de situação ter sido feito , partimos para adequação das exigências observadas como por exemplo a impermeabilização do piso e paredes do laboratório, sinalização de segurança etc.

3. SOLICITAÇÃO DE HABILITAÇÃO

Em 30 de janeiro de 2004, foi preenchida o Formulário de Solicitação de Habilitação Form./GGLAS No 07, que se encontra disponível no site da ANVISA (http://www.anvisa.gov.br/reblas/form_solicit_habilit.doc), fazendo ao pedido formal de solicitação de Habilitação do Laboratório junto a REBLAS. Esse Formulário de solicitação foi enviado na mesma data via e-mail e via correio. Junto com o formulário foi enviado uma relação mínima de documentos exigidos para habilitação que forma eles:

- Regimento interno da Universidade Federal do Ceará
- CNPJ da UFC
- Licença de funcionamento da UFC emitida pela Vigilância Sanitária local.
- Organograma da empresa UNIFAC
- Manual da Qualidade
- Lista mestra dos POP
- Planta baixa do Laboratório

Nos dias 18,19 e 20 de fevereiro de 2004, recebemos a visita dos avaliadores da ANVISA: Sérgio Luiz da Silva -Avaliador Líder e Maria do Carmo Gomes Pinheiro- Avaliador técnico especialista. Nessa etapa inicial, os avaliadores da ANVISA fizeram uma avaliação da capacitação técnica do laboratório para a habilitação futura na Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde Pública (REBLAS). Nessa visita foi gerado um Relatório de Avaliação para Habilitação RAH N° 04/2004 (em anexo), onde ficou registrado na seção V deste relatório, as não conformidades e estabelecido um prazo de 90 dias para adequação. As não conformidades citadas foram de diversas ordens, desde adequação da infra-estrutura, como a impermeabilização das paredes e do piso, como também retirada de cortinas, onde acumulariam mais poeiras e resíduos, como também de ordem de documentação , como um cronograma para auditorias internas e de análise crítica pela gerência, etc.

Em meados de abril de 2004 foram enviadas as documentações solicitadas, na RAH para serem analisadas pela GGLAS e no dia 22 de junho do corrente ano o Centro de Equivalência Farmacêutica da UNIAFC foi finalmente habilitado na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde – REBLAS / ANVISA, divulgada na página eletrônica da ANVISA no endereço eletrônico: <http://www.anvisa.gov.br/reblas/bio/eqfar/index.htm>, conforme documentos em anexo.

INFRA-ESTRUTURA FÍSICA

IV- INFRA-ESTRUTURA FÍSICA

1. INSTALAÇÕES

Instalações adequadas contribuem para um resultado de boa qualidade, evitando desta forma, fatores que afetam as BPL e ISO-9002.

Uma análise global funcional do laboratório foi feita, na tentativa de reunir informações quanto ao fluxo de pessoas, amostras, volume de trabalho etc., para planejar melhor as atividades laboratoriais. Na realização da análise funcional, foi ignorado os obstáculos criados por tradições e velhos costumes, enfim, tudo aquilo que cerceasse a criatividade.

O fluxo de trabalho inclui; a freqüência de uso de cada equipamento; a localização dos equipamentos dentro do laboratório; o espaço requerido para preparação das amostras e execução da marcha analítica; a acessibilidade dos instrumentos para manutenção ou reparação; a quantidades de análises de rotina.

2. LOCALIZAÇÃO

O prédio da UNIFAC está localizado dentro da área de saúde o complexo hospitalar do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC, no bairro Rodolfo Teófilo. As principais vias de acesso são a Rua Prof. Costa Mendes e a Rua Alexandre Baraúna, que são vias pavimentadas que facilitam o acesso de clientes e funcionários com ampla área para estacionamento (Figura 02).

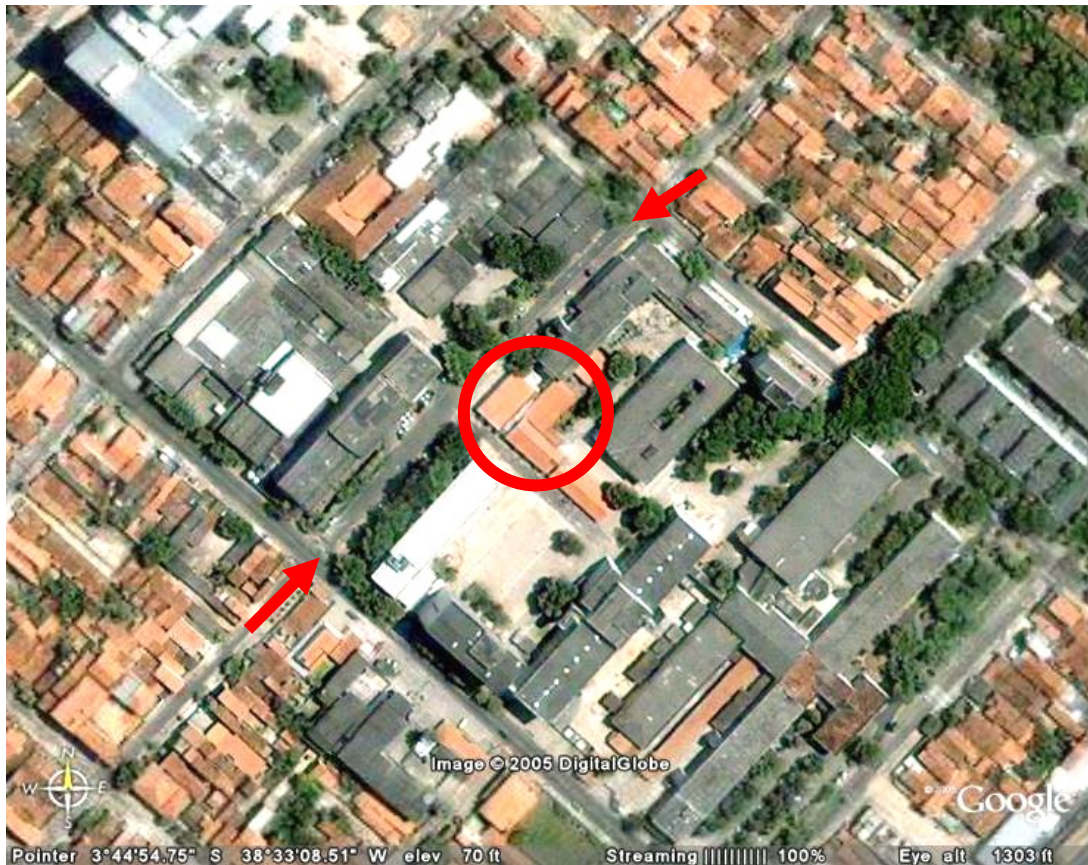


Figura 02- Mapa mostrando as vias de acesso para a UNIFAC

3. O ESPAÇO FÍSICO DO LABORATÓRIO

Não existe um projeto único que determine como deve ser o espaço físico do laboratório como um todo, o que existe são normas padrões de construção, que foram seguidas pelos arquitetos ainda na confecção da planta baixa do laboratório.

O prédio tem uma construção do tipo de alvenaria e possui um aspecto externo moderno (Figura 3).



Figura 03- Prédio da UNIFAC - Entrada Principal

4. ÁREA MÍNIMA-PLANTA FÍSICA

O laboratório de Equivalência Farmacêutica está instalado na área destinada aos laboratórios analíticos no prédio da UNIFAC (Figura 04), em uma sala independente dos outros laboratórios analíticos .

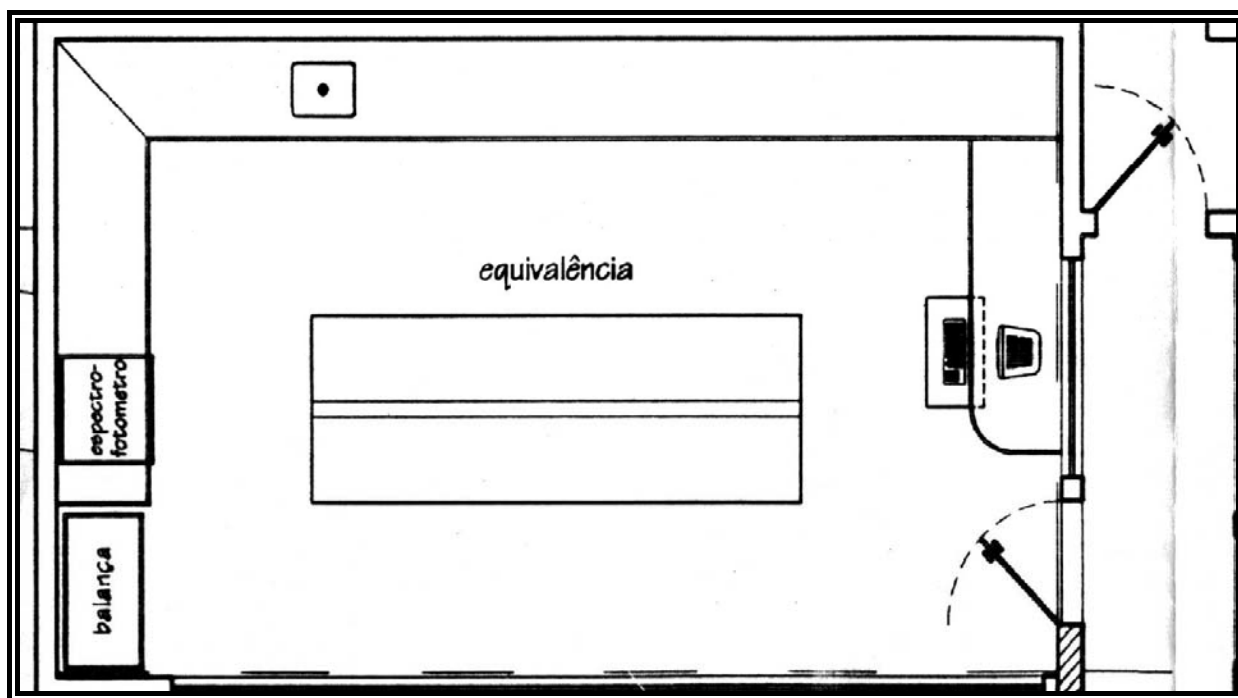


Figura 04-Planta Baixa do Laboratório -A Área física do laboratório é de 28,65 m².

5. ÁREA DE CIRCULAÇÃO, PASSAGENS E PORTAS

O Centro Analítico da UNIFAC possui um corredor único que dá acesso a todos os outros e possui portas de vidros e vidraças no peitoril entre os laboratórios permitindo assim uma ampla visão de toda a área dos laboratórios analíticos. O acesso aos laboratórios é restrito aos funcionários.

6. EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO COLETIVA E SAÍDAS DE EMERGÊNCIA

A área dos laboratórios analíticos da UNIFAC possui uma saída de emergência, sinalizada e estrategicamente localizada e possui EPC (equipamento de proteção coletiva) instalados e disponibilizados em locais de fácil acesso e sinalizados. Todas as pessoas da equipe estão aptas a manuseá-los, através de treinamentos específicos. A utilização e a conservação desses equipamentos estão descritas no Procedimento Operacional de Biossegurança POP BIO 001 e estes equipamentos são mantidos em boas condições de funcionamento. Os EPC são: capela de exaustão química, chuveiro de emergência, lava-olhos e extintores de incêndio.

As tomadas são todas instaladas com aterramento em um número suficiente para a quantidade de equipamentos mais o dobro, todos com uma voltagem 220 V, monofásico, com indicação da voltagem bem visível em cada tomada, os estabilizadores de voltagem e no-break são utilizados pra cada equipamento crítico.

Os laboratórios analíticos tem um quadro de força independente das demais unidades da UNIFAC e localizado logo na entrada dos laboratórios na área inicial de circulação, em local de fácil acesso. Possui um gerador de energia elétrica e os painéis possuem no-break para casos de emergência.

7. INSTALAÇÕES ELÉTRICAS

7.1 Iluminação

O laboratório possui dois tipos de iluminação: a Luz natural que vem de tijolos de vidros que não incide diretamente sobre aparelhos técnicos e equipamentos, e a artificial obtida através de lâmpadas frias, tipo fluorescentes 300 a 400 Lux capazes de produzirem o máximo de luminosidade e um mínimo de reflexos .

Os níveis de iluminação, a localização dos pontos de luz e o tipo de luminárias foram estabelecidos em função da natureza do trabalho. Não deve ocorrer sobrecarga nas tomadas, cada tomada são utilizadas por apenas um aparelho. O uso de extensões/benjamins não é recomendado.

7.2 Ar condicionado e exaustão

O ambiente é totalmente climatizado com aparelhos condicionadores de ar onde a temperatura e mantida entre 18 e 25° C e a umidade do ar entre 40 e 70 % monitoradas diariamente, e o ambiente do laboratório de Equivalência Farmacêutica permite a recirculação de ar.

8. REDE DE ÁGUA

As torneiras são altas com 28 cm da base da bancada. possui uma pia com água potável que é fornecida diretamente da CAGECE, devidamente identificadas.

As pias de lavagem têm cubas fundos com aproximadamente as seguintes medidas: Profundidade = 28 cm, Largura e comprimento = 40 cm.

9. PISO

O piso dos laboratórios seguem o mesmo padrão de toda a unidade que é de material que tolere e permita o fluxo contínuo de pessoas, resista à ação de líquidos cáusticos ou corrosivos, antiderrapante, facilite a lavagem e limpeza, evite o acúmulo de pó e sujeira. No caso o piso escolhido foi de cerâmica branca, marca Portobello 30 x 30, com rejunte de no máximo 5 mm e impermeável (Figura 05 e 06).

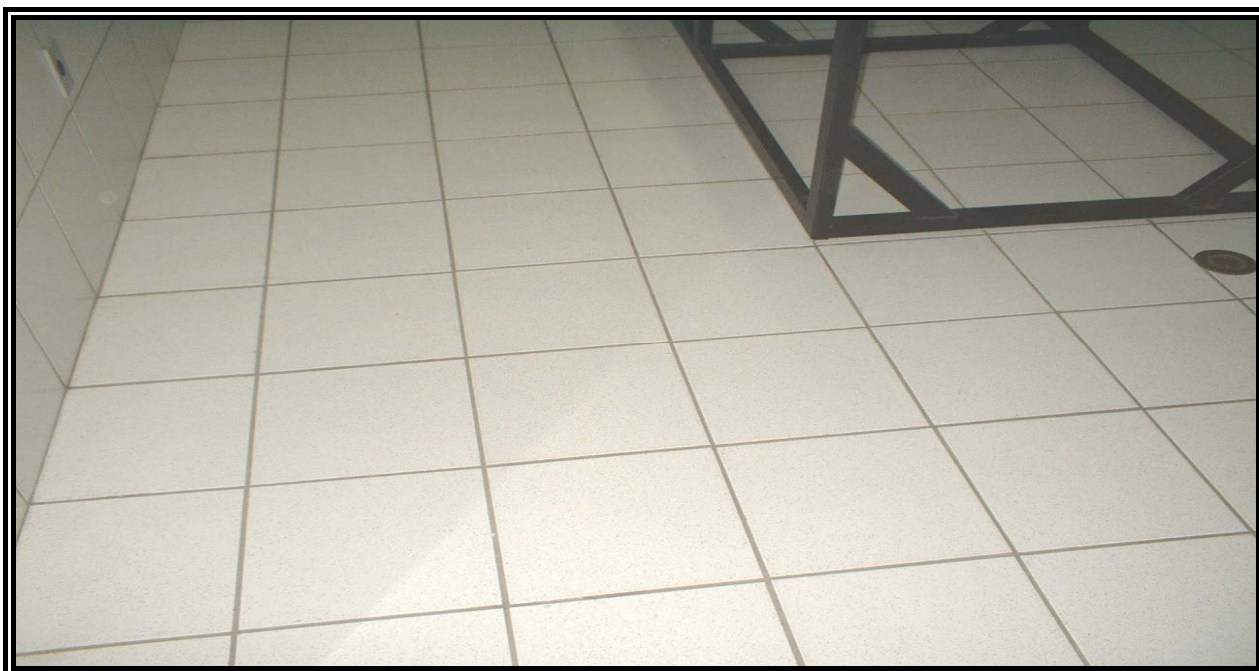


Figura 05-Piso do laboratório de equivalência farmacêutica



Figura 06- Detalhe do piso do laboratório

10. PAREDES

As paredes são de alvenaria e possuem revestimento cerâmico até altura de 1,20 m , cerâmica Portobello 30x30 (carga pesada) até 1,20 m do piso com rejunte de no máximo 5 mm, impermeável e com perfil de alumínio anodizado, o restante da parede possui pintura com tinta acrílica acetinada na cor Branco gelo. O peitoril frontal e a lateral esquerda possui vidro incolor temperado 8 mm fixado com baguetes de alumínio anodizado, (Figura 07). A outra lateral é feita com parede com pintura acrílica e possui um armário de madeira revestido de fórmica na cor branca e portas com vidros (Figura 08).

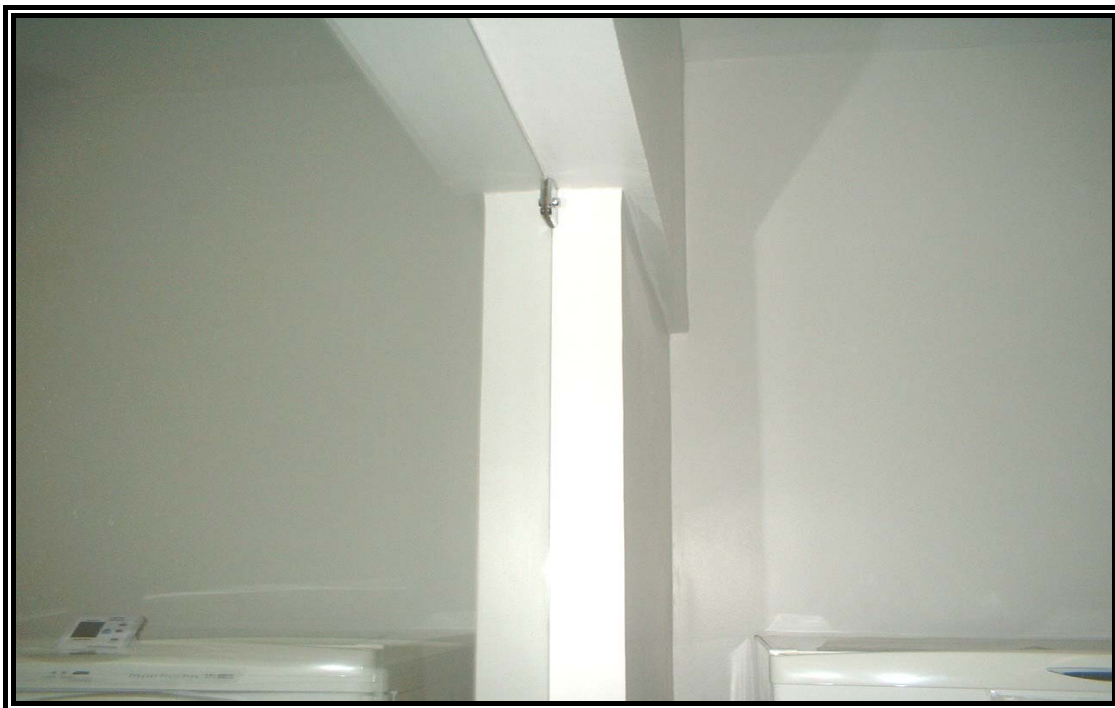


Figura 07- Detalhe da parede com lateral de vidro



Figura 08- Detalhe da parede lateral do laboratório

11. TETO

O teto foi construído com forro de placas de concreto emassado com gesso e pintado com tinta látex na cor branca fosca. (Figura 09)



Figura 09- Teto do Laboratório

12. BANCADAS

Todas as bancadas são fixas de alvenaria/concreto em granito cinza andorinha. É sempre preferível a utilização de bancadas com estrutura independente dos armários e gaveteiros. Bancadas poderão ser utilizadas em laboratórios não sujeitos a mudanças de área e sempre localizadas no perímetro das alvenarias. Possuem uma altura de 90 cm x 70 cm de profundidade

O Laboratório possui uma bancada em L e uma bancada central todas em granito. (Figura 10 e Figura 11).



Figura 10- Bancada Central



Figura 11- Detalhe da Bancada Lateral



SISTEMA DA QUALIDADE

V. SISTEMA DA QUALIDADE

Desde que o mundo passou a adotar normas padrões para sistema de qualidade (série ISO 9000), as empresas começaram a acreditar que, se estivessem adotando os mesmos padrões estariam oferecendo aos consumidores/clientes um certo nível de confiança. Afinal, a certificação da adoção de um SQ é uma forma de dizer para o cliente que a organização possui sistemas, processos e controles visando assegurar a qualidade dos produtos e um aperfeiçoamento cada vez maior nas operações de produção.

A certificação dos Sistemas de Gestão é, dessa forma, uma maneira de atestar a conformidade do modelo adotado por fabricantes e prestadores de serviço em relação a requisitos normativos. Para isso, é preciso comprovar a adoção dos padrões. Com base nisso é que a implantação do SQ passou a ser uma etapa primordial para implantação do Laboratório de Equivalência Farmacêutica. O Sistema da Qualidade é um programa normativo, comprometido com a ISO-IEC 17025, usado pelas partes interna ou externa à UNIFAC, incluindo organismos de certificação, para avaliar a sua capacidade de alcançar os requisitos de qualidade regulamentares da própria empresa e também os definidos pelo cliente. A integridade desse sistema é mantida com mudanças planejadas e implementadas, sempre que se faz necessário.

O Objetivo do sistema da qualidade é de normatizar os processo desenvolvidos na instituição para o fornecimento consistente de produtos que atendam aos requisitos do cliente e requisitos regulamentares aplicáveis, aumentar a eficácia do serviço prestado ao cliente, por meio da efetiva aplicação do sistema, incluindo processos para melhoria contínua e demonstrar a implementação do Sistema da Qualidade, a competência técnica e produção de resultados tecnicamente válidos.

O início da implantação do SQ aconteceu, quando funcionários da UNIFAC fizeram um treinamento no curso de SQ segundo a norma ISO IEC 17025 e BPL, oferecido pela ANVISA, em meados de 2002. A partir deste curso é que foi criado o Núcleo da Garantia da Qualidade (NGQ), o qual ficou responsável pela criação do Manual da Qualidade da UNIFAC que daria bases para então implementar o SQ na UNIFAC. Para a coordenação do processo foi

formado o Núcleo da Garantia da Qualidade (NGQ), composto por quatro pessoas, onde uma delas foi escolhida como gerente da Qualidade, o qual geriu o processo de implantação, a partir de um planejamento de atividades.

1. NÚCLEO DE GARANTIA DA QUALIDADE

É responsável pela implementação do Sistema da Qualidade da UNIFAC, estando sob a coordenação do técnico nomeado, pela coordenação, como Gerente da Qualidade.

Esse núcleo é composto por:

- Gerente da Qualidade;
- Gerente da Qualidade Substituto;
- Representante(s) do setor clínico e,
- Representante(s) do setor analítico.

O SQ é aplicável para todos os processos desenvolvidos na UNIFAC, sem levar em consideração o tipo, tamanho e produto fornecido.

A documentação do Sistema da Qualidade da UNIFAC inclui:

- declarações documentadas da política da qualidade e dos objetivos da qualidade;
- manual da qualidade;
- procedimentos operacionais;
- procedimentos gerenciais para assegurar o planejamento, a operação e o controle eficaz de seus processos e,
- registros de qualidade.

NOTA: A documentação pode estar em qualquer forma ou tipo de mídia.

2. MANUAL DA QUALIDADE

O Manual da qualidade descreve o sistema da qualidade de acordo com a norma de referência e com a política da qualidade e seus objetivos declarados.

A UNIFAC institui e mantém esse manual da qualidade que inclui: o escopo do sistema de gestão da qualidade, os procedimentos documentados instituídos para o sistema de gestão da qualidade, ou referência a eles, e a descrição da interação entre os processos do sistema de gestão da qualidade.

Os objetivos do manual da qualidade são:

- Comunicar as políticas, os procedimentos e os requisitos de qualidade da UNIFAC;
- Descrever, normatizar e orientar a implementação efetiva do Sistema da Qualidade adotado pela UNIFAC;
- Disponibilizar base documentada para auditoria do Sistema da Qualidade e,
- Oferecer aos clientes e parceiros uma visão geral da organização e, dessa forma, buscar fortalecer a confiança entre as partes.

Esse Manual se aplica a todas as sub-unidades da UNIFAC que estejam envolvidas nos estudos de Equivalência Farmacêutica, Bioequivalência, Biodisponibilidade, Ensaio Analítico e outros estudos clínicos como os de eficácia e toxicologia.

O Manual da Qualidade foi elaborado com base na NBR ISO/IEC 17025:2001. Sua organização está distribuída em 4 capítulos conforme apresentado no sumário. O código de identificação desse documento encontra-se no rodapé de todas as páginas contendo as letras que identificam o grupo a que ele pertence, o número do documento e logo após o número da revisão (POP NGQ 001).

Após ser submetido à análise crítica por pessoa competente, o Manual da Qualidade recebe sua aprovação. Essa aprovação é da

responsabilidade do Gerente da Qualidade ou da Coordenação da UNIFAC em caso de impedimento do primeiro, e fica evidenciada na capa desse documento aonde também se encontram as assinaturas dos responsáveis pela revisão e aprovação das alterações.

É mantida uma Lista Mestra (LIST 001) para o controle de distribuição de cópias controladas que serão distribuídas para os setores de competência da UNIFAC .

3. HIERARQUIA DA DOCUMENTAÇÃO

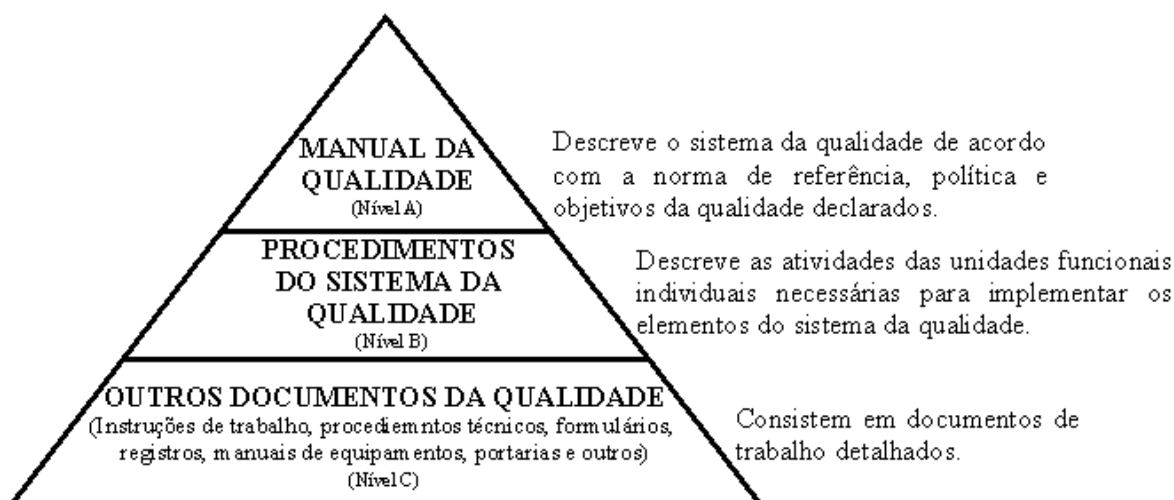


Figura 12- Hierarquia da documentação do sistema da qualidade

4. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO

O POP descreve as atividades das unidades funcionais individuais necessárias para implementar os elementos do sistema da qualidade. Cada equipamento, análise ou etapa de um estudo tem um POP correspondente, aprovado pela Gerência, para garantir a qualidade e integridade dos dados gerados durante a condução do estudo, estes POP devem está imediatamente disponíveis, na sua versão mais atualizada referentes as atividades que estão sendo conduzidas.

O POP é escrito pelos responsáveis pela atividade da qual ele trata. O Núcleo de Garantia da Qualidade (NGQ) deve ser envolvido na preparação do POP e também escrevê-lo quando solicitado.

O POP é escrito em português e, quando necessário, é escrito em outro idioma, em função do público a que se destina.

O cabeçalho é escrito com a estrutura e estilo apresentado neste POP.

Todas as seções do POP são numeradas, utilizando-se algarismos arábicos.

As referências às seções do mesmo POP ou de outros POP deverão ser feitas mencionando-se a numeração da seção a ser consultada.

O POP tem um código que faz referência à sua categoria e assunto, para facilitar a sua localização e revisão. As letras identificam a categoria e os três primeiros dígitos (em ordem crescente) identificam o assunto do POP dentro da categoria. Ficam estabelecidas nesta versão as seguintes categorias de POP:

CATEGORIA

EQUI=Equipamento

MAG=Métodos Analíticos Gerais

MEF= Métodos em Equivalência Farmacêutica

Exemplo: MEF 005:

MEF = Categoria (Métodos em Equivalência Farmacêutica)

005 - Assunto

O arquivo eletrônico do POP é identificado da mesma maneira que o documento escrito no papel e o seu conteúdo escrito de forma lógica, clara e prática, impressos em papel timbrado da Unidade de Farmacologia Clínica.

Todo o POP contém obrigatoriamente as seções: Objetivo; Âmbito de Atuação; Definições, Símbolos e Códigos; Responsabilidades; Procedimento e Manutenção. As folhas dos POP são numeradas no formato “Reprodução

Proibida; código de identificação do POP, página X de Y” (exemplo: rodapé desse documento).

4.1 Informações necessárias à capa dos POP

Assunto: define de maneira concisa o assunto a ser tratado.

Identificação: refere-se à categoria e assunto.

Versão: toda versão inicial será identificada como 01, sendo este número alterado em ordem crescente a cada nova versão.

Número de páginas: menciona o número total de páginas.

Data de Operacionalização: indica a data em que o POP entra em vigor, após treinamento de todos os envolvidos. Deve ser escrita manualmente pelo responsável membro do NGQ.

Distribuição: menciona os setores envolvidos com a atividade normatizada pelo POP e o número de cópias destinadas a cada um destes setores com as respectivas assinaturas dos responsáveis, comprovando o recebimento. Todas as folhas destas cópias devem ser rubricadas pelo Gerente da Qualidade.

Obsoleto em: indica a data em que uma nova versão entra em vigor, após o treinamento de todos os envolvidos. Deve ser colocada à mão pelo NGQ, que confirma a data com novo visto.

Motivo: descreve a razão pela qual o POP foi substituído por uma nova versão. Deve ser escrito à mão pelo NGQ, no ato.

Situação de Aprovação: contém as assinaturas das pessoas responsáveis e suas funções, pela elaboração, análise crítica e aprovação do POP com as respectivas datas.

4.2 Informações necessárias as demais seções do corpo do POP

Objetivo: descreve de maneira objetiva, a que se destina o POP.

Âmbito de Atuação: identifica a(s) área(s) de aplicação e os profissionais envolvidos na atividade normatizada pelo POP.

Definições, Símbolos e Códigos: explica sucintamente o significado de algum(s) termo(s) ou expressão necessário(s) ao bom entendimento do POP, bem como o significado de cada símbolo e código encontrado no corpo do POP.

Responsabilidades: define as responsabilidades dos envolvidos na execução dos procedimentos mencionados no POP.

Procedimentos: descreve passo a passo a execução da atividade a que se destina o POP. Pela própria diversidade entre os POP, o roteiro não é rígido, a não ser em casos restritos pelos princípios de BPL, como nos casos de equipamentos.

Referências: refere-se a manuais, normas e outros documentos que são necessários ao fiel cumprimento dos procedimentos definidos no POP (se aplicável).

Bibliografia: menciona fontes de consulta utilizadas na elaboração do POP (se aplicável).

Registros: especifica os formulários e fichas de registro vinculadas ao POP.

Anexos: refere-se a documentos mencionados no POP (se aplicável).

4.3 Seções obrigatórias aos POP de equipamentos

Manutenção: define a manutenção periódica mínima recomendável para que o equipamento funcione sem problemas e a manutenção decorrente de problemas imprevistos ou repentinos.

Calibrações: define os procedimentos de calibração e com que periodicidade será adotada (se aplicável).

4.4 Procedimento Operacional Padrão-Resultados

Todos os POP foram escritos pelos responsáveis pela atividade da qual ele trata, em português. Os POP têm um código que faz referência à sua categoria e assunto, para facilitar a sua localização e revisão. As letras identificam a categoria e os três primeiros dígitos (em ordem crescente) identificam o assunto do POP dentro da categoria. No caso dos POP da equivalência Farmacêutica os POP são identificados por MEF. Os POP dos equipamentos da equivalência são identificados pelas siglas EQUI e estão

disponíveis ao lado de cada equipamento, os demais POP ficam disponíveis em uma pasta em cima da bancada do laboratório.

- POP MEF 001- Fluxo de Trabalho no Laboratório de Equivalência Farmacêutica
- POP MEF 002- Elaboração de Relatórios de Equivalência Farmacêutica
- POP MEF 003- Teste de desintegração de comprimidos
- POP MEF 004- Determinação de Dureza de comprimidos
- POP MEF 005- Determinação de Friabilidade
- POP MEF 006- Ensaio de dissolução de comprimidos e cápsulas
- POP MEF 007- Estudo do perfil de dissolução
- POP MEF 008- Validação do dissolutor Vankel 7010
- POP MEF 009- Uso do picnômetro e determinação da densidade relativa de substância por picnometria
- POP MEF 0010- Teste de uniformidade de doses unitárias
- POP MEF 0011- Determinação de peso em formas farmacêuticas (Peso médio)
- POP MEF 0012- Determinação de volume em formas farmacêuticas (Volume médio)

5. Recursos Humanos e qualificação dos analistas

A equipe que executa atividades que afetam a qualidade do estudo é competente com base em educação, treinamento, habilidades e experiência apropriada.

Ao fazer contratações e ou lotações de Recursos Humanos, a Coordenação da UNIFAC:

- determina as competências necessárias para a equipe que executa trabalhos que afetam a qualidade do projeto;
- fornece treinamento ou toma outras ações para satisfazer essas necessidades de competência ;

- avalia a eficácia das ações tomadas;
- assegura que o seu pessoal está consciente quanto à pertinência e importância de suas atividades e de como elas contribuem para o alcance dos objetivos da qualidade, e
- mantém registros apropriados da educação, treinamento, habilidades e experiência do pessoal.

5.1 Gerente Técnico (Farmacêutico).

O Responsável Técnico é o principal responsável pela condução do estudo/ensaio em toda a sua extensão, podendo delegar parte desta responsabilidade a outros analistas de sua equipe técnica, embora a responsabilidade final seja dele.

Cada estudo tem apenas um responsável técnico, para evitar que a equipe envolvida, receba instruções conflitantes que possam resultar em descumprimento do protocolo do estudo.

A função exige que esse profissional tenha formação adequada e experiência nas áreas específicas.

Ele é avaliado periodicamente e submetido a programa de treinamento e atualização nessas áreas e por ocasião da introdução de novas tecnologias, procedimentos ou regulamentos.

Além disso, o Responsável Técnico tem amplo conhecimento das Resoluções Normativas.

São responsabilidades do Responsável Técnico:

- assegurar a conformidade com os Regulamentos da ANVISA e com as Normas Técnicas de Referência.
- o delineamento e a aprovação do protocolo de estudo pela supervisão da coleta e análise dos dados e pela elaboração do relatório técnico;
- a condução do estudo em toda sua extensão, inclusive a elaboração e assinatura do relatório final, razão pela qual sua indicação é uma decisão crítica, já que todos os problemas e responsabilidades mencionados nos

princípios da NBR ISO/IEC 17025 e das Boas Práticas de Laboratório convergem para ele;

- a presença durante todo o desenrolar do estudo, sendo substituído nos seus períodos de ausência por profissional com capacitação técnica à altura do encargo, e avaliando em seu retorno se, durante seu afastamento, ocorreram ou não desvios em relação às normas aplicáveis;
- a garantia de que os aspectos científicos, administrativos e regulamentares do estudo sejam controlados, por meio da coordenação das informações fornecidas pela equipe técnico-científica e pelo núcleo da garantia da qualidade;
- a interação com os analistas de sua equipe, mantendo-se informado de seus trabalhos, recebendo e avaliando os relatórios individuais de ensaios para inclusão no relatório final;
- a garantia dos recursos humanos, das instalações, dos equipamentos e outros materiais de laboratório e a garantia de que esses recursos estejam disponíveis, a tempo, para a condução do estudo e,
- a garantia de que os estudos são conduzidos em conformidade com as resoluções da ANVISA e com as normas aplicáveis, significando a sua assinatura, no relatório técnico final, a confirmação do seu comprometimento com estes princípios.

As atribuições do Responsável Técnico são:

- assinar e datar o protocolo de estudo e as emendas para indicar sua aprovação e assegurar que tenham sido aprovados pelo Coordenador;
- assegurar que o Núcleo de Garantia da Qualidade tenha uma cópia do protocolo de estudo antes do início de sua implementação;
- assegurar que o protocolo de estudo e os POP estejam disponíveis para a equipe técnica encarregada da realização dos ensaios;
- assegurar que todos os procedimentos especificados no protocolo de estudo sejam seguidos e que a autorização para qualquer modificação seja obtida e documentada, discriminando o motivo que a gerou;
- garantir que as amostras teste, amostras de referência e que as substâncias químicas de referência estejam disponíveis nos locais do estudo, quando necessário;

- assegurar a qualidade e a adequação para uso dos equipamentos e de outros materiais necessários para a realização dos ensaios envolvidos no estudo;
- assegurar que os dados gerados por todos os ensaios envolvidos no estudo sejam documentados integralmente, registrados assim que gerados, verificados e interpretados;
- assegurar que os sistemas computadorizados que serão utilizados no estudo sejam avaliados previamente;
- assinar e datar o relatório técnico final para indicar sua responsabilidade pela validade dos dados gerados e pela conformidade do estudo com as normas aplicáveis e,
- assegurar que, após o término do estudo, protocolo de estudo, relatório de validação do método analítico, relatório final, dados brutos e quaisquer materiais referentes ao estudo sejam arquivados e mantidos pelo prazo mínimo de cinco anos.

EQUIPAMENTOS

VI. EQUIPAMENTOS

Todos os equipamentos são acompanhados das informações necessárias para seu correto funcionamento (POP), na língua portuguesa. Os equipamentos considerados críticos, relevantes para os estudos e para geração dos dados, incluindo sistemas computadorizados validados tem configuração, capacidade e localização adequadas. Tais equipamentos são limpos e inspecionados periodicamente e sofrem manutenção e calibração de acordo com o que está descrito nos POP .

Além do que foi descrito acima a UNIFAC dispõe de vários equipamentos que dão suporte ao laboratório e as análises desenvolvidas , principalmente na parte de preparação e armazenamento de amostras. Vale ressaltar que esses equipamentos são certificados seguindo as Boas Práticas de Laboratório (BPL).

Os centros de equivalência farmacêutica devem possuir equipamentos, aparelhos e instrumentos de medição específicos para a realização dos ensaios da abrangência do escopo de trabalho que pretende habilitar na REBLAS e pessoas que saibam usar corretamente.

Além de exigir que o centro de equivalência possua equipamentos específicos e em quantidade suficiente para o fim pretendido, a REBLAS / GGLAS / ANVISA exige também que esses equipamentos sejam mantidos em boas condições de conservação e com a sua manutenção, verificação e calibração realizadas de forma compatível com o seu uso, que é crítico para as medições analíticas e, assim, ele precisa ser corretamente usado, conservado e calibrado, levando-se em conta os aspectos ambientais.

Os equipamentos utilizados em laboratórios de Equivalência Farmacêutica, variam muito de acordo com o seu escopo, mais os principais deles estão descritos na tabela 02

Tabela 02- Equipamentos, marcas e números de série

EQUIPAMENTO	MARCA	MODELO	No SÉRIE
Aparelho de Friabilidade	Nova Ética	300-1	1086/03
Desintegrador de comprimidos	Nova Ética	301-AC	1247/03
Durômetro digital	Nova Ética	298-DGP	0519/03
Dissolutor	Vankel	VK7010	1-5944-0901
HPLC	Shimadzu	Class VP	-
Balança Analítica	Mettler-Toledo	AB204-S	-
Espectrofotômetro	Vankel	CARY 50	EL01085112

Aparelhos de Dissolução, Desintegração, Friabilidade e Durômetro - para medidas físico-químicas em medicamentos;

Sistemas de Cromatografia Líquida - dotados de diferentes detectores (UV, arranjos de diodos, fluorescência, eletroquímico), com os quais é possível desenvolver metodologias para dosagens de quantidades mínimas de metabólitos e fármacos.

Espectrofotômetro de UV-VIS - também utilizado para doseamento além de realizar medidas físico-químicas;

Vidrarias - com certificado de calibração RBC (vidraria classe "A").

O controle do uso dos equipamentos também é necessário, pois facilita a elaboração de um plano de manutenção preventiva. Tais controles devem ser documentados, e, para os centros de equivalência farmacêutica, esses documentos devem ser arquivados pelo período de, no mínimo, 5 anos (BRASIL, ANVISA, 2000).

Quando forem utilizados serviços externos de calibração, a rastreabilidade da medição deve ser assegurada pela utilização de serviços de calibração de laboratórios que possam demonstrar competência, capacidade

de medição e rastreabilidade. A GGLAS / ANVISA exige que sejam utilizados os laboratórios da Rede Brasileira de Calibração (RBC) ou outros laboratórios internacionais conveniados com o Laboratório Nacional de Metrologia (LNM).

Os laboratórios integrantes dos Institutos de Metrologia de outros países podem ser utilizados nos seguintes casos: quando a rastreabilidade for obtida diretamente de uma instituição que detenha o padrão primário da grandeza associada; quando a rastreabilidade puder ser validada pela evidência objetiva da participação em comparações interlaboratoriais em que o padrão nacional do referido instituto de metrologia foi declarado equivalente ao respectivo padrão nacional do Brasil e, por laboratórios credenciados por organismos credenciadores de outros países, quando houver acordo de reconhecimento mútuo ou de cooperação entre a GGLAS / ANVISA e estes organismos.

1. DURÔMETRO

O Durômetro é um aparelho que proporciona teste de dureza de comprimidos, modelo digital e portátil.

Indicador em corpo de plástico e estrutura em alumínio anodizado preto, cabecote de esmagamento em aço AISI 304.

A calibração do equipamento é feita a cada três anos por laboratório pertencente à RBC. A verificação de performance, utilizando-se pesos padrão específicos para cada modelo calibrados por laboratório da RBC é feita semestralmente. A manutenção e limpeza deve ser feita a cada uso ou conforme instrução do fabricante.

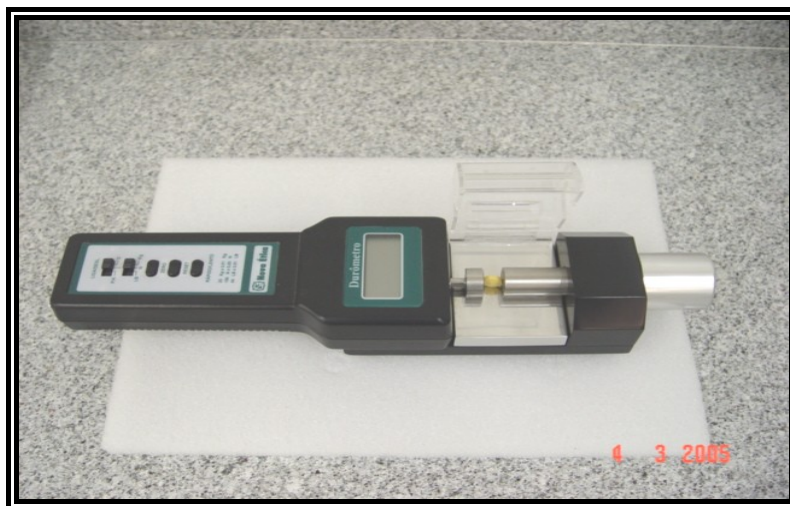


Figura 13- Durômetro digital

2. APARELHO DE FRIABILIDADE

A Friabilidade é a propriedade que têm certas substâncias de se partirem com facilidade, reduzindo-se a fragmentos. O friabilômetro é um aparelho de alta tecnologia e precisão para testes de abrasão com controlador de tempo e controle manual. Gabinete construído em chapa de aço carbono 1020 com tratamento anticorrosivo e acabamento com pintura eletrostática a pó. Chave de acionamento com iluminação interna, cuba de acrílico.

A verificação do timer de trabalho, contra o cronômetro de referência calibrado no Laboratório Nacional de Metrologia e o número de rotações por minuto é feita semestralmente. A manutenção (limpeza e sanitização) é feita a cada uso.



Figura 14- Friabilômetro

3. DESINTEGRADOR DE COMPRIMIDOS

É um aparelho que proporciona teste de desintegração, simulando o estado do corpo humano em termos de agitação e temperatura, com controladores microprocessados de tempo e temperatura de alta tecnologia, precisão e grande estabilidade ao longo do tempo, podendo ser utilizado continuamente, sem a preocupação com falhas nos instrumentos de controle.

A uniformidade de temperatura do termômetro de trabalho é verificada semestralmente com um termômetro de referência calibrado por laboratório pertencente à RBC. O timer de trabalho é verificado semestralmente utilizando um cronômetro de referência calibrado pelo LNM. É verificado também semestralmente o número de golpes por minuto. A cada uso do aparelho deve ser monitorado a temperatura do banho e durante o ensaio e feito a limpeza e sanitização ou se usar biocida a cada 6 meses.



Figura 15- Desintegrador de comprimidos

4. BALANÇAS DE PRECISÃO E ANALÍTICAS

A balança analítica é calibrada anualmente por laboratório pertencente à Rede Brasileira de Calibração (RBC). Diariamente é feita a medida da verificação da massa (com calibração interna ou peso de referência) e do ponto zero. A limpeza é feita a cada uso.

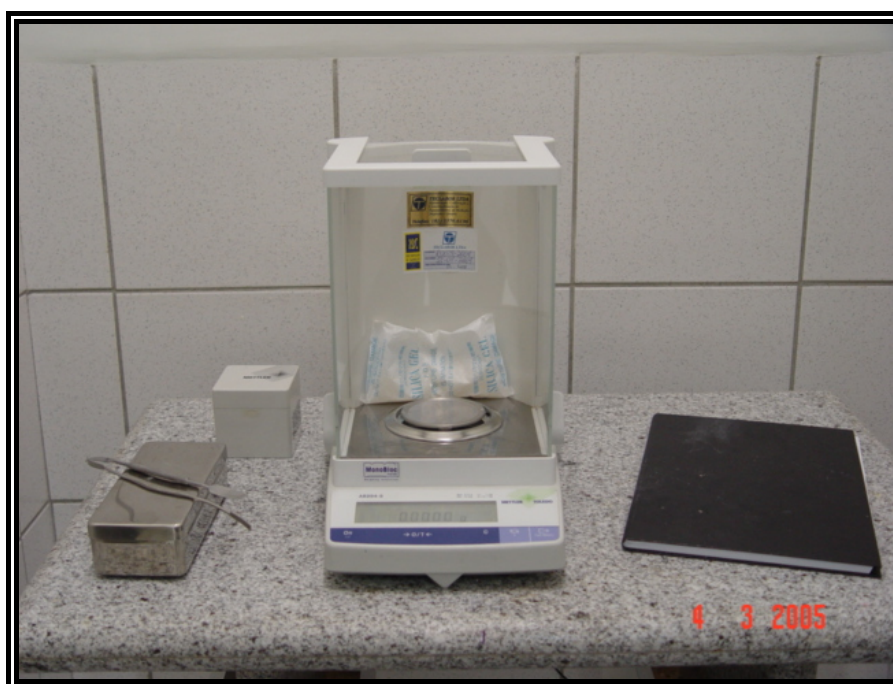


Figura 16- Balança Analítica

5. CAPELA DE SEGURANÇA QUÍMICA

A capela de segurança química é verificada mensalmente o fluxo de ar através do teste da fumaça e sua limpeza feita a cada uso.



Figura 17- Capela de segurança química

6. CENTRÍFUGA

A calibração da centrífuga é feita anualmente por laboratório pertencente à RBC, com verificação da velocidade contra um tacômetro calibrado e independente, quando apropriado. A limpeza e sanitização é feita cada uso.



Figura 18- Centrífugas

7. PH METRO E CONDUTIVÍMETRO

A verificação de performance por meio da medida de condutividade com soluções padrão é feita anualmente. A calibração da leitura de pH com tampões padrão (pH 4 e pH 7). Um tampão com pH acima e outro abaixo do pH a ser testado é feita anualmente. Limpezas dos eletrodos feitas a cada usam.



Figura 19- Phmetro e Condutivímetro

8. CROMATÓGRAFOS - HPLC

A verificação do sistema geral, a performance da coluna (resolução, capacidade, retenção), é feita anualmente, bem como a verificação da performance do detector (saída, resposta, ruído, impulso, seletividade, linearidade) e do amostrador automático (exatidão e precisão das rotinas de tempo).



Figura 20- HPLC Cromatográfico Líquido de Alta Eficiência

9. CRONÔMETROS

Os cronômetros são instrumentos de medição utilizados em quase todos os ensaios, realizados em um laboratório analítico. A GGLAS / Anvisa exige apenas que esse instrumento seja de boa procedência, um relógio à quartzo e que seja verificado contra um padrão nacional de tempo anualmente.

10. SISTEMAS DE PURIFICAÇÃO DE ÁGUA

A verificação da condutividade da água recém destilada ou deionizada é feita semestralmente. A contagem de microrganismos da água recém destilada ou deionizada deve ser verificada mensalmente e a limpeza e sanitização é feita conforme as recomendações do fabricante.



Figura 21- Aparelho de Purificação de água-Milli Q

11. DISSOLUTOR DE COMPRIMIDOS

A calibração Física para todas as posições dos aparatus I e II: (Rotação; Temperatura do banho; Temperatura cuba; Perpendicularidade; Nível; Balanço; Centralização e Vibração) e a calibração química é feita anualmente.

O monitoramento da altura e centralização dos aparatus; nivelamento do banho e da cuba; condições e temperatura da água de banho e do meio de dissolução na cuba deve ser feito a cada uso. A manutenção da água do banho, limpeza e sanitização do equipamento deve ser feita a cada uso.



Figura 22-Dissolutor de comprimidos

12. ESPECTROFOTÔMETRO

A verificação do comprimento de onda é feita na instalação do equipamento e pelo fabricante. A luz parasita a linearidade exatidão fotométrica na região do UV e em diferentes comprimentos de onda é verificada anualmente, ou antes, conforme procedimento do laboratório. O monitoramento da leitura do branco deve ser feito a cada uso. A lâmpada é trocada conforme o uso. A limpeza e sanitização do equipamento é feito a cada uso.

A verificação da estabilidade e uniformidade da temperatura é feita também na instalação. O monitoramento da temperatura (máxima, mínima e pontual), com termômetro de trabalho rastreável contra um padrão RBC é feita diariamente. A limpeza e sanitização é feita conforme procedimento do laboratório



Figura 23- Espectrofotômetro

13. VIDRARIA VOLUMÉTRICA (CLASSE A)

A vidraria volumétrica, segundo as exigências da GGLAS / Anvisa, é calibrada e certificada por laboratório pertencente à RBC ou por laboratórios internacionais oficiais, na aquisição. O laboratório analítico ou o centro de equivalência farmacêutica acompanham essa vidraria por meio da verificação da exatidão e precisão, usando a massa da água, no recebimento e de acordo com a utilização. A conservação da vidraria depende dos cuidados com a sua limpeza e sanitização, são realizadas a cada uso.



Figura 24- Vidrarias

14. PICNÔMETRO

A calibração do picnômetro classe A deve ser fornecido na aquisição do aparelho pelo laboratório pertencente a RBC. O termômetro de trabalho é calibrado com rastreabilidade RBC anualmente. A medição da massa e do volume é verificado a cada uso bem como a limpeza e sanitização do mesmo.



Figura 25- Picnômetro

Muito cuidado deve ser dispensado aos métodos de limpeza, pois o desempenho de algumas vidrarias volumétricas depende de fatores específicos, que podem ser afetados por esses métodos. Além de demandarem procedimentos exatos para manutenção, dependendo do uso, tais aparelhos podem necessitar de verificações de desempenho mais regulares. Por exemplo, o desempenho de picnômetros, viscosímetros com tubo em “U”, pipetas e buretas são dependentes da “molhabilidade” e das características de tensão superficial. Procedimentos de limpeza devem ser escolhidos, de modo a não comprometer essas propriedades.

15. REAGENTE E SOLVENTES

Os reagentes e solventes utilizados nos estudos são de boa qualidade e bem armazenados para não interferir nos resultados. Isto deve ser verificado através de procedimentos adequados, de controle de fornecedores de maneira a assegurar que solventes e reagentes adquiridos tenham a qualidade desejada. Os fornecedores devem apresentar certificados analíticos, assim como evidências documentadas para assegurar a confiabilidade dos mesmos. Os reagentes e solventes devem ser rotulados apropriadamente indicando, no mínimo, procedência, identidade, lote, concentração e dados de estabilidade, incluindo data de preparação, prazo de validade e instruções específicas de armazenamento.

ESTUDO PILOTO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

VII-ESTUDO PILOTO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

1. Protocolo do Estudo

Este protocolo de estudo tem duas finalidades: A primeira delas é de estabelecer parâmetros para a realização da análise de equivalência farmacêutica de um medicamento candidato a medicamento genérico ou similar de acordo com a Lei 9787/99, que estabelece as bases legais para a instituição do medicamento genérico no Brasil, e foi elaborado segundo as seguintes resoluções:

Resolução RDC No 135-Aprovação da Regulamentação Técnica para medicamentos genéricos.

Resolução RDC No 133-Aprovação da Regulamentação Técnica para medicamentos similares.

Resolução RE No 900 – Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica.

A segunda finalidade, mas não menos importante é que através deste piloto de equivalência farmacêutica comprovamos as condições do laboratório no que diz respeito a sua capacidade de realização das análise e estudos a que se destina.

Foi escolhido para o ensaio piloto o medicamento Oxcarbazepina comprimido de 600 mg, que já havia sido testado no laboratório do CEDAFAR-UFMG, laboratório que é habilitado pela REBLAS/ANVISA, sob o No EQFAR 01. As análises feitas no laboratório do CEDAFAR foram acompanhadas por mim em meados de Novembro de 2004 em Belo Horizonte - MG.

2. TÍTULO DO ESTUDO

"Estudo de Equivalência Farmacêutica entre uma Formulação contendo Oxcarbazepina produzido pelo União Química Farmacêutica Nacional S.A.- comprimido 600mg *versus* Trileptal ®-comprimido revestido de 600mg".

3. MEDICAMENTO UTILIZADO

A oxcarbazepina é um análogo da carbamazepina. É um derivado iminodibenzílicos com um grupo carbamila na posição 5, sendo estruturalmente diferente nas posições 10 e 11. É rapidamente convertida em 10-hidroxi-10,11-

dihidrocarbazepina (monohidroxi derivado - MHD), o qual é responsável por grande parte de sua atividade farmacológica. A oxcarbazepina possui atividade anticonvulsivante, apresentando estrutura química semelhante aos antidepressivos tricíclicos. (DOLLERY,1999)

4. QUÍMICA

Oxcarbazepina - C₁₅H₁₂N₂O₂(10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz [b,f] azepina-5-carboxamida). É um composto sólido, na forma de polvilho, de cor branca a laranja claro. Possui peso molecular de 252.3 e seu metabólito ativo MHD, 254,9. A oxcarbazepina e MHD são compostos lipofílicos praticamente insolúveis em água e etanol. Desta maneira, os dois compostos difundem-se fácil e reversivelmente pelas membranas lipídicas do corpo, incluindo a barreira hemato-encefálica. (DOLLERY,1999)

5. FORMA FARMACÊUTICA

A oxcarbazepina está disponível no mercado como comprimidos revestidos de 300 e 600mg; e como suspensão oral a 6%.

Os comprimidos contêm dióxido de silício, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, óxido de ferro amarelo, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol 8000, talco e dióxido de titânio. Os comprimidos devem ser protegidos de calor intenso (manter abaixo de 30°C) e devem ser ingeridos com auxílio de líquidos excluindo-se bebidas alcoólicas. (DOLLERY,1999)

6. FARMACOCINÉTICA

A oxcarbazepina é completamente absorvida. A alimentação não tem nenhum efeito sobre a absorção desta droga, podendo ser administrado com ou sem alimentação. Os picos de concentração plasmática da droga e de seu metabólito são obtidos num período de 1-2 horas e 4-6 horas, respectivamente. Após a administração oral da oxcarbazepina marcada radioativamente, apenas 2% da radioatividade total no plasma é devida à molécula inalterada da oxcarbazepina e aproximadamente 70% é devida ao metabólito MHD (5-1).

Dados sobre o volume de distribuição da oxcarbazepina são conflituosos. (Hopper, 1987) um volume aparente médio desta droga de 3,9 L/Kg, enquanto Dickinson et al. (Dickinson, 1989) calculou uma média aparente do volume de distribuição de 7,8 a 12,5 L/Kg.

A oxcarbazepina é rapidamente transformada no seu metabólito ativo (MHD) por enzimas citosólicas no fígado. O MHD é metabolizado pelo ácido glicurônico. Quantidades menores (4% da dose) são convertidas ao metabólito farmacologicamente inativo da droga.

7. INDICAÇÕES

Epilepsia

A oxcarbazepina é utilizada para tratamento de crises parciais e tônico-clônicas generalizadas, em adultos e crianças. Pode ser utilizada como monoterapia ou terapia adjuvante, sendo considerada uma droga de primeira linha de tratamento. Esta droga pode ser utilizada para substituir outras drogas antiepilépticas quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise. O tratamento com oxcarbazepina normalmente começa com uma dose pequena, que é gradualmente aumentada até o efeito terapêutico desejado ser obtido. A monitorização da concentração plasmática de MHD pode ser mensurada a fim de obter a diferença de concentração de MHD mensurada e esperada. (DOLLERY,1999)

8. TESTES FARMACOPÉICOS ANALISADOS

- **Determinação do Peso médio** - verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso (produtos em dose unitária) ou se houve homogeneidade de distribuição no envase (acondicionamento em dose múltipla) (PIANETTI et al.,2001).

Descrição do método:

- Pesar individualmente 20 unidades do medicamento;
- Determinar o peso médio;
- Calcular os desvios individuais em relação ao peso médio;

- **Determinação da Dureza** - avaliar a resistência dos comprimidos a quebras, sujeitas durante o processo de fabricação, acondicionamento, embalagem, transporte e armazenamento. A dureza adequada de um comprimido é fator importante para o processo de revestimento e drageamento (PIANETTI et al.,2001). Em geral um comprimido deve ser suficientemente duros, de modo a resistir à quebra durante a embalagem, o transporte e a manipulação normal, sendo, contudo, moles o bastante para dissolver ou desintegrar apropriadamente depois de administrados ou para serem partidos com os dedos, quando é necessário tomar uma dose parcial. (HOWARD et al.,2000)

Descrição do método:

- Submeter 10 comprimidos à uma força diametral no Durômetro (em Kgf ou N).
- Anotar os valores medidos na planilha de acompanhamento. O resultado final é a média dos valores obtidos.
- Em geral utiliza-se 10 unidades exceto quando a monografia farmacopéica do comprimido indique outra quantidade.

Determinação da Desintegração - verificar se uma forma farmacêutica sólida desintegrar-se-á em determinado tempo e em meio líquido apropriado (PIANETTI et al.,2001). Grosso modo, a desintegração serve como indicativo da liberação do fármaco no organismo para uma absorção adequada. Para que um princípio ativo fique totalmente disponível para absorção no trato gastrintestinal, o comprimido deve desintegrar-se e liberar o fármaco nos líquidos corporais para que seja submetido a dissolução. (HOWARD et al., 2000)

Descrição do método:

- Transferir os comprimidos para cada um dos 6 dispositivos próprio do Desintegrador .
- Colocar os cestos de acrílico nos seus respectivos béqueres fixando-os na haste metálica, pressionando logo em seguida a tecla que coloca o temporizador em funcionamento.

- Observar se o comprimido se desintegra antes do tempo esperado. Caso isso ocorra, anote o tempo em que o processo ocorreu e desligue o aparelho.
- Quando o tempo máximo for atingido, o aparelho para automaticamente e é acionado um bip. Para cancelar o bip, pressione a tecla RESET.
- A quantidade de comprimido, o líquido de imersão, aparelhagem, o tempo e temperatura da desintegração devem ser seguidos de acordo com a ficha técnica do solicitante. O tempo máximo é de 30 min.

Teste de Dissolução - determinar a porcentagem do fármaco (princípio ativo) liberado a partir da forma farmacêutica nas condições do teste, segundo a monografia do produto. A atividade farmacológica está relacionada com a liberação do fármaco para o organismo. O teste de dissolução permite avaliar a disponibilidade "in vitro" do fármaco (PIANETTI et al.,2001). Como a absorção e a disponibilidade fisiológica do fármaco dependem muito de ele estar no estado dissolvido, as características simples de dissolução são uma propriedade importante de um produto farmacêutico satisfatório. (HOWARD et al, 2000)

Descrição do método:

- A partir do que está descrito na monografia do produto, prepare o meio de dissolução e coloque nas cubas do dissolutor.
- No aparelho dissolutor, programe os parâmetros requeridos na monografia do produto de acordo com o POP do equipamento (temperatura, velocidade de rotação, tempo, volume das alíquotas, etc).
- Realize o teste de dissolução sempre com seis unidades da forma de dosagem, a menos que seja estipulada de outra forma na monografia do produto.
- Após o tempo especificado na monografia, retire alíquotas do meio de dissolução e filtre, se necessário.
- Determine a porcentagem dissolvida do fármaco por método analítico descrito na monografia do produto.

- **Identificação do fármaco**-O tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma das amostras deve corresponder ao tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma do padrão.
- **Perfil de dissolução**- É um teste físico-químico, exigido pela ANVISA, através da Resolução RDC No 84, de 19 de março de 2002, para demonstração de similaridade entre formulações de baixa concentração e altas concentrações, que já possuem estudos de bioequivalência e estudos comparativos entre produtos a serem importados, referência internacional e referência nacional. Além disso, é tido como instrumento de previsão do comportamento de futuros estudos de bioequivalência.

Descrição do método:

- Quanto à quantidade de cubas utilizadas no perfil de dissolução (n), quanto maior este número, mais exato será o resultado final do teste. Uma somatória de 12 cubas analisadas para cada amostra é um número suficiente para a finalização do teste, sendo que a ordem de cubas analisadas não interferirá na conclusão do relatório final;
- Coletar alíquotas em 5 tempos, retirar alíquota sempre em 15 min. O tempo 4 corresponde ao tempo do teste de dissolução e o tempo 5 é o dobro do tempo 4;
- Fazer pelo menos 3 coletas antes de 65% de dissolução;
- O padrão utilizados na quantificação das amostras deve apresentar pureza conhecida e rastreada;
- Quando a quantificação ocorrer através de espectrofotometria UV, o pesquisador deverá fazer um estudo de linearidade da droga em questão em todos os meios de dissolução propostos;
- O estudo de perfil de dissolução deverá ocorrer com reposição de meio de dissolução;
- A conclusão final de um perfil de dissolução baseia-se em dois parâmetros, f_1 (Fator de Diferença) e f_2 (Fator de Similaridade), que possuem intervalos aceitáveis: $f_1= 0$ a 15 e $f_2= 50$ a 100. Entretanto, existem ainda outros fatores determinantes que fogem desses intervalos e que pré-determinam um comportamento satisfatório do

estudo de Bioequivalência. Um deles é a análise das curvas obtidas dos dois produtos (referência e teste), sendo que a mesma é concluída caso por caso;

- Todas as informações referentes aos produtos, condições de análises, equipamentos, bem como os resultados, devem ser apresentados na planilha de acompanhamento de equivalência farmacêutica, no formato do anexo I do POP MEF 007, podendo ser adaptada de acordo com o número de informações, como, por exemplo, o número de cubas analisadas e os tempos de coleta;
- O gráfico apresentado no relatório final deve conter as duas curvas comparativas, (a curva teste e referência).

9. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA

O termo “validação” faz parte das Boas Práticas Laboratoriais. Na indústria farmacêutica moderna são indispensáveis o conceito e a prática de validação. Qual é sua importância? Refere-se a uma área de responsabilidade que até agora foi omitida ou será uma nova designação para procedimentos antigos?

O termo “validação” surgiu das Boas Práticas de Manufatura (GMP) elaboradas pelo FDA. Lá podemos encontrar na seção 211.194 (a) :

“A exatidão, sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade dos métodos analíticos empregados pelo laboratório devem ser estabelecidos e documentados.

Durante os trabalhos de rotina, o analista, com certeza, examina as variáveis apresentadas quando desenvolve um novo método, mas esta tarefa geralmente não é planejada e não tem um registro confiável. Também, devido à falta de tempo, ele próprio estabelece os testes necessários, que podem não ser adequados. Agora, o processo de validação exige um programa de testes descrevendo o que deve ser validado, e como deve ser realizado, antes de que qualquer teste seja efetuado, e garantir que os resultados sejam registrados. Em contraste com a validação de processo, a validação de métodos analíticos

não tem como objetivo estabelecer limites, mas sim o exame dos parâmetros característicos aos métodos de análise.

Segundo a USP XXII e USP 23, a validação de métodos analíticos é o processo pelo qual é estabelecido, através de estudos de laboratório, que as características de execução dos métodos atendem às exigências das aplicações analíticas propostas.

Todos os métodos necessários para a caracterização de matérias-primas, produtos intermediários e produtos acabados devem ser validados. Normalmente a literatura se restringe aos métodos quantitativos, mas isto não é suficiente. Quando uma especificação é emitida, geralmente contém os seguintes tipos de testes: identidade, propriedades físicas, pureza e ensaios quantitativos. Em princípio, os métodos usados para todas essas determinações devem ser validados, não sendo esquecidos os métodos para amostragem, para controles em processo e para determinar a estabilidade, tanto do fármaco isolado, como da formulação acabada, em seu envase definitivo.

O desenvolvimento de métodos analíticos sensíveis, exatos e precisos para a determinação dos princípios ativos dos medicamentos, tanto em matrizes simples como em amostras biológicas, representou um avanço notável na quantificação dos processos de absorção e sua correlação com os fatores de formulação da dosagem adequada. No Brasil, hoje é possível realizar estudos de biodisponibilidade, onde pode ser determinada a quantidade do fármaco que penetra na circulação sanguínea, quantificada pela determinação da área sob a curva (ASC), e a velocidade em que se dá esse processo, fatores determinantes na resposta terapêutica ao se administrar um medicamento por via oral.

A Validação deverá garantir que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando sempre, a confiabilidade dos resultados, devendo apresentar precisão, linearidade, sensibilidade e especificidade, adequados a análise. É importante ressaltar que todos os equipamentos devem estar calibrados e os analistas qualificados e adequadamente treinados.

Deve-se utilizar substâncias químicas de referência ou padrões biológicos oficializados por Farmacopéia Brasileira ou outras reconhecidas e autorizadas pela ANVISA. São admitidos estudos utilizando padrões secundários desde que seja comprovada sua certificação.

Em estudos de biodisponibilidade e bioequivalência deve-se utilizar padrão interno, quando forem utilizados métodos cromatográficos.

Itens necessários para validações de métodos analíticos:

1. Precisão
2. Exatidão
3. Curva de calibração / linearidade
4. Intervalos de curva de calibração
5. Especificidade / Seletividade
6. Limite de Quantificação
7. Limite de Detecção
8. Robustez

1) Precisão – a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Essa é considerada em três níveis:

a) Repetibilidade (precisão intracorrída) – a concordância entre os resultados, dentro de um curto período de tempo, com o mesmo analista e mesma instrumentação. A repetibilidade do método é verificada por, no mínimo, 9 (nove) determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 (três) concentrações baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada, ou um mínimo de 6 determinações a 100% da concentração do teste;

b) Reprodutibilidade (precisão interlaboratorial) – concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos. Geralmente são aplicados à padronização de metodologia analítica, por exemplo, para inclusão de metodologia em farmacopéias. Esses dados não precisam ser apresentados para a concessão de registro.

2) Exatidão – a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro.

3) Linearidade – a capacidade de uma metodologia analítica demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado.

4) Intervalo – a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Normalmente é derivado do estudo de linearidade e depende da aplicação pretendida do método (Tabela 3). É estabelecido pela confirmação de que o método apresenta exatidão, precisão e linearidade adequadas, quando aplicados a amostras contendo quantidades determinadas de substâncias dentro do intervalo especificado.

5) Especificidade e Seletividade – a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz.

6) Limite de Detecção – a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas.

7) Limite de Quantificação – a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis, sob as condições experimentais estabelecidas.

8) Robustez – a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Indica sua confiança durante o uso normal.

RESULTADOS

VIII-RESULTADOS

Tabela 03-Descrição dos Medicamentos utilizados

	<i>Medicamento Teste</i>	<i>Medicamento Referência</i>
Nome Genérico	Oxcarbazepina	Oxcarbazepina
Nome Fantasia	Oxcarb®	Trileptal®
Industria	União Química Farmacêutica Nacional S.A	Novartis Biociencias S.A
Forma Farmacêutica	comprimido	comprimido
Concentração	600 mg	600 mg
Lote	410753	Z0013
Data de Fabricação	10/04	06/04
Data de Validade	10/06	05/06



Figura 26 – Medicamentos utilizados no estudo piloto

Tabela 04-Equipamentos utilizados

EQUIPAMENTO	MARCA	MODELO	LIVRO DE REGISTRO
Balança analítica	Mettler Toledo	AB204S	014-01
Dissolutor	VanKel	7010	001-01
HPLC	SHIMADZU	SCL 10 A vp	003-01

Tabela 05-Vidrarias utilizadas no estudo piloto

Vidraria	Código
Balão Volumétrico de 200mL	BV200
Balão Volumétrico de 100mL	BV100
Pipeta Volumétrica de 10 mL	PV10
Pipeta Volumétrica de 5 mL	PV5

Tabela06- Códigos das vidrarias utilizadas (Rastreabilidade)

Vidraria	Código do Certificado de Calibração		
BV200	BV201	BV202	BV203
BV100	BV101	BV102	BV103
PV10	PV11	PV12	PV13
PV5	PV51	PV52	PV53

Tabela 07- Reagentes e padrões utilizados no estudo piloto

Reagente/Padrão	Fabricante	Lote	Validade
Oxcarbazepina	Sigma	0310000219	Jun/05
Acetonitrila	J.T.Baker	406147R	07/09
Fosfato monobásico de Pótassio	J.T.Baker	X30C24	Jul/12

1. RESULTADOS

Aspecto-Forma

Medicamento Teste: comprimido revestido- de acordo

Medicamento Referência: comprimido revestido- de acordo

Comprimido oblongo, revestido, com núcleo amarelo claro

Cor

Medicamento Teste: Amarelo claro

Medicamento Referência: Amarelo claro

Peso médio

Amostra	Peso (mg) Teste	Peso(mg) Referência
1	862,5	839,3
2	856,2	829,1
3	864,8	825,6
4	873,8	822,9
5	847,5	808,7
6	869,5	806,2
7	881,5	823,3
8	852,0	828,4
9	857,9	839,1
10	870,7	826,5
11	867,1	831,9
12	870,7	833,8
13	862,6	843,0
14	873,1	822,7
15	875,3	834,2
16	854,7	845,3
17	869,0	820,4
18	865,9	826,6
19	868,0	818,0
20	856,9	832,3
Média	864,99	827,87

Tabela 08- Peso médio

Nenhuma das 20 unidades apresentaram peso fora do limite de $\pm 5\%$ do peso médio (821,74 a 908,23 mg) para o medicamento teste e (786,48 a 869,26 mg) para o medicamento referência, conforme preconiza a Farmacopéia Brasileira IV.

Teste de Identificação (HPLC)

	Medicamento Teste	Medicamento Referência	Padrão
Tempos de Retenção	16,936 min	16,867 min	16,884 min
Resultado	positivo	positivo	positivo

Tabela 09-Resultado do Teste de identificação

As amostras (teste, Referência e Padrão) apresentaram tempos de retenção semelhantes em torno de 16 min, de acordo com as figuras abaixo, os cromatogramas encontram-se em anexo.

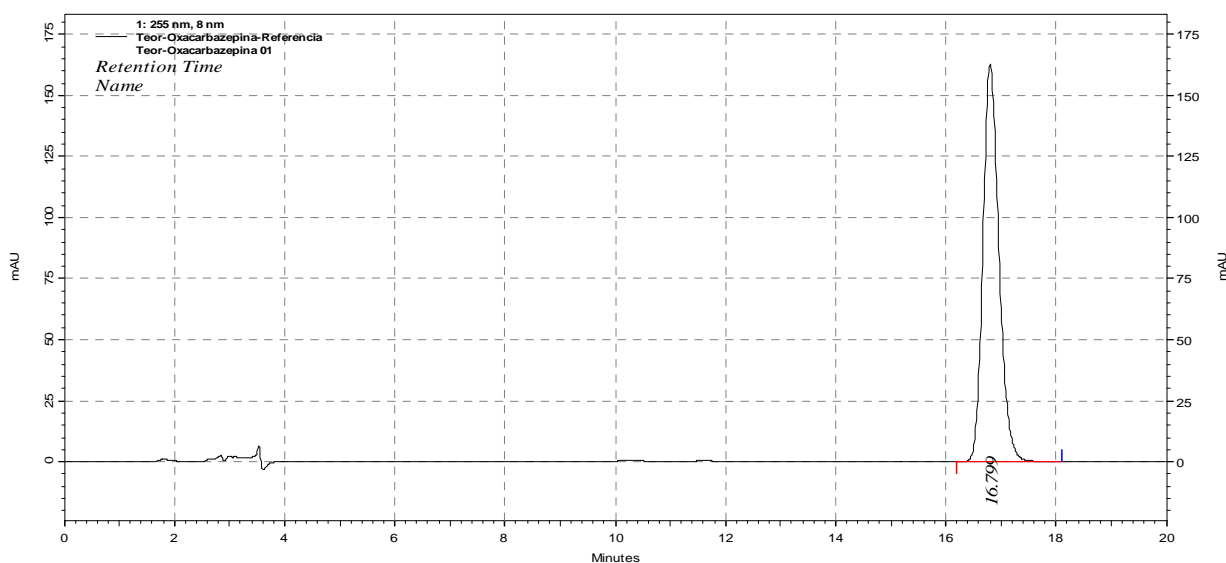


Figura 27- Cromatograma de Identificação do Medicamento Referência

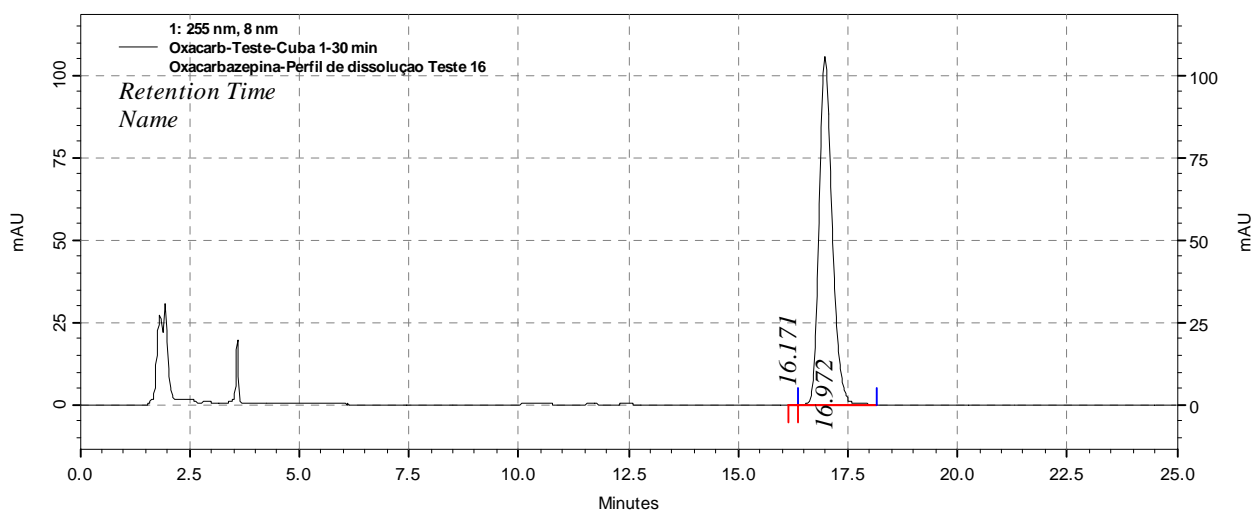


Figura 28- Cromatograma de Identificação do Medicamento Teste

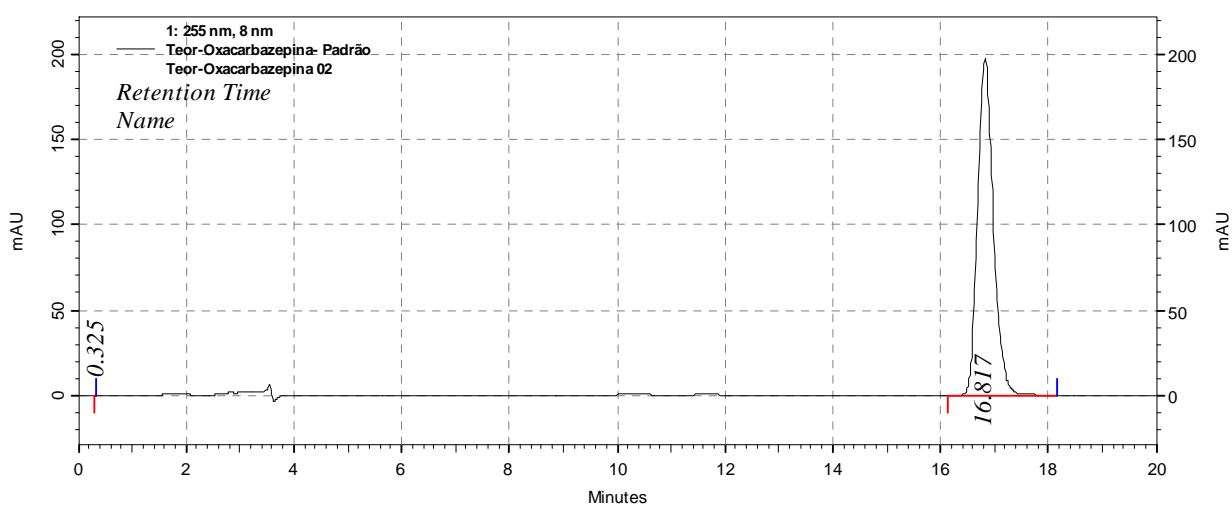


Figura 29- Cromatograma de Identificação da substância Padrão

Determinação da Dureza

Comprimido	Teste (N)	Referência (N)
1	215,16	195,68
2	215,75	189,45
3	209,11	198,31
4	211,05	200,03
5	210,08	193,65
6	195,29	187,48
7	210,35	203,5
8	184,38	198,97
9	201,16	199,02

10	213,14	197,98
Média ± DPR	206,55 ±10,02	196,41 ± 4,93

Tabela 10- Resultado do teste de Dureza

Todas as unidades testadas apresentaram dureza aceitáveis acima de 30 N que é o limite mínimo preconizado pela Farmacopéia Brasileira, todos encontram-se acima de 150 N, considerados comprimidos duros ideal ao processo de revestimento e drageamento.

Determinação do tempo de Desintegração

- Tempo de desintegração do medicamento Teste: 3min e 24s
- Tempo de desintegração do medicamento Referência: 4min e 20s

Todas as 06 unidades testadas se desintegraram completamente dentro do tempo de até 1h como preconiza o método geral (V.1.4.1) da Farmacopéia Brasileira IV edição. Esta diferença observada de quase 1 min entre o tempo de desintegração do referência em relação ao medicamento teste pode ser explicado pela diferença no processo de compressão utilizados na confecção dos comprimidos ou no tipo de revestimento / drageamento empregado.

Dissolução

Condições Analíticas

Meio de dissolução: Lauril sulfato de sódio a 1% (p/V)

Aparato: 2 pás

Rotação: 60 rpm

Tempo de coleta: 45 min

Temperatura: 37 ± 0,5°C

Volume das cubas: 900 mL

Volume de amostra: 10 mL

Método de quantificação: HPLC

Comprimento de onda: 255 nm

Condições cromatográficas:

Diluyente: Metanol e Lauril sulfato de sódio 1%

Fase móvel Isocratica: acetonitrila: tampão fosfato pH 6,8 : água ultrapura (252:56:692).

Coluna: C₁₈ 4,6 x 250 mm (Symmetry® C₁₈ 5µm, Waters) fase reversa

Fluxo: 1,0 mL / minuto

Detector: UV

Comprimento de onda: 255 nm

Tempo aproximado de corrida: 20 minutos

Tempo aproximado de retenção: 17 minutos

Volume de injeção: 50 µL

Cuba	1	2	3	4	5	6
%dissolvida	94,19	91,32	95,69	93,10	91,30	95,24
A=aprovado	A	A	A	A	A	A

Tabela 11- Resultado da dissolução do medicamento teste

Cuba	1	2	3	4	5	6
%dissolvida	75,17	75,01	82,13	70,19	82,80	70,24
A=aprovado	A	A	A	A	A	A

Tabela 12- Resultado da dissolução medicamento referência

Todas as amostras estão acima de 70% dissolvidas no tempo de 45 min.

Perfil de dissolução

TEMPO (MIN)	15	20	30	45	90
Cubas					
1	82,6	87,1	90,6	90,3	93,2
2	81,4	84,8	87,7	90,0	91,7
3	80,4	85,1	91,1	90,1	93,4
4	81,8	83,5	88,1	90,6	93,1
5	81,7	85,2	89,6	90,2	93,3
6	81,1	83,8	88,8	89,3	93,4
7	80,0	83,7	90,3	90,1	92,4
8	80,2	83,9	88,2	99,8	88,7
9	74,7	81,2	84,1	90,6	94,3
10	74,4	79,7	84,4	88,8	90,4
11	76,7	82,5	85,0	90,1	90,9
12	71,8	78,2	86,4	90,7	93,2
Média	78,9	83,2	87,9	90,9	92,3
DPR%	4,5	3,0	1,5	3,1	1,7

Tabela 13 –Perfil de dissolução medicamento teste

TEMPO (MIN)					
Cubas	15	20	30	45	90
1	79,3	80,8	84,0	91,8	93,0
2	79,4	81,5	85,5	90,1	90,1
3	76,1	80,6	86,2	91,7	89,9
4	78,8	82,2	85,9	88,1	89,3
5	83,5	89,1	87,4	88,2	91,9
6	79,8	83,6	84,0	87,7	91,2
7	78,9	82,9	84,6	86,5	90,6
8	81,0	84,0	86,1	86,1	90,0
9	79,9	85,4	89,2	91,7	94,4
10	77,6	82,9	86,3	88,4	87,6
11	87,5	91,0	92,4	95,9	92,9
12	79,7	82,7	84,6	93,7	92,5
Média	80,1	83,9	86,4	90,0	91,1
DPR%	3,6	3,8	2,8	3,3	2,1

Tabela 14- Perfil de dissolução medicamento referência

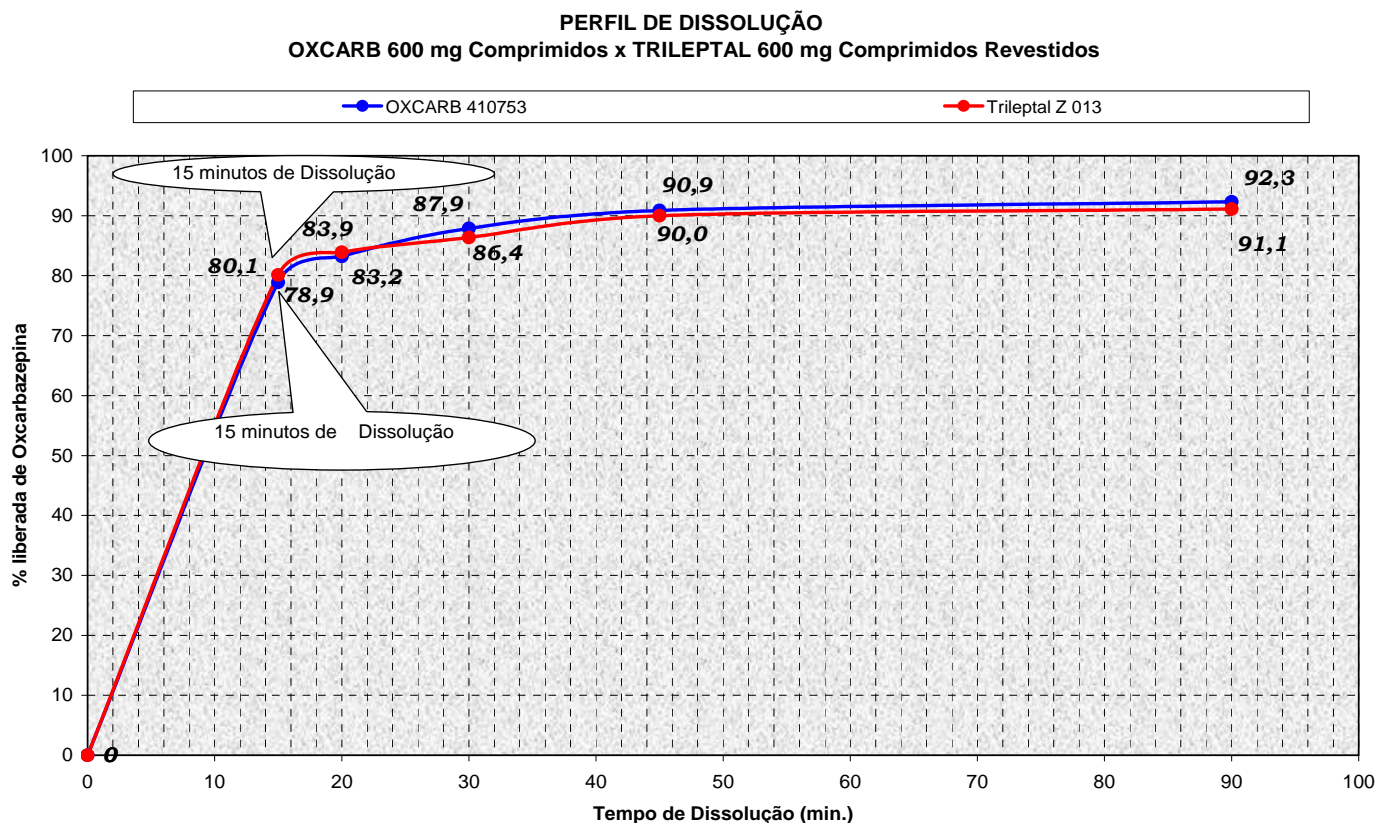


Figura 30-Gráfico do perfil de dissolução

1.9 Avaliação dos resultados - Perfil de dissolução

Como a percentagem de dissolução foi menor que 85% em 15 minutos foi necessário calcular o f1 (fator de diferença) e f2 (fator de semelhança) conforme a Farmacopéia Brasileira IV. Os valores de f1 aceitáveis, tem que está entre os valore de 0 a 15, e os valores para o f2 aceitáveis tem que está entre 50 a 100.

$$f1 = \frac{\text{Somatória (REF - TESTE)} \times 1000}{\text{Somatória (REF)}}$$

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \text{somatória (ref - teste)}^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\}$$

- Fator de diferença f1 = 1,27
- Fator de semelhança f2 = 78,80
- DPR nos três primeiros tempos foram menor que 20 %.
- DPR nos outros tempos foram menor que 10 %.

O perfil de dissolução entre o medicamento teste e o medicamento referência apresenta similaridade.

2. CONCLUSÃO DO ENSAIO PILOTO

Considerando os resultados apresentados, concluímos serem equivalentes farmacêuticos os lotes dos medicamentos teste e o respectivo referência, analisados neste estudo piloto.

Tabela 15- QUADRO COMPARATIVO ENTRE OS RESULTADOS DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA FEITA NO EQFAR 47* E EQFAR 01*

Ensaio	Resultados EQFAR 047		Resultados EQFAR 01		Especificação	Referências
	Medicamento Teste	Medicamento Referência	Medicamento Teste	Medicamento Referência		
Forma	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	Comprimido revestido	Segundo F. Bras. IV ed.
Cor	Amarelo claro	Amarelo claro	Amarelo claro	Amarelo claro	–	Segundo F. Bras. IV ed.
Peso médio	864,99 mg	827,87 mg	862,77 mg	822,38 mg	–	Segundo F. Bras. IV ed.
Dureza	213,14 N	197,98 N	289,55 N	209,20 N	–	Segundo F. Bras. IV ed.
Desintegração	Passa o teste 3min 24 seg	Passa o teste 4min 20 seg	Passa o teste 1min 22 seg	Passa o teste 1min 34 seg	–	Ficha téc. Do solicitante
Dissolução	75,92%	88,78 %	79,43 %	88,47 %	Mínimo de 70% em 45 min	Ficha téc. Do solicitante
Identificação	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Oxcarbazepina	Ficha téc. Do solicitante

*EQFAR 047= Centro de Equivalência Farmacêutica da UNIFAC-UFC

*EQFAR 01= Centro de Equivalência Farmacêutica da UFMG

ENSAIO DE PROFICIÊNCIA

IX-ENSAIO DE PROFICIÊNCIA

Entre as principais atividades da Farmacopéia Brasileira está a elaboração de monografias para matéria-prima e especialidades farmacêuticas, com a finalidade de estabelecer os requisitos mínimos de qualidade que os medicamentos devem, obrigatoriamente obedecer. Tendo em vista que no Brasil, os ensaios de proficiência no setor farmacêutico não têm sido aplicados rotineiramente, o que se deve, em parte, a pouca experiência e relativa carência de provedores acreditados nessa área, a Farmacopéia Brasileira juntamente com a ANVISA, disponibilizou aos laboratórios da Rede REBLAS a primeira rodada do Ensaio de Proficiência. Os Ensaios de Proficiência tem como objetivo primordial auxiliar na melhoria do desempenho analítico dos laboratórios participantes, permitindo que eles possam acompanhar erros comuns em suas atividades analíticas de rotina, objetiva também determinar o desempenho dos laboratórios nos ensaios propostos; monitorar continuamente o desempenho dos laboratórios; proporcionar subsídios aos laboratórios para identificação e solução de problemas analíticos; identificar diferenças interlaboratoriais; fornecer confiança adicional aos clientes do laboratório.

A primeira rodada do Ensaio de Proficiência da Farmacopéia Brasileira aconteceu em janeiro de 2006 e envolveu a distribuição de amostras homogêneas aos laboratórios participantes para que efetuassem as determinações em conformidade com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira .Inicialmente utilizou-se amostras de comprimidos de cloridrato de propranolol, para que fosse feita a determinação de peso em formas farmacêuticas e teste de doseamento. O Laboratório obteve desempenho proficiente, sendo aprovado em todos os testes analisados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

X-CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Ensaio Piloto de Equivalência Farmacêutica realizado no laboratório além de demonstrar serem equivalentes farmacêuticos os medicamentos analisados, ratificou a sua capacidade em realizar os ensaios a que se destina uma vez que os resultados foram compatíveis com os resultados encontrados no EQFAR 01-CEDAFAR-MG, demonstrando também reprodutibilidade, ou seja precisão interlaboratorial que é a concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes .

A participação do EQFAR 47-UNIFAC na 1ª rodada de Ensaios de Proficiência da Farmacopéia Brasileira, tendo sido considerado aprovado e obtendo desempenho proficiente vem corroborar com seu excelente desempenho analítico.

CONCLUSÃO

XI-CONCLUSÃO

Nosso laboratório foi implantado e habilitado a rede REBLAS em 22 de junho de 2004 cumprindo todas as exigências legais preconizados pela ANVISA/GGLAS.

CONSULTAS BIBLIOGRÁFICAS

XII-CONSULTAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR ISO/IEC 12025: **requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração**. Rio de Janeiro, 2001. 20p

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Procedimento GGLAS 02/17025**. Procedimento operacional da Reblas que estabelece os critérios para habilitação de laboratórios segundo a ISO/IEC 17025. 2ª ed., Brasília, 2002.

BRAGA, R. M. C. Otimização e validação analítica do tamoxifeno em plasma, avaliação da biodisponibilidade e biodisponibilidade de especialidades farmacêuticas sólidas à base do citrato de tamoxifeno comercializadas no Brasil. **Dissertação de Mestrado da Universidade Federal de Pernambuco**. Departamento de Ciências Farmacêuticas, 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 41, de 28 de abril de 2000. As entidades ou empresas que porventura pretendam cadastrar-se na ANVS/MS para se habilitarem à realização dos ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência deverão proceder ao preenchimento de formulário específico disponível, via Internet, no endereço eletrônico <http://anvisa.gov.br>, seção da Rede Brasileira de Laboratórios, item cadastramento. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 84, seção 1, p. 12 e 13. Brasília, DF. 3 mai. 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 104, seção 1, p. 25-26. Brasília, DF. 2 jun. 2003 c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n 104, seção 1, p. 28-30. Brasília, DF. 2 jun. 2003 d.

BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 11 fev. 1999 b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. Determina a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução". **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 171, seção 1, p. 93 e 94. Brasília, DF. 3 set. 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 84, de 19 de março de 2002. **Diário Oficial da União**, n. 54, seção 1, p. 75-119, 20/3/2002.

ENGELKE, F. Ética dos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade. **Farmácia & Química**, p. 21, outubro de 1998.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drugs Administration. **Guidance for Industry. Dissolution Testing for Immediate Release Solid Oral Forms' Dissolution Technologies**. Novembro, 1997.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4^o ed. São Paulo : **Atheneu**, 1988.

LEITE, Flávio, **Validação em análises químicas**. Campinas, SP: Editora Átomo, 2002. 4^a edição. 278 p.,il.

HOWARD C. A., NICHOLAS, G.P., LOYDE, V.A.J.. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**-6 ed, 2000.

STORPIRTIS, S. **Biofarmácia e Farmacocinética : ensino e pesquisa**. São Paulo : Infarma, p. 19-20, 1993.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Univ. S. Paulo**. (São Paulo), v. 31, n. 2, p. 63-7, 1995.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R; GASPAROTTO, S.F.; VILANOVA, C.M. A Equivalência Farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Gerência de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

PIANETTI, G.A., CAMPOS, L.M.M., NUNAN, E.A., SOARES, C.D.V.. **Controle de qualidade de medicamentos – genéricos e similares**, Fortaleza, 2001, Apostila.

PINHEIRO, M.C.G.; Equivalência Farmacêutica-Proposta de manual para a implantação e a padronização de centros em conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes. **Dissertação de Mestrado da Universidade Federal do Ceará**, 2004.

Qi, M.L.; Wang P.; Wang L.J.; Fu R.N. LC method for the determination of oxcarbazepine in pharmaceutical preparations. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, p.57-62, 2003.



ANEXOS