

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

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA
Proposta de manual para a implantação e a padronização de centros em
conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes**

MARIA DO CARMO GOMES PINHEIRO

FORTALEZA

2004

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

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA
Proposta de manual para a implantação e a padronização de centros em
conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes**

MARIA DO CARMO GOMES PINHEIRO

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 grau de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2004

MARIA DO CARMO GOMES PINHEIRO

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA
Proposta de manual para a implantação e a padronização de centros em
conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes

Aprovada em 22 de outubro 2004

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Gerson Antônio Pianetti
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Dedico este meu trabalho à minha família: meu pai;
minha mãe, que não está mais conosco e deixou
saudades; meus irmãos; minhas queridas irmãs;
minha nora e meu filho amado, motivo de todos os
meus esforços, e meu companheiro maravilhoso,
razão da minha paz, serenidade e alegria de viver.

AGRADECIMENTOS

À **Agência Nacional de Vigilância Sanitária** (Anvisa), por me ter dado a oportunidade de realizar esse curso de pós-graduação.

Dr. Galdino Guttmann Bicho, Gerente-Geral e toda a Equipe da Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Anvisa (GGLAS/Anvisa); **Dr.^a Marta Maria Bolson** e **Dr.^a Líbia Bentes Machado**, que trabalham comigo, avaliando os laboratórios da área de medicamentos e os centros de equivalência farmacêutica, pelo incentivo.

Dr.^a Maria Lúcia Prest Martelli, colega da GGLAS, por ter me apoiado e cedido fotos de equipamentos, que ilustram este trabalho.

Dr.^a Rossana Maria Carvalho Braga, colega da GGLAS, por sempre se mostrar disponível para atender aos meus pedidos de ajuda, colaborando com o meu desenvolvimento técnico e científico e, conseqüentemente, com este trabalho.

Sr. José Lúcio Costa, colega da Anvisa, exímio em informática, por sua solicitude, competência e ajuda com as ilustrações deste trabalho.

Aos centros de equivalência farmacêutica da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde da Anvisa (EQFAR), principalmente aqueles que me cederam fotos: **EQFAR01** – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais; **EQFAR19** – EMS S.A.; **EQFAR36** – Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas – ICF; **EQFAR44** – Equifarma Brasil Serviços Ltda.; **EQFAR46** – Unidade de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Dr.^a Maria Elisabete Amaral de Moraes, minha querida orientadora, que acreditou em mim, me incentivou e esteve sempre a disposição para me atender e me orientar.

Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho, pelos ensinamentos e pelas belíssimas aulas, que muito colaboraram para o meu crescimento científico.

Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra, que contribuiu científica e tecnicamente com a minha formação de pós-graduação, e principalmente nos transmitiu, à turma toda, sua tranquilidade e serenidade.

Dr. Gerson Antônio Pianetti, colega e professor que sempre me apoiou, orientou e ajudou neste trabalho.

Professores do Curso de Pós-graduação, por terem transmitido, com tanta dedicação e carinho, os seus conhecimentos e experiência.

Colegas de Pós-graduação, por compartilharem os momentos de alegria, de tristeza, de saudades, de preocupação e a vitória alcançada. Agradeço especialmente ao **Arnaldo**, que me ajudou muito.

Toda a equipe técnica e administrativa da UNIFAC, por me ter acolhido e ajudado com presteza e dedicação.

Dr.^a Carmen Dahlia, amiga de muitas horas, por suas críticas sempre construtivas e por corrigir meu português.

Dr. Luiz Carlos Pelizari Romero, meu querido companheiro que participou de todos os momentos deste meu trabalho, apoiando e me ajudando nas pesquisas, corrigindo a minha escrita e, principalmente, por ter compreendido a minha ausência.

Minhas queridas irmãs Teca e Beloca, por me terem recebido em suas casas e pelo carinho que me dedicaram.

**Cada dia que dedicamos ao trabalho e ao de que
gostamos, acrescentamos conhecimentos.**

(Flávio Leite *in Validação em Análise Química*)

RESUMO

Equivalência Farmacêutica de Medicamentos: Proposta de Manual para a Implantação e a Padronização de Centros em Conformidade com as Normas Técnicas e a Legislação Sanitária Vigentes. Maria do Carmo Gomes Pinheiro. Orientadora: Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2004.

Com a implantação da política de incentivo ao medicamento genérico, no Brasil, em 1999, os estudos de equivalência farmacêutica tornaram-se elementos estratégicos para a sua implementação e seu êxito. Para a realização desses estudos, foi criada uma rede de laboratórios, habilitados e supervisionados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, sob a denominação de centros de equivalência farmacêutica (EQFAR), que passaram a integrar a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas). Os critérios para a habilitação e operação dos centros, bem como para a realização, de maneira padronizada, dos estudos de equivalência farmacêutica, foram definidos por meio de um conjunto de regulamentos (leis, resoluções e normas técnicas) cuja abrangência, variedade e extensão nem sempre facilitam seu conhecimento, compreensão e aplicação correta, tanto por parte dos interessados na implantação desses centros como dos agentes de vigilância sanitária no seu trabalho de avaliação, habilitação e fiscalização dos Centros e de coordenação da rede. Este material consolida o conteúdo dos regulamentos em vigor, sistematizando-os segundo os seguintes capítulos: documentação de referência, pessoal, biossegurança e organização laboratorial, instalações e acomodações ambientais, sistema da qualidade, equipamentos, materiais de laboratório e os principais ensaios que compõem os estudos de equivalência farmacêutica e elaboração do certificado analítico. Objetiva facilitar, por meio de sua manualização, o acesso dos interessados na implantação e operação de centros de equivalência farmacêutica e dos agentes de vigilância sanitária à informação sistematizada e consolidada sobre a matéria.

Palavras-chave: Medicamento. Estudos de equivalência farmacêutica. Centro de Equivalência Farmacêutica (EQFAR). Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas/Anvisa).

ABSTRACTS

Pharmaceutical equivalence of medicament: a manual for implementation and standardization of centers, according to the actual technical norms and legislation. Maria do Carmo Gomes Pinheiro. Advisor: Dr Maria Elisabete Amaral de Moraes. Master's Dissertation. Post-Graduate Program in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceara, 2004

In 1999, the policy of generic medicaments was implemented in Brazil, and the availability of pharmaceutical equivalence essays became strategic for its success. A group of laboratories was identified, evaluated and qualified, as a network, by the National Sanitary Surveillance Agency (Anvisa) to perform such studies. These laboratories were named 'centers for pharmaceutical equivalence' (EQFAR), and were integrated to The Brazilian Network of Analytical Laboratories on Health (REBLAS). The criteria for qualification and operation of the centers, as well as to perform standardized pharmaceutical equivalence essays, were established by a set of regulations (laws, *resolutions* and technical rules). The extent, diversity and complexity of these regulations do not always facilitate its knowledge, comprehensive and correct application for people interested in implementation of those rules on the centers as well as the National Sanitary Surveillance Agency tasks of evaluation, qualification and audition. This material consolidate the content of the regulation in force, systematizing them according the following chapters: referential documentation, human resources, biosafety and laboratorial organization, facilities and installations, quality assurance, equipment, materials, and the principals essays that compose the studies of pharmaceutical equivalence and the preparation of their analytical certification. It aims to be a practical instruction – like a manual – that allows the rapid access to the weighty information and to facilitate the work of people interested in implement a center of pharmaceutical equivalence and for those from the Sanitary Surveillance Agencies.

Key words: Medicament. Essays of pharmaceutical equivalence. Centers of Pharmaceutical Equivalence (EQFAR). Brazilian Network of Analytical Laboratories on Health (REBLAS).

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	4
AGRADECIMENTOS	5
EPÍGRAFE	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
SUMÁRIO	10
LISTA DE FIGURAS	15
LISTA DE QUADROS E TABELAS	17
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	19
1 INTRODUÇÃO	22
1. Características do setor produtor de medicamentos no Brasil	22
2. Evolução do mercado e das políticas de medicamentos no Brasil	23
3. Medicamentos genéricos	27
4. A situação atual dos centros de equivalência farmacêutica da Reblas	29
5. Justificativa	32
2 OBJETIVOS	35
3 METODOLOGIA	36
CAPÍTULO 1 – DOCUMENTAÇÃO DE REFERÊNCIA	37
1. Documentos de Referência – Resoluções Diretivas Colegiadas (RDC)	39
1.1. <i>Resolução Diretiva Colegiada (RDC) Anvisa nº 229, de 24 de junho de 1999</i>	39
1.2. <i>Resolução Diretiva Colegiada (RDC) Anvisa nº 41, de 28 de abril de 2000</i>	39
1.3. <i>Resolução Diretiva Colegiada (RDC) Anvisa nº 135, de 29 de maio de 2003</i>	42
1.4. <i>Resolução Diretiva Colegiada (RDC) Anvisa nº 133, de 29 de maio de 2003</i>	44
1.5. <i>Resolução Diretiva Colegiada (RDC) nº 79, de 11 de abril de 2003</i>	45
2. Documentos de Referência – Resoluções Específicas (Re)	45
2.1. <i>Resolução Específica (RE) nº 897, de 29 de maio de 2003</i>	46
2.2. <i>Resolução Específica (RE) nº 899, de 29 de maio de 2003</i>	47
2.3. <i>Resolução Específica (RE) nº 310, de 01 de setembro de 2004</i>	57
3. Documentos de Referência – Normas Técnicas	58
3.1. <i>NBR ISO/IEC 17025</i>	58

CAPÍTULO 2 – PESSOAL	61
1. O Coordenador do Centro, ou Gerente	63
2. Responsável Técnico (Gerente Técnico ou Diretor de Estudo)	64
2.1. <i>Responsabilidades do Responsável Técnico</i>	64
2.2. <i>Perfil do Responsável Técnico</i>	65
2.3 <i>Atribuições do Responsável Técnico</i>	66
3. Gerente da Qualidade	67
3.1. <i>Responsabilidades do Gerente da Qualidade</i>	67
3.2. <i>Perfil do Gerente da Qualidade</i>	68
3.3. <i>Atribuições do Gerente da Qualidade</i>	68
4. O Responsável pela Biossegurança	70
4.1. <i>Responsabilidades do Responsável pela Biossegurança</i>	70
4.2. <i>Atribuições do Responsável pela Biossegurança</i>	71
5. Os Analistas	71
5.1. <i>Responsabilidades e atribuições dos Analistas</i>	72
CAPÍTULO 3 – SEGURANÇA DO TRABALHO: BIOSSEGURANÇA E ORGANIZAÇÃO LABORATORIAL	73
1. Biossegurança – proteção coletiva	74
1.1. <i>Comissão de Biossegurança</i>	74
1.2. <i>Gerenciamento de resíduos de serviço de saúde</i>	75
1.3. <i>Equipamentos de proteção coletiva</i>	75
1.4. <i>Outros procedimentos de biossegurança</i>	79
2. Biossegurança – proteção individual	82
2.1. <i>Equipamentos de proteção individual</i>	82
2.2. <i>Equipamentos auxiliares da pipetagem</i>	84
3. Organização do ambiente laboratorial	85
4. Organização da bancada de trabalho	87
CAPÍTULO 4 – INSTALAÇÕES E ACOMODAÇÕES AMBIENTAIS	89
1. Prédio onde está alocado o centro	91
2. Instalações laboratoriais e auxiliares	91
2.1. <i>Setor Administrativo</i>	92
2.2. <i>Setor de Ensaio Físico-químicos</i>	93
2.3. <i>Setor de Ensaio Microbiológicos</i>	96

CAPÍTULO 5 – SISTEMA DA QUALIDADE	99
1. Gerencia da Qualidade	100
2. Auditoria Interna (auto-inspeção)	100
3. Manual da Qualidade	101
3.1. <i>Objetivos do Manual da Qualidade</i>	101
3.2. <i>O Manual da Qualidade deve conter</i>	101
4. Documentação	102
4.1. <i>Procedimentos para definir os controles dos documentos da qualidade</i>	102
4.2. <i>Hierarquia da documentação da qualidade</i>	103
4.3. <i>Procedimentos operacionais padrão (POP)</i>	104
CAPÍTULO 6 – EQUIPAMENTOS	108
1. Principais instrumentos de medição, aparelhos e equipamentos utilizados para a realização de estudos de equivalência farmacêutica	110
1.1 <i>Agitador e outros aparelhos para serviços gerais</i>	110
1.2 <i>Autoclaves</i>	110
1.3 <i>Balança</i>	111
1.4 <i>Banho termostático (Banho-maria ou termobloco)</i>	113
1.5 <i>Banho ultra-sônico</i>	114
1.6 <i>Cabine de segurança biológica (CSB)</i>	114
1.7 <i>Capela de segurança química (CSQ)</i>	115
1.8 <i>Centrifuga</i>	115
1.9 <i>Conduvímetero</i>	115
1.10 <i>Cromatógrafo</i>	116
1.11 <i>Cronômetros</i>	117
1.12 <i>Densímetro</i>	117
1.13 <i>Desintegrador de comprimidos e cápsulas</i>	118
1.14 <i>Destilador e deionizador de água</i>	119
1.15 <i>Dissolutor de comprimidos e cápsulas</i>	119
1.16 <i>Durômetro</i>	120
1.17 <i>Espectrofotômetro</i>	121
1.18 <i>Estufa de incubação</i>	122
1.19 <i>Estufa de secagem e mufla</i>	123
1.20 <i>Freezer</i>	123

1.21. Friabilômetro	124
1.22. Karl Fischer ou aparelho de titulometria	125
1.23. Microscópio	125
1.24. Picnômetro	126
1.25. Pipeta ou micropipeta manual de volume fixo ou ajustável	127
1.26. Aparelho para medir a temperatura e faixa de fusão	127
1.27. Potenciômetro seletor de íons	127
1.28. Refrigerador	128
1.29. Sistemas de purificação da água (deionização ou osmose reversa)	129
1.30. Termômetros	129
1.31. Viscosímetro	130
1.32. Vidraria volumétrica (Classe A)	130
2. Considerações gerais	131
CAPÍTULO 7 – MATERIAL DE LABORATÓRIO	132
1. Reagentes	133
1.1. Água	134
2. Soluções	135
3. Substâncias químicas de referência (SQR)	135
3.1. Substâncias químicas de referência farmacopéica (SQRF)	135
3.3. Substâncias químicas de trabalho	137
4. Cepas padrão para o controle de ensaios microbiológicos	137
5. Outros materiais	138
CAPÍTULO 8 – ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA:	
PRINCIPAIS ENSAIOS E O CERTIFICADO ANALÍTICO	139
1. Realização de estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução, segundo o <i>Guia</i>	140
1.1. Considerações gerais	140
1.2. Considerações específicas sobre o ensaio de perfil de dissolução	142
2. Procedimentos	143
2.1. Critérios para os estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos isentos do estudo de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência	143
2.2. Critérios para os estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos para substituir a biodisponibilidade relativa ou bioequivalência	144

2.3. Critérios para os estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência	144
3. Relatório técnico/certificado de equivalência farmacêutica	145
4. Relatório técnico ou certificado de perfis de dissolução	145
5. Comparação de perfis de dissolução	145
6. Outros ensaios utilizados no estudo de equivalência farmacêutica	147
6.1. Ensaios que utilizam métodos analíticos físicos, químicos e físico-químicos	148
6.2. Ensaios que utilizam métodos microbiológicos e biológicos	148
6.3. Métodos físico-químicos mais utilizados para os ensaios de identificação e doseamento de fármacos	148
4 CONCLUSÃO	150
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	151
GLOSSÁRIO	157
ANEXO 1 – TRABALHO PUBLICADO: OS CENTRO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DA REBLAS (FÁRMACO & MEDICAMENTOS)	162
ANEXO 2 – CERTIFICADO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	170
ANEXO 3 – CERTIFICADO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO	173
ANEXO 4 – RESOLUÇÃO ESPECÍFICA (RE) ANVISA N.º 310, DE 1º DE SETEMBRO DE 2004	178

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Porcentual e número de centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas até dezembro de 2003, segundo a natureza da empresa mantenedora	31
Figura 2 – Representação esquemática da cabine de segurança biológica – classe II e da capela de exaustão química	77
Figura 3 – Símbolos sinalizadores para os chuveiros de emergência e os lava-olhos	78
Figura 4 – Tipos de extintores, segundo o uso, e sinalização do local de instalação	79
Figura 5 – Sinalização de segurança utilizada internacionalmente em laboratórios analíticos	80
Figura 6 – Símbolos de periculosidade utilizados internacionalmente em laboratórios analíticos	81
Figura 7 – Sinalização de equipamentos de uso obrigatório no ambiente laboratorial	81
Figura 8 – Sinalização de proibições de prática no ambiente laboratorial	81
Figura 9 – Equipamentos de proteção individual (EPI) utilizados em laboratórios analíticos	82
Figura 10 – Tipos de luvas mais utilizados em laboratórios analíticos e centros de equivalência farmacêutica	84
Figura 11 – Organização do ambiente laboratorial e da bancada de trabalho de um laboratório analítico	88
Figura 12 – Esquema-modelo da área do Setor Administrativo e das instalações auxiliares de um centro de equivalência farmacêutica	93
Figura 13 – Laboratório de Ensaio Físico-químicos e Sala de Lavagem de Material de um laboratório analítico	94
Figura 14 – Esquema-modelo da área laboratorial do Setor de Ensaio Físico-químico de um centro de equivalência farmacêutica	95
Figura 15 – Esquema-modelo da área laboratorial do Setor de Ensaio Biológicos e Microbiológicos de um centro de equivalência farmacêutica	97
Figura 16 – Esquema-modelo da área física de um centro de equivalência farmacêutica	98

Figura 17 – Hierarquia da documentação do Sistema da Qualidade segundo a NBR ISO/IEC 17025	104
Figura 18 – Tipos de balanças de precisão e analítica utilizadas nos centros de equivalência farmacêutica	113
Figura 19 – Tipos de cromatógrafos em fase líquida utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos	117
Figura 20 – Tipos de desintegrador e de densímetro utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos	118
Figura 21 – Tipos de dissolutores utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos	120
Figura 22 – Tipos de durômetros utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos	121
Figura 23 – Tipos de espectrofotômetros utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos	122
Figura 24 – Tipos de friabilômetro e Karl Fischer utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos	125
Figura 25 – Tipos de picnômetros utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos	126
Figura 26 – Tipos de potenciômetros utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos	128

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	– Centros de equivalência farmacêutica cadastrados, avaliados e habilitados pela Reblas no período de julho de 2001 a setembro de 2004	30
Tabela 2	– Centros de equivalência farmacêutica efetivamente habilitados pela Reblas no período até setembro de 2004, por unidade federada	31
Tabela 3	– Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas até setembro de 2004, segundo o tipo dos ensaios realizados	32
Tabela 4	– Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas até setembro de 2004, segundo a forma farmacêutica	32
Tabela 5	– Classificação dos testes, segundo sua finalidade	49
Tabela 6	– Ensaio necessários para a validação do método analítico, segundo sua finalidade	49
Tabela 7	– Limites percentuais do teor do analito que devem estar contidos no intervalo de linearidade para alguns métodos analíticos	53
Tabela 8	– Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico	57
Quadro 1	– Controle, requerimento mínimo e frequência da autoclave	111
Quadro 2	– Controle, requerimento mínimo e frequência das balanças de precisão e analíticas	112
Quadro 3	– Controle, requerimento mínimo e frequência da balança de infravermelho	112
Quadro 4	– Controle, requerimento mínimo e frequência do banho termostático	113
Quadro 5	– Controle, requerimento mínimo e frequência da cabine de segurança biológica	114
Quadro 6	– Controle, requerimento mínimo e frequência da capela de segurança química	115
Quadro 7	– Controle, requerimento mínimo e frequência da centrífuga	115
Quadro 8	– Controle, requerimento mínimo e frequência do condutivímetro	116
Quadro 9	– Controle, requerimento mínimo e frequência dos cromatógrafos em geral	116
Quadro 10	– Controle, requerimento mínimo e frequência do desintegrador de comprimidos e cápsulas	118

Quadro 11 – Controle, requerimento mínimo e frequência do destilador e deionizador de água	119
Quadro 12 – Controle, requerimento mínimo e frequência do dissolutor de comprimidos e cápsulas	120
Quadro 13 – Controle, requerimento mínimo e frequência do durômetro	121
Quadro 14 – Controle, requerimento mínimo e frequência do espectrofotômetro	122
Quadro 15 – Controle, requerimento mínimo e frequência da estufa de incubação	123
Quadro 16 – Controle, requerimento mínimo e frequência da estufa de secagem e da mufla	123
Quadro 17 – Controle, requerimento mínimo e frequência do freezer	124
Quadro 18 – Controle, requerimento mínimo e frequência do friabilômetro	124
Quadro 19 – Controle, requerimento mínimo e frequência do Karl Fischer ou aparelho de titulometria	125
Quadro 20 – Controle, requerimento mínimo e frequência do picnômetro	126
Quadro 21 – Controle, requerimento mínimo e frequência do picnômetro	127
Quadro 22 – Controle, requerimento mínimo e frequência do potenciômetro	128
Quadro 23 – Controle, requerimento mínimo e frequência do refrigerador	128
Quadro 24 – Cepas padrão mais utilizadas para o controle dos ensaios microbiológicos, em laboratórios analíticos em medicamentos e centros de equivalência farmacêutica	137

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abifarma – Associação Brasileira de Indústria Farmacêutica
ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas
AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Art. - Artigo
ATCC – *American Type Culture Collection*
BPL – Boas práticas de laboratório
BPB – Boas práticas de biossegurança
CEME – Central de Medicamentos
CCD – Cromatografia em camada delgada
CG – Cromatografia gasosa
CIP – *Collection de l’Institut Pasteur*
CIPA – Comissão Interna de Prevenção de Acidentes
CIVIV – Correlação *in vivo - in vitro*
CLAE – Cromatografia em fase líquida de alta eficiência
CSB – Cabine de segurança biológica
CSQ – Capela de segurança química
CPI – Comissão Parlamentar de Inquérito
CV – Coeficiente de variação
DCB – Denominação Comum Brasileira
DCI – Denominação Comum Internacional
CMD – Concentração média determinada
DEM – Distância Estatística Multivariada
DP – Desvio padrão
DPR – Desvio padrão relativo
EQFAR – Centros de Equivalência Farmacêutica
EPC – Equipamentos de proteção coletiva
EPI – Equipamentos de proteção individual
F. Bras. – Farmacopéia Brasileira
FDA – *Food and Drug Administration*
FEBRAFARMA – Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica

FFSOLI – Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação Imediata
GGLAS – Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública
HEPA – *High Efficiency Particulate Air*
IC – Inclinação da curva
IEC – *International Electromechanical Commission*
IMS – *Intercontinental Marketing Services*
INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia
ISO – *International Organization for Standardization*
LD – Limite de detecção
LAL – Lisado do Amebócito de Limulas
LNM – Laboratório Nacional de Metrologia
LQ – Limite de quantificação
mg - Miligrama
mL – Mililitro
MMI – Método Modelo Independente
nm – nanômetros
NBR – Norma Brasileira
NCIB – *National Collection of Industrial Bacteria*
NCPF – *National Collection of Pathogenic Fungi*
NCTC – *National Collection of Type Cultures*
NCYC – *National Collection of Yeast Cultures*
OECD – *Organization for Economic Co-Operation and Development*
POP – Procedimento Operacional padrão
PROC./GGLAS – Procedimento Operacional da GGLAS/Anvisa
PTB – (Organismo Internacional Alemão de Calibração e de Padronização)
RBC – Rede Brasileira de Calibração
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RDC – Resolução Diretiva Colegiada
RE – Resolução Específica
REBLAS – Rede Brasileira de Laboratórios de Saúde Pública
rpm – Rotações por minutos
SES – Suco entérico simulado
SGS – Suco gástrico simulado

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SQR – Substância química de referência

RDC – Resolução Diretiva Colegiada

RSS – Resíduos de Serviços de Saúde SUS – Sistema Único de Saúde

SSI – *Statens Serum Institut*

UF – Unidade Federada

UV - Ultravioleta

VCF – Variáveis críticas de fabricação

VIS – Visível

1 INTRODUÇÃO

1. Características do setor produtor de medicamentos no Brasil

O setor produtor de medicamentos no Brasil é atualmente composto por 553 laboratórios que produzem mais de dez mil apresentações farmacêuticas (IMS HEALTH, 2002). A indústria brasileira de medicamentos movimentou, anualmente, cinco bilhões de dólares (PRESIDENTE. Folha de São Paulo, 2003).

Cerca de 55 mil pontos de venda (FARMÁCIAS. Jornal do Commercio, 2003) comercializam, no País, em torno de 1,6 bilhões de unidades de medicamento por ano, nos últimos cinco anos. (FEBRAFARMA, 2004) Os dez maiores laboratórios dominam 50% do mercado (MEURER, 2003).

Esses números classificam o Brasil como o décimo mercado de medicamentos do mundo (IMS HEALTH, 2002). Apesar disso, uma Comissão Parlamentar de Inquérito, da Câmara dos Deputados, conhecida como “A CPI dos Medicamentos”, cujo relatório foi apresentado em maio de 2000, estimou que 70 milhões de brasileiros não dispõem de meios para fazer uso dos medicamentos essenciais à sua saúde (BRASIL. Congresso, 2000).

O Brasil caracteriza-se, do ponto de vista de sua capacidade técnica, operacional e comercial na área farmacêutica, como um país com capacidade de reprodução tecnológica, isto é, temos pouca capacidade inovadora nessa área e, menos ainda, possuímos uma indústria farmacêutica sofisticada, baseada em pesquisa inovadora – como, por exemplo, os Estados Unidos, a Suíça e o Japão –, no entanto, estamos em condições bem melhores do que outros países em desenvolvimento que, no máximo, conseguem produzir alguns medicamentos a partir de matéria-prima importada, ou nem isso.

Desde a década de 40, o País passou a ocupar uma posição de destaque entre os maiores mercados mundiais e tornou-se uma base produtiva de praticamente todos os laboratórios do Ocidente. Desenvolveu, ao mesmo tempo, uma dependência quase absoluta de matérias-primas ativas importadas (MAGALHÃES, 2003).

Nos últimos anos, o mercado nacional de produtos farmacêuticos sofreu transformações importantes, tornando-se mais concentrado e mais competitivo. Isso se deve, por um lado, a uma onda de fusões e aquisições que ocorreram no setor e trouxeram, para o Brasil, empresas gigantescas, com vultosos recursos e poder econômico; por outro, decorre da implementação de políticas públicas para o setor – controle de preços; concorrência dos genéricos e implementação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), destacando-se o papel atuante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), entre outros. Além disso, o País passou por duas crises cambiais, cujo impacto não foi desprezível para um setor grandemente dependente da importação de insumos.

O resultado desse contexto foi, segundo dados da Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica (Febrafarma), uma queda no volume de vendas da ordem de 3,3 bilhões de dólares, entre 1997 e 2002. Naquele ano, o setor faturou 8,5 bilhões de dólares; em 2002, 5,2 bilhões (FEBRAFARMA, 2004).

Entre 1977 e 2003, o mercado de medicamentos brasileiro caracterizou-se pela redução persistente do número de unidades vendidas, entre 2% e 7% ao ano, e das vendas em dólar, da ordem de 34,8%, no período, contrapondo-se a um significativo aumento das vendas nominais em reais, um crescimento de 83,5% no período (FEBRAFARMA, 2004).

Em 2004, esse quadro alterou-se significativamente, em decorrência, dentre outros fatores, do reaquecimento da economia e do sucesso da política de incentivo ao medicamento genérico. No primeiro semestre, o volume total de medicamentos vendidos cresceu 9,8% em número de unidades, em comparação com o mesmo período do ano anterior. Em volume de unidades vendidas, os genéricos apresentaram um crescimento de 36% e, em valor, de 56%. Em faturamento, os genéricos representam, atualmente, 7,3% do mercado e, em unidades comercializadas, 8,8% (NASCIMENTO, 2004).

2. Evolução do mercado e das políticas de medicamentos no Brasil

No início da década de 30, época em que, nos Estados Unidos e na Europa, iniciavam-se maciços investimentos na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos, os medicamentos consumidos pelos brasileiros provinham, quase que integralmente, de um

grande número de pequenos e médios laboratórios nacionais, e só uns poucos, de laboratórios estrangeiros aqui sediados e de importações.

A indústria farmacêutica multinacional começou a se instalar no Brasil nos anos 40. Ao final dessa década, existiam, sediados no Brasil, nove laboratórios europeus e três americanos. Nesse período, no entanto, começou a entrada de medicamentos estrangeiros no mercado nacional, ao mesmo tempo em que os laboratórios nacionais continuavam sem desenvolvimento tecnológico, só importando matérias-primas e reproduzindo tecnologia (OLIVEIRA, 1997).

Esse processo foi estancado pela 2ª Grande Guerra, que, interrompendo o fluxo de importações, obrigou à modernização e gerou uma idade do ouro da indústria farmacêutica nacional, que, no entanto, não durou muito. Já nos anos 50 inicia-se uma tendência irreversível de deslocamento dos empresários nacionais dos setores mais sofisticados tecnologicamente, na produção de medicamentos. Esse espaço passou a ser ocupado por companhias estrangeiras que, maciçamente, passam a se estabelecer no País. Esses laboratórios, pelo poder econômico que desenvolveram com o monopólio das novas drogas, acabaram dominando o mercado mundial (OLIVEIRA, 1997).

A partir da década de 60, importantes e tradicionais laboratórios brasileiros foram, paulatinamente, passados para o controle de grupos estrangeiros e, principalmente, foram perdendo participação no mercado, de tal forma que, à época de criação da Central de Medicamento (CEME), em 1971, ainda que apenas uma minoria dos cerca de 450 laboratórios em atividade no Brasil pertencesse a multinacionais, eles concentravam 85% da produção e da venda de medicamentos.

Esse processo provocou a desnacionalização da indústria farmacêutica no que diz respeito à produção e dos denominados “produtos modernos”, deixando para ela a fatia de mercado correspondente aos produtos tradicionais e populares, cuja tecnologia de produção é menos sofisticada e sobre os quais não existem patentes.

A criação da Ceme apenas reverteu, parcial e temporariamente, esse processo. À medida que o mercado mundial está concentrado na mão de grandes conglomerados

industrial-farmacêuticos, com imenso poder econômico e político, as tentativas de desenvolvimento e preservação das indústrias farmacêuticas nacionais dos países periféricos têm sido sistematicamente impedidas, independentemente de terem ou não capacidade de inovação.

A Ceme encarnava a possibilidade de regulação estatal do mercado de produtos farmacêuticos o que, no entanto, acabou sendo impedido, com a adoção da política de orientação neoliberal, na última década.

A Central de Medicamentos foi criada como um órgão da Presidência da República destinado a “promover e organizar o fornecimento, por preços acessíveis, de medicamentos de uso humano àqueles que, por suas condições econômicas, não puderem adquiri-los” (BRASIL. Decreto, 1971).

Entre suas competências e objetivos estavam: funcionar como órgão regulador da produção e distribuição de medicamentos dos laboratórios oficiais e manter os programas de fabricação e distribuição de produtos desses laboratórios e de compra de produtos à iniciativa privada, com o objetivo de ampliar e aperfeiçoar, em todo o território nacional, a assistência farmacêutica, “em condições adequadas à capacidade aquisitiva dos beneficiários” (BRASIL. Decreto, 1971).

Os objetivos, competências, estrutura e financiamento do órgão, no entanto, foram sendo alterados ao longo do tempo, passando a incluir a supervisão da aquisição e do suprimento de medicamentos para todos os órgãos federais; o incentivo a atividades de pesquisa; a organização e coordenação da produção de medicamentos dos laboratórios oficiais; o estímulo à produção de medicamentos de baixo custo, pela indústria farmacêutica privada; a promoção e o aprimoramento do controle de qualidade; o suprimento de vacinas e medicamentos destinados à assistência e ao controle das doenças de maior significação socio sanitária; a organização e atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e a promoção do aprimoramento técnico e da pesquisa – inclusive, com destaque, – a farmacoclínica, o que demonstra uma intenção de conferir, à Ceme, um poder de intervenção mais efetivo no sistema de saúde e, ao mesmo tempo, influir no sistema produtor nacional de medicamentos (BRASIL. Decreto, 1973).

Esse perfil de competências deixa patente a intenção do governo, por meio da atuação da Ceme, de fortalecer uma política de substituição de importações e, assim, poder intervir na oferta e no preço dos medicamentos.

A atuação da Ceme consistiu, basicamente, em aproveitar e estimular a capacidade de produção dos laboratórios farmacêuticos oficiais; promover sua modernização técnica, operacional e gerencial; favorecer a instalação e fábricas de matérias-primas farmacêuticas no País e promover a pesquisa e desenvolver a tecnologia nacional aplicada à área de medicamentos.

A Ceme funcionou, ainda, como mecanismo regulador de preços de mercado. Mal tinha iniciado sua atuação, a Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica (Abifarma) propôs, já em janeiro de 1972, associar-se ao governo, ampliando sua participação de fornecedor de matérias primas para a de medicamentos e oferecendo uma redução da ordem de 45%, em relação ao preço de farmácia, para a venda de medicamentos para a Ceme.

Em junho de 1997, a Ceme foi desativada e suas competências, planos, programas e projetos foram transferidos para outros órgãos do Ministério da Saúde e os saldos das dotações orçamentárias, para o Fundo Nacional de Saúde.

A extinção da Ceme insere-se no contexto de uma política de redução do papel do Estado, que ocasionou, em primeiro lugar, a aceleração do processo de fragilidade dos laboratórios oficiais, que passaram a não contar mais com investimentos. Em consequência disso, a partir de 2000, quando se desejou retomar seu papel, encontrou-se a rede composta de laboratórios descapitalizados, endividados, inadimplentes, com problemas de estrutura e de gestão, e com recursos humanos insuficientes, mal remunerados e desmotivados. Seu potencial de atuar como um instrumento regulador de preços no mercado nacional foi praticamente reduzido a zero.

Após a extinção da Ceme, a atuação do Governo Federal em relação à política de medicamentos resumiu-se, na prática, ao gerenciamento da assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Em 1997, o Ministério da Saúde implantou, de forma provisória, o Programa de Farmácia Básica, que se caracterizava pela aquisição centralizada e distribuição a estados e municípios do denominado *kit* de Farmácia Básica, composto por cerca de 40 medicamentos. O programa operou por dois anos, e não impediu uma séria crise de desabastecimento da rede pública nesse período. Foi reformulado, em 1998, com alteração de enfoque e de cobertura: passou a executar-se em um número maior de municípios – antes alcançava apenas municípios com até 20.000 habitantes – e sob uma diretriz de descentralização.

É também desse ano a elaboração e entrada em vigor da Política Nacional de Medicamentos, instituída como “instrumento norteador das ações do Ministério da Saúde no campo da política de medicamentos do setor público” (BRASIL. Ministério da Saúde, 1998). Sob a égide dessa política, nos anos 2000 a 2002, o Ministério da Saúde ampliou sistematicamente o volume anual de gastos com assistência farmacêutica, alcançando três bilhões de reais em 2002 (ORSINI, 2003 c). Da mesma forma que nos anos anteriores, quase 50% desses gastos foram feitos com a aquisição de medicamentos para o tratamento da aids.

Em 1999, foi reformada toda a estrutura e a política de vigilância sanitária do País. Foi estruturado o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com função reguladora (BRASIL. Lei, 1999 a).

Nesse mesmo ano, instituiu-se, no País, a política de incentivo ao registro e ao uso de medicamentos genéricos (BRASIL. Lei, 1999 b).

3. Medicamentos genéricos

O incentivo aos medicamentos genéricos, no âmbito da Política de Medicamentos, propunha-se como estratégia para, ao mesmo tempo, ampliar o acesso aos medicamentos, estimular seu uso racional e funcionar como mecanismo de regulação de preços.

Na Europa e nos Estados Unidos, a instituição e, posteriormente, a política de incentivo ao medicamento genérico foi resultado de um movimento iniciado em 1960.

Nessa época, foi constatado que diferentes formulações de importantes agentes terapêuticos, quando administradas oralmente, variavam significativamente quanto a biodisponibilidade, isto é, embora contivessem a mesma quantidade de fármaco, não eram equivalentes terapêuticos (BRAGA, 2000). Em 1980, o *Food and Drug Administration* (FDA) 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 o da comprovação dessa qualidade 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 de um produto genérico só deveria 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 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.

Passados cinco anos de implementação dessa política, os medicamentos genéricos atendem a cerca de 60% das prescrições médicas no Brasil e correspondem a 56 classes terapêuticas, 237 princípios ativos e mais de 800 produtos registrados em cerca de 3.000 apresentações (ORSINI, 2003, b).

Ganham consistentemente maiores fatias do mercado a cada ano que passa (NASCIMENTO, 2004); ajudaram a diminuir sensivelmente o preço de seus congêneres de marca – custando, em média, 40% mais baratos – (ORSINI, 2003, a) e alteraram a dinâmica do setor (MAIOR. Gazeta Mercantil, 2004). A esperada ampliação do acesso ao medicamento

por parte das camadas menos favorecidas da população em decorrência dessa política, no entanto, resta por comprovar (LIMITES. Gazeta Mercantil, 2004).

As normas que instituíram o medicamento genérico em nosso meio, que são a Lei dos Genéricos e o *Regulamento Técnico do Medicamento Genérico* (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d) que 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 dessas, com as de outros códigos autorizados pela legislação.

A referida legislação define como equivalentes farmacêuticos os medicamentos que, além de conterem o mesmo fármaco, isto é, o mesmo sal ou éster de uma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, cumprem com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência dessas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d).

Os estudos de equivalência farmacêutica – realizados *in vitro* – constituem o processo que, além de avaliar alguns dos diferentes fatores que contribuem para a biodisponibilidade, permitem, 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, participantes da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).

4. A situação atual dos centros de equivalência farmacêutica da Reblas

Em junho de 2001, a Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS) implantou o seu sistema da qualidade, elaborou e publicou, no portal da Anvisa na Internet

(www.anvisa.gov.br), os procedimentos operacionais da Reblas e os critérios para a habilitação dos laboratórios. A partir dessa data, com os novos parâmetros estabelecidos, a equipe técnica da Reblas reavaliou todos os centros anteriormente habilitados e realizou avaliações para a habilitação de novos centros de equivalência farmacêutica.

Essas avaliações foram realizadas no período 1º de julho de 2001 a 31 de julho de 2002 e seus dados foram analisados e sistematizados em um estudo da situação dos centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Rede Brasileira de Laboratório Analíticos em Saúde (EQFAR), em relação ao atendimento das exigências da legislação vigente e das normas técnicas (SOUZA, 2002). Esse estudo forneceu as informações que permitiram o redirecionamento das ações da Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública com relação aos EQFAR e a sistematização da metodologia de acompanhamento e avaliação desses serviços.

A rede de centros de equivalência farmacêutica da Reblas se compunha, em 30 de setembro de 2004, de 40 centros efetivamente habilitados e em operação, em nove unidades federadas, concentrando seu maior número – cerca de 70% – na Região Sudeste, exatamente aquela na qual se localiza o maior número de laboratórios produtores de medicamentos (Tabelas 1 e 2).

Sobre esse assunto, a autora publicou, setembro de 2003, na revista *Fármacos & Medicamentos*, um trabalho, que foi ‘Especial de Capa’, intitulado: Os centros de equivalência farmacêutica da Reblas (ANEXO 1). Os dados publicados no referido trabalho foram atualizados em 30 de setembro de 2004.

Tabela 1 – Centros de equivalência farmacêutica cadastrados, avaliados, habilitados e desabilitados pela Reblas, até setembro de 2004.

NÚMERO DE CENTROS	RESULTADO
40	Efetivamente habilitados
1	Em processo de habilitação
1	Aguardando reavaliação
7	Desabilitado

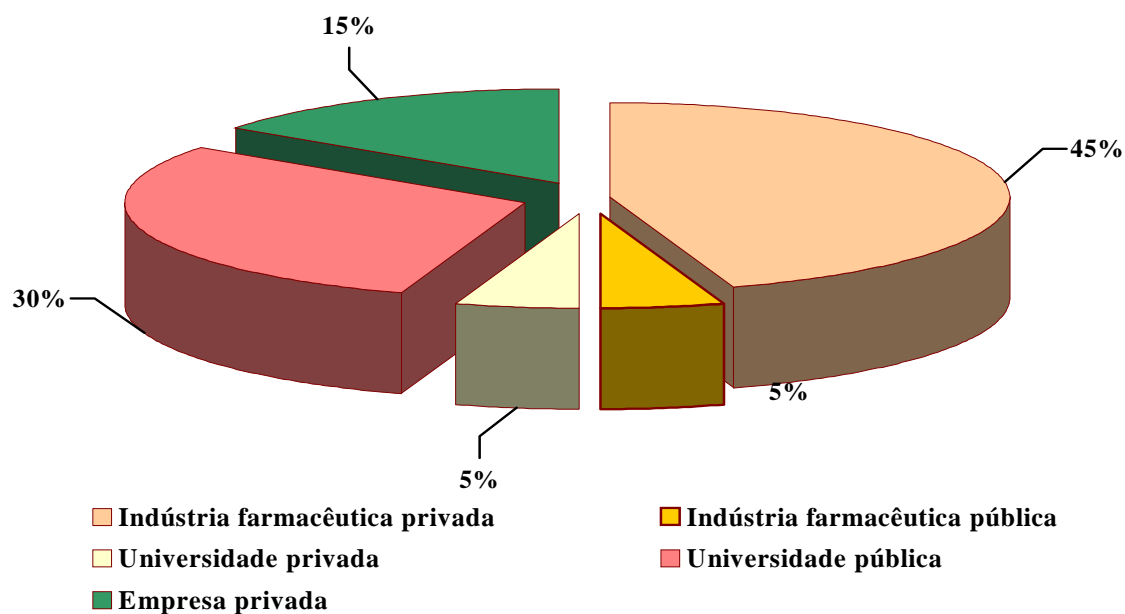
Fonte: GGLAS / Anvisa, 30/09/04.

Tabela 2 – Centros de equivalência farmacêutica efetivamente habilitados pela Reblas, no período de julho de 2001 a setembro de 2004, por unidade federada (UF).

UNIDADE FEDERADA	Nº DE CENTROS	%
Bahia	1	2,5
Ceará	2	5,0
Goiás	4	10,0
Minas Gerais	1	2,5
Paraná	1	2,5
Pernambuco	1	2,5
Rio de Janeiro	9	22,5
Rio Grande do Sul	3	7,5
São Paulo	18	45,0
Total de centros	40	100,0

Fonte: GGLAS / Anvisa, 30/09/04.

Cerca da metade dos centros de equivalência farmacêutica hoje habilitados são mantidos por indústrias farmacêuticas; um terço, por universidades e 15% por empresas privadas. (Figura 1).



Fonte: GGLAS / Anvisa, 30/09/04.

Figura 1 – Porcentual e número de centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas até setembro de 2004, segundo a natureza da empresa mantenedora.

Trinta e três, dos 40 centros habilitados, realizam ensaios físico-químicos e biológicos e 7 apenas ensaios físico-químicos (Tabela 3). Trinta e sete fazem ensaios de formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas e líquidas; 2, semi-sólidas e líquidas; e 1, líquidas (Tabela 4).

Tabela 3 – Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas até setembro de 2004, segundo o tipo dos ensaios realizados.

Nº DE CENTROS	ENSAIOS
7	Físico-químicos
33	Físico-químicos e biológicos
40	Total de centros

Fonte: GGLAS / Anvisa, 30/09/04.

Tabela 4 - Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas até setembro de 2004, segundo a forma farmacêutica.

Nº DE CENTROS	FORMA FARMACÊUTICA
37	Sólida, semi-sólida e líquida
2	Semi-sólida e líquida
1	Líquida
40	Total de centros

Fonte: GGLAS / Anvisa, 30/09/04.

5. Justificativa

Em decorrência da urgência de se implantar no País uma política de incentivo ao medicamento genérico, os centros de equivalência farmacêutica foram habilitados sem uma padronização efetiva e, vários 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 (BRASIL. AGÊNCIA... Avisa, 2000) é muito resumido, não detalhando, nem explicitando os itens principais.

Desde então, cada centro está trabalhando conforme a sua própria interpretação da legislação e dessa 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 do País.

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.

A rede de centros de equivalência farmacêutica habilitada pela Anvisa cobre a demanda atual, mas pode ser que ela venha a se agravar com o aumento que será ocasionado pela entrada em vigor do regulamento que obriga a realização de estudos também para os medicamentos similares (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 c), tornando-se necessário a ampliar, em curto prazo, o número de centros de equivalência farmacêutica habilitados no País.

Em um contexto em que há necessidade de ampliar a capacidade laboratorial da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde, há falta de material informativo e formativo nessa área, que facilite a implantação de novos centros, e a padronização das atividades dos centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Anvisa.

Essa Proposta de Manual para a Implantação e a Padronização de Centros em Conformidade com as Normas Técnicas e a Legislação Sanitária Vigente é, assim, um instrumento que concorre para estimular e facilitar a implantação de centros de equivalência farmacêutica; promover a melhoria da qualidade da infra-estrutura instalada (pessoal, instalações, equipamentos e materiais de laboratório), do funcionamento (organização do ambiente de trabalho, biossegurança, procedimentos operacionais padrão, documentação e gerência da qualidade) e da realização dos ensaios, além de padronizar e homogeneizar a metodologia de trabalho dos centros.

Com relação à Anvisa, esse trabalho vai facilitar a coordenação dos centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Reblas / GGLAS e melhorar a qualidade dos estudos de equivalência farmacêutica e, conseqüentemente, dos medicamentos genéricos produzidos e comercializados no país.

O Manual deverá ser útil não apenas para os centros de equivalência farmacêutica como para outros laboratórios analíticos em saúde como, por exemplo, os laboratórios de controle de qualidade em medicamento, uma vez que sistematiza normas técnicas que regulamentam a implantação e operação de laboratórios analíticos em saúde, na área de medicamentos.

Está estruturado em oito capítulos que descrevem e analisam o conjunto de critérios estabelecidos pelos regulamentos para a instalação e operação desses laboratórios.

O Capítulo 1 trata da documentação de referência, isto é, da legislação, resoluções e normas técnicas que regulamentam a habilitação dos centros de equivalência farmacêutica, na Reblas / GGLAS / Anvisa; o Capítulo 2 discute a estrutura e as características do quadro de pessoal do centro de equivalência farmacêutica; no Capítulo 3 são estudados os requisitos quanto à segurança do trabalho, relacionados à biossegurança (proteção coletiva e individual) e à organização laboratorial; o Capítulo 4 trata das instalações e acomodações ambientais; o Capítulo 5 cuida do Sistema da Qualidade; o Capítulo 6 discute os equipamentos, com relação ao tipo, quantitativos, conservação, manutenção, calibração e validação; o Capítulo 7 descreve os outros materiais de laboratório (tais como reagentes, soluções e substâncias químicas de referência), e o Capítulo 8 descreve os parâmetros para a realização de estudo, principais ensaios e elaboração de certificado analítico de equivalência farmacêutica.

O Manual contempla, ainda, um glossário dos principais termos e expressões técnicas relacionadas ao tema.

2 OBJETIVOS

2.1. Elaborar uma Proposta de Manual para Implantação e Padronização de Centros de Equivalência Farmacêutica, em conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes.

2.2. Sistematizar e consolidar o conteúdo dos regulamentos em vigor (legislação, resoluções e normas técnicas), incluindo os requisitos de áreas, instalações, equipamentos, instrumentalização e implementação das atividades de um centro de equivalência farmacêutica.

2.3. Facilitar, por meio da publicação do manual, tanto o acesso dos interessados na implantação de centros de equivalência farmacêutica à informação sistematizada como a atuação dos agentes de vigilância sanitária no seu trabalho de habilitação, avaliação e fiscalização dos centros de equivalência farmacêutica e coordenação da rede de laboratórios.

3 METODOLOGIA

Foi identificado e coletado o conjunto de regulamentos em vigor, composto de leis, decretos, resoluções, portarias e normas técnicas, que versam sobre medicamentos, boas práticas de laboratório, boas práticas de biossegurança e habilitação de laboratórios analíticos em medicamentos e de centros para a realização de estudos de equivalência farmacêutica.

O referido conjunto de regulamentos foi sistematizado, consolidado e, então, organizado em tópicos segundo os diferentes requisitos – técnicos, materiais e gerenciais – exigidos para a instalação, o funcionamento e a habilitação, na Reblas / Anvisa, de um centro de equivalência farmacêutica. Esses tópicos constituem os capítulos desta dissertação.

Para facilitar a compreensão e justificar sua adoção, as bases técnicas e científicas de cada norma foram explicitadas e explicadas, recorrendo-se, para tanto, às disposições das farmacopéias – da Brasileira, com destaque, – e a outros compêndios oficiais.

A experiência profissional adquirida pela Autora ao implementar, explicar e avaliar a aplicação desses regulamentos, na prática de avaliar, para habilitação e manutenção de habilitação, os mais de cinquenta laboratórios analíticos em saúde e centros de equivalência farmacêutica da Reblas / Anvisa, nos últimos três anos, contribuiu substancialmente para a concepção e a estruturação deste trabalho.

CAPÍTULO I

DOCUMENTAÇÃO DE REFERÊNCIA

INTRODUÇÃO

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, submetidos à avaliação da 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.

A Anvisa, no uso de suas atribuições concedidas pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências (BRASIL. Lei, 1999 a), e considerando a seguinte legislação:

a) a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que 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 (BRASIL. Lei, 1999 b);

b) a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos (BRASIL. Lei, 1976);

c) o Decreto nº 3.960, de 10 de outubro de 2001, que altera o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que atualiza as definições de medicamento similar, medicamento de referência e medicamento genérico (BRASIL. Decreto, 2001);

d) considerando, ainda, que tem como missão institucional assegurar que os medicamentos apresentem garantia de segurança, eficácia e qualidade, adotou as seguintes resoluções, que fazem parte dos documentos de referência para a implantação e a padronização dos centros de equivalência farmacêutica que pretendem adquirir sua habilitação na Reblas / GGLAS / Anvisa.

Esse assunto foi abordado em um trabalho publicado pela autora em setembro de 2003, na revista *Fármacos & Medicamentos*, que foi ‘Especial de Capa’, intitulado: *Os centros de equivalência farmacêutica da Reblas* (ANEXO 1). Os regulamentos citados no referido trabalho foram atualizados em 30 de setembro de 2004.

1. Documentos de Referência – Resoluções Diretivas Colegiadas (RDC)

1.1. Resolução Diretiva Colegiada (RDC) Anvisa nº 229, de 24 de junho de 1999 (BRASIL, AGÊNCIA... Anvisa 1999)

Institui a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas) composta pelos laboratórios vinculados a órgãos e entidades governamentais, ou a entidades privadas; modificada pela Resolução – RDC nº 121, de 20 de maio de 2003, que suspendeu, pelo prazo de noventa dias, as autorizações concedidas aos laboratórios pelas extintas Secretarias de Vigilância Sanitária e Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde.

1.2. Resolução Diretiva Colegiada (RDC) Anvisa nº 41, de 28 de abril de 2000 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2000)

Estabelece que as entidades ou empresas que pretendam cadastrar-se na Anvisa para se habilitarem à realização dos estudos de equivalência farmacêutica deverão preencher o formulário específico de solicitação de habilitação, disponível no endereço eletrônico da Anvisa.

1.2.1. Considerações Gerais

A RDC nº 41 estabelece, ainda, que os centros candidatos serão avaliados pela GGLAS, segundo critérios descritos no Anexo I e adotado o roteiro de verificação, conforme Anexo II, constantes dessa resolução, e determina que as unidades aprovadas nessa avaliação:

a) terão o seu nome publicado no endereço eletrônico da Anvisa;

b) ficarão obrigadas a prestar as informações que forem solicitadas pela Anvisa, permitindo o acesso a toda documentação pertinente e às dependências de quaisquer unidades, em missão específica, a qualquer momento e sem prévia comunicação, para verificação, avaliação, inspeção, auditoria técnica ou qualquer outra forma de controle;

c) deverão atender a todas as normas e exigências regulamentadoras expedidas pela Anvisa, no âmbito dessa RDC, comprometendo-se, inclusive, a participar de programas de gerenciamento de qualidade determinados também pela Anvisa;

d) só poderão realizar terceirização de outras etapas com centros habilitados pela Reblas / GGLAS / Anvisa;

e) ficarão obrigadas a guardar toda a documentação pertinente aos ensaios realizados, que deverá permanecer arquivada e disponível, pelo o prazo de cinco anos;

f) deverão encaminhar, à GGLAS, relatório mensal de atividades (padronizado) e consolidados semestral e anual.

g) a RDC nº 41 determina, ainda, que a habilitação é concedida aos centros de equivalência farmacêutica por tempo indeterminado, podendo ser alterada ou cancelada a qualquer momento, em virtude do não cumprimento das normas pré-estabelecidas ou de falhas comprovadas na execução de suas atividades.

1.2.2. Critérios Mínimos para a habilitação

A RDC nº 41, em seu Anexo I, Critérios Mínimos Exigidos, estabelece que, além das exigências contidas no Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, deverão ser observados os seguintes critérios:

a) as amostras para realização dos ensaios, medicamentos de referência e os testes, deverão ser do mesmo lote para os estudos de equivalência farmacêutica e os de bioequivalência;

b) a aquisição das amostras dos medicamentos de referência deverá ser efetuada pelo centro contratado para realização dos estudos, garantindo-se sua identificação por meio de notas fiscais que discriminem o número de lote e outras formas de controle;

c) no caso de medicamentos já registrados na Anvisa, a aquisição das amostras dos medicamentos de referência e dos testes deverá ser efetuada pelo centro contratado para realização dos estudos, garantindo-se sua identificação por meio de notas fiscais que discriminem o número de lote e outras formas de controle;

d) deverão existir procedimentos operacionais, por escrito, para todas as etapas.

1.2.3. Critério 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, 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.

1.3. Resolução Diretiva Colegiada (RDC) Anvisa nº 135, de 29 de maio de 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d)

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 n º 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.

1.3.1. 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 (subitens 1 a 10), são exigidos 6 relatórios das seguintes etapas: da produção (subitem 11), do controle de qualidade das matérias-primas (subitem 12), do controle de qualidade do medicamento (subitem 13), dos estudos de estabilidade (subitem 14), da equivalência farmacêutica (subitem 16), e dos testes biofarmacotécnicos (subitem 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).

1.3.2. 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”.

1.4. Resolução Diretiva Colegiada (RDC) Anvisa nº 133, de 29 de maio de 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 c)

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.

1.4.1. 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).

1.5. Resolução Diretiva Colegiada (RDC) nº 79, de 11 de abril de 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 a)

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 oficinais, 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.

2. Documentos de Referência – Resoluções Específicas (Re)

Os guias para a realização dos ensaios que compõem a equivalência farmacêutica são adotados nas resoluções diretivas colegiadas e publicados pela Anvisa por meio de resoluções específicas (RE). As seguintes RE estão diretamente relacionadas à equivalência farmacêutica: a RE nº 897, que determina a publicação do *Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência*; a nº 899, que determina a publicação do *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*, todas de 29 de maio de 2003 e publicadas no Diário Oficial da União em 2 de junho de 2003, e a nº 310, que determinar a publicação do *Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução*, de 1º de setembro de 2004, publicada no Diário Oficial da União em 3 de setembro de 2004.

2.1. Resolução Específica (RE) nº 897, 29 de maio de 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 e)

Determina a publicação do *Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência*, que define os tipos de medicamentos dispensados de estudos de bioequivalência e os casos em que a bioequivalência pode ser substituída pela equivalência farmacêutica.

2.1.1. Medicamentos dispensados de estudos de bioequivalência:

a) os medicamentos genéricos de liberação imediata, com várias dosagens de uma mesma forma farmacêutica e formulações proporcionais, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação;

b) os medicamentos genéricos em cápsula de liberação modificada (retardada ou prolongada), com várias dosagens de uma mesma forma farmacêutica e formulações proporcionais, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação;

c) os comprimidos de liberação modificada (retardada ou prolongada) com várias dosagens de uma mesma forma farmacêutica, com formulações proporcionais e mesmo mecanismo de liberação do fármaco, sendo fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação;

d) os medicamentos isentos de prescrição médica que contenham os seguintes fármacos: ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno, na forma farmacêutica sólida, caso o perfil de dissolução seja comparável ao do medicamento de referência conforme, no momento, o *Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução*, RE 310, de 1º de setembro de 2004 (BRASIL. Anvisa, 2004);

e) os medicamentos de aplicação tópica, exceto aqueles não destinados a efeito sistêmico, dispensados de bioequivalência (mais especificação no item 1.6 do *Guia para isenção e substituição de estudos de Determinar bioequivalência*), na mesma concentração

em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

Observações:

1) nos três primeiros casos (várias dosagens), os estudos de bioequivalência deverão ser realizados com a forma farmacêutica de maior dosagem. As de menor dosagem ficam isentas desses estudos, caso os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam comparáveis conforme, no momento, o *Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução*, RE 310, de 1º de setembro de 2004 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2004);

2) nos dois primeiros casos – medicamentos genéricos de liberação imediata e em cápsula de liberação modificada –, não sendo possível utilizar a maior dosagem no estudo de bioequivalência, deve-se justificar tecnicamente. Essa regra se aplica aos fármacos que apresentam farmacocinética linear na faixa terapêutica;

3) no terceiro caso – comprimido de liberação modificada –, para a comparação entre as dosagens, deverão ser utilizados três meios de dissolução diferentes (por exemplo, pH 1,2, 4,5 e 6,8). Adicionalmente, deverão ser apresentados os perfis de dissolução comparativos entre todas as dosagens dos produtos teste e de referência.

2.2. Resolução Específica (RE) nº 899, de 29 de maio de 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 f)

Determina a publicação do *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*. As informações contidas nesse Guia apresentam as características a serem consideradas durante a validação de procedimentos analíticos.

Essas informações estão divididas em duas partes, uma relacionada aos métodos analíticos, que interessam à equivalência farmacêutica, e outra aos métodos bioanalíticos.

A Validação de Métodos Analíticos, no referido Guia, está dividida em duas partes. Uma que agrupa as considerações gerais e outra que descreve a metodologia.

2.2.1. Considerações gerais

a) o objetivo de uma validação é demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semiquantitativa ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos;

b) as informações contidas nesse Guia se aplicam: às técnicas analíticas que façam uso de métodos de cromatografia em fase gasosa (CG) ou cromatografia em fase líquida de alta eficiência (CLAE); aos métodos não-cromatográficos, desde que esses ofereçam uma seletividade aceitável como, por exemplo: titulometria, espectrofotometria em ultravioleta (UV) e visível (VIS), e a testes imunológicos ou microbiológicos, desde que observado o grau de variabilidade usualmente associado a essas técnicas;

c) para os ensaios de validação do método analítico deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência dessas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade e o teor sejam devidamente comprovados;

d) será considerada validada a metodologia analítica descrita em farmacopéias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela Anvisa, segundo a RDC nº 79, de 11 de abril de 2003 (BRASIL. Anvisa, 2003 a). Outros métodos deverão ser validados e a validação deverá garantir, por meio de estudos experimentais, que os referidos métodos atendam às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para esse intento, a metodologia de avaliação deve seguir os seguintes parâmetros, conforme especificado nas Tabelas 6 e 7: especificidade e seletividade; linearidade; intervalo; precisão; limite de detecção (sensibilidade); limite de quantificação; exatidão; robustez;

e) serão, também, considerados validados, os métodos analíticos, quando não farmacopéicos, oriundos das transferências de metodologias da matriz para suas subsidiárias no Brasil ou das empresas nacionais para os centros de estudos de equivalência farmacêutica, desde que sejam avaliados os parâmetros de precisão, especificidade e linearidade e que a validação original tenha sido realizada observando-se os parâmetros especificados nas Tabelas 1 e 2. Cópia completa da documentação deverá ser anexada ao processo;

f) para a garantia da qualidade analítica dos resultados, todos os equipamentos utilizados na validação devem estar devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados.

g) os testes são classificados em 4 categorias, conforme a Tabela 5.

Tabela 5 – Classificação dos testes, segundo sua finalidade.

CATEGORIA	FINALIDADE DO TESTE
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas
II	Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo)
IV	Testes de identificação

h) para cada categoria será exigido um conjunto de testes, os quais estão relacionados na Tabela 6.

Tabela 6 – Ensaio necessários para a validação do método analítico, segundo sua finalidade.

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

* Pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico.

** Se houver comprovação da reprodutibilidade não é necessária a comprovação da Precisão Intermediária.

2.2.1.1. Metodologia analítica deverá ser revalidada nas seguintes circunstâncias:

- a) quando ocorrer mudanças na síntese da substância ativa;
- b) na composição do produto acabado;
- c) no procedimento analítico.

A Anvisa poderá julgar necessário a realização de validação por outras determinadas mudanças, dependendo da natureza dessas.

2.2.1.2. Definições para efeito do Guia de Validação

1) Corrida analítica – as medições sucessivas de um mesmo analito, efetuadas nas mesmas condições (método, analista, instrumentação, local, condições de utilização) e, em intervalo de tempo curto entre as medições.

2) 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.

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) 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) Precisão intermediária (precisão intercorridas) – a concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Para a determinação da precisão intermediária recomenda-se um mínimo de 2 dias diferentes, com analistas diferentes;

c) 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.

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

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

2.2.2. Metodologia do Guia de validação

Para análise qualitativa (teste de identificação) é necessário demonstrar a capacidade de seleção do método entre compostos com estruturas relacionadas que podem estar presentes. Isso deve ser confirmado pela obtenção de resultados positivos (preferivelmente em relação ao material de referência conhecido) em amostras contendo o fármaco, comparativamente com resultados negativos obtidos com amostras que não contém o fármaco, mas compostos estruturalmente semelhantes.

Para análise quantitativa (teor ou potência) e análise de impurezas, a especificidade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras (fármaco ou medicamento) contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas ou excipientes e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais. Quando a impureza ou o padrão do produto de degradação não estiver disponível, pode-se comparar os resultados do teste das amostras contendo impurezas ou produtos de degradação com os resultados de um segundo procedimento bem caracterizado (por exemplo metodologia farmacopéica ou outro procedimento validado). Essas comparações devem incluir amostras armazenadas sob condições de estresse (por ex. luz, calor umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação).

Em métodos cromatográficos, devem-se tomar as precauções necessárias para garantir a pureza dos picos cromatográficos. A utilização de testes de pureza de pico (por exemplo, com auxílio de detector de arranjo de fotodiodos ou espectrometria de massas) é interessante para demonstrar que o pico cromatográfico é atribuído a um só componente.

2.2.2.1. Linearidade

Recomenda-se que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, 5 concentrações diferentes. Estas concentrações devem seguir os intervalos da Tabela 7.

Se houver relação linear aparente após exame visual do gráfico, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, soma residual dos quadrados mínimos da regressão linear e desvio padrão relativo. Se não houver relação linear,

realizar transformação matemática. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser = 0,99. Devem-se apresentar as curvas obtidas (experimental e a resultante do tratamento matemático).

Tabela 7 – Limites percentuais do teor do analito que devem estar contidos no intervalo de linearidade para alguns métodos analíticos.

ENSAIO	ALCANCE
Determinação quantitativa do analito em matérias-primas ou em formas farmacêuticas	De 80% a 120% da concentração teórica do teste
Determinação de impurezas	Do nível de impureza esperado até 120% do limite máximo especificado. Quando apresentarem importância toxicológica ou efeitos farmacológicos inesperados, os limites de quantificação e detecção devem ser adequados às quantidades de impurezas a serem controladas.
Uniformidade de conteúdo	De 70% a 130% da concentração teórica do teste.
Ensaio de dissolução	De $\pm 20\%$ sobre o valor especificado para o intervalo. Caso a especificação para a dissolução envolva mais que um tempo, o alcance do método deve incluir -20% sobre o menor valor e $+20\%$ sobre o maior valor.

2.2.2.2 Precisão

A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas.

A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), segundo a fórmula, em que, DP é o desvio padrão e CMD, a concentração média determinada:

Equação para o cálculo do desvio padrão relativo

$$\text{DPR} = \frac{\text{DP}}{\text{CMD}} \times 100$$

o valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 5%.

2.2.2.3 Limite de Detecção

O limite de detecção é estabelecido por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do analito, até o menor nível detectável;

No caso de métodos não instrumentais (CCD, titulação, comparação de cor), esta determinação pode ser feita visualmente, sendo o limite de detecção o menor valor de concentração capaz de produzir o efeito esperado (mudança de cor, turvação, etc).

No caso de métodos instrumentais (CLAE, CG, absorção atômica), a estimativa do limite de detecção pode ser feita com base na relação de 3 vezes o ruído da linha de base. Pode ser determinado por meio da seguinte equação:

Equação para o cálculo do limite de detecção

$$LD = \frac{DP_a \times 3}{IC}$$

em que o DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y deve ser calculado a partir de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. Esse desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da curva de calibração proveniente da análise de um número apropriado de amostras do branco. O IC é a inclinação da curva de calibração.

2.2.2.4 Limite de Quantificação

O limite de quantificação é um parâmetro determinado, principalmente, para ensaios quantitativos de impurezas, produtos de degradação em fármacos e produtos de degradação em formas farmacêuticas.

É expresso como concentração do analito (por exemplo, porcentagem p/p ou p/V, partes por milhão) na amostra e é estabelecido por meio da análise de soluções contendo concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitáveis.

O limite de quantificação é calculado utilizando-se os mesmos elementos da equação do limite de detecção, sendo o DP_a multiplicado por 10, conforme a seguinte equação:

Equação para o cálculo do limite de quantificação

$$LD = \frac{DP_a \times 10}{IC}$$

o limite de quantificação pode ser, também determinado por meio do ruído. Nesse caso, determina-se o ruído da linha de base e considera-se como limite de quantificação aquela concentração que produza relação sinal-ruído superior a 10:1.

2.2.2.5 Exatidão

Para a determinação da exatidão, várias metodologias estão disponíveis:

1) Metodologias para a determinação da exatidão dos ensaios realizados no fármaco:

a) aplicando-se a metodologia analítica proposta na análise de uma substância de pureza conhecida (padrão de referência);

b) comparação dos resultados obtidos com aqueles resultantes de uma segunda metodologia bem caracterizada, cuja exatidão tenha sido estabelecida.

2) Metodologias para a determinação da exatidão dos ensaios realizados nas formas farmacêuticas:

a) na análise de uma amostra, na qual quantidade conhecida de fármaco foi adicionada a uma mistura dos componentes do medicamento (placebo contaminado);

b) nos casos em que amostras de todos os componentes do medicamento estão indisponíveis, aceita-se a análise pelo método de adição de padrão, no qual se adicionam quantidades conhecidas do analito (padrão de referência) ao medicamento.

3) Metodologias para a determinação da exatidão dos ensaios realizados para a determinação de impurezas:

a) análise pelo método de adição de padrão, no qual se adicionam quantidades conhecidas de impurezas e/ou produtos de degradação ao medicamento ou ao fármaco;

b) no caso da indisponibilidade de amostras de certas impurezas ou produtos de degradação, aceita-se a comparação dos resultados obtidos com um segundo método bem caracterizado (metodologia farmacopéica ou outro procedimento analítico validado).

A exatidão é calculada como porcentagem de recuperação da quantidade conhecida do analito adicionado à amostra, ou como a diferença percentual entre as médias e o valor verdadeiro aceito, acrescida dos intervalos de confiança.

A exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da especificidade do mesmo, sendo verificada a partir de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, 3 (três) concentrações baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente:

Equação para o cálculo da exatidão

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

2.2.2.6. Robustez

Durante o desenvolvimento da metodologia, deve-se considerar a avaliação da robustez. Constatando-se a susceptibilidade do método à variações nas condições analíticas, essas deverão ser controladas e precauções devem ser incluídas no procedimento.

A Tabela 8 relaciona os principais parâmetros que podem resultar em variação na resposta do método.

Tabela 8 – Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico.

PROCEDIMENTOS	FATORES
Preparo das Amostras	Estabilidade das soluções analíticas. Tempo de extração.
Espectrofotometria	Variação do pH da solução Temperatura Diferentes fabricantes de solventes
Cromatografia Líquida	Variação do pH da fase móvel Variação na composição da fase móvel Diferentes lotes ou fabricantes de colunas Temperatura Fluxo da fase móvel
Cromatografia Gasosa	Diferentes lotes ou fabricantes de colunas Temperatura Velocidade do gás de arraste

2.3. Resolução Específica (RE) nº 310, de 01 de setembro de 2004 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2004)

Determina a publicação do *Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução*, anexo. O *Guia* está dividido em cinco partes: 1. Considerações gerais; 2. Procedimentos, 3. Relatório técnico/certificado de equivalência farmacêutica, 4. Relatório técnico/certificado de perfis de dissolução e 5 Comparação de perfis de dissolução.

A RE nº 310 será abordada detalhadamente no Capítulo 8 – Estudos de Equivalência Farmacêutica: Principais Ensaio e o Certificado Analítico.

3. Documentos de Referência – Normas Técnicas

Além das Resoluções da Anvisa, que normalizam as áreas específicas da Reblas, laboratórios analíticos em alimento, saneantes, cosméticos, medicamentos e equivalência farmacêutica de medicamento, também são adotadas normas técnicas de boas práticas de laboratório e de biossegurança.

3.1. NBR ISO/IEC 17025, (ABNT, 2001)

A NBR ISO/IEC 17025 é da Associação Brasileira de Normas Técnicas, publicada em janeiro de 2001, estabelece os requisitos gerais para competência de Laboratórios de ensaio e calibração.

A 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 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.

A ISO/IEC 17025 se apresenta dividida em 2 partes: os Requisitos de Gerência e os Requisitos Técnicos.

Nos Requisitos de Gerência, são abordados os seguintes itens: Organização; Sistema da qualidade; Controle dos documentos; Análise crítica dos pedidos, propostas e contratos; Sub-contratação de ensaios e calibrações; Aquisição de serviços e suprimentos; Atendimento ao cliente; Reclamações; Controle dos trabalhos de ensaios ou calibração não-conformes; Ação corretiva; Ação preventiva; Controle dos registros; Auditorias internas, e Análises críticas pela gerência.

Os Requisitos Técnicos são abordados nos seguintes itens: Generalidades; Pessoal; Acomodações e condições ambientais; Métodos de ensaios e calibração e validação de métodos; Equipamentos; Rastreabilidade da medição; Amostragem; Manuseio de itens de ensaio e calibração; Garantia da qualidade de resultados de ensaio e calibração, e Apresentação de resultados.

3.2. Considerações finais

A Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Anvisa (GGLAS) elaborou e publicou o Procedimento GGLAS 02/17025 (AGÊNCIA... Anvisa, 2002) que estabelece os critérios para a habilitação de laboratórios segundo a ISO/IEC 17025, que aplica na habilitação pela Reblas.

No caso dos laboratórios que atuam em campos específicos de ensaios, atendendo a autoridades regulamentadoras, os requisitos da habilitação exigem outros critérios técnicos específicos como, por exemplo, os estabelecidos no código da *Organization for Economic Co-Operation and Development* (OECD), em conformidade com as Boas Práticas de Laboratórios (BPL).

Esse tipo de habilitação se aplica a centros de pesquisa que realizam estudos toxicológicos e outros estudos em saúde nas áreas farmacêutica, agro-química, de alimentos, medicamentos, cosméticos, saneantes domissanitários, água, aditivos alimentares, sangue e hemoderivados, e novas indústrias químicas.

A GGLAS elaborou e publicou, também, o “Roteiro de Habilitação de Centros de Equivalência Farmacêutica” (Anexo I), que além de ser um instrumento de trabalho da equipe de avaliação da GGLAS, torna-se fundamental para os laboratórios, como guia para a auto-avaliação e adequação do laboratório para a habilitação na Reblas.

Toda essa documentação de referência pode ser encontrada na página da Anvisa na Internet (www.anvisa.gov.br), com as resoluções no *link* Legislação e os procedimentos e o roteiro na página da Reblas.

Nesta Proposta de Manual, essas normas técnicas e os procedimentos operacionais da GGLAS serão abordados, com maior profundidade, em capítulos correspondentes aos requisitos estabelecidos pelas referidas normas: Pessoal; segurança do trabalho; biossegurança e organização laboratorial; Instalações; Sistema da Qualidade; Equipamentos; Materiais de Laboratório, e Certificado de Equivalência Farmacêutica e Principais Ensaios.

CAPÍTULO 2

PESSOAL

INTRODUÇÃO

A estrutura e as características do quadro de pessoal do centro de equivalência farmacêutica candidato à habilitação na Reblas devem atender às disposições da norma técnica adotada pela Anvisa e tratada pela GGLAS em forma de procedimentos: o PROC. GGLAS 02/17025, baseado na NBR ISO/IEC 17025.

A empresa deve indicar um Responsável Legal junto à Anvisa, que conste do seu contrato social como sócio ou que seja designado por procuração outorgada pelo sócio presidente, no caso de empresas privadas. No caso das organizações públicas, esse Responsável deve ser a autoridade máxima da competência administrativa ou ser um servidor por ela designado.

Além do Responsável Legal, o quadro de pessoal deve contemplar as seguintes funções: Coordenador do Centro (Gerente); Responsável Técnico (Gerente Técnico), Gerente da Qualidade; Responsável pela Biossegurança e Analistas. Desde que o acúmulo das funções designadas não prejudique a execução de qualquer uma das tarefas, algumas delas podem ser acumuladas como, por exemplo, a de Coordenador do Centro com a de Responsável Técnico; a de Gerente da Qualidade com a de Responsável Técnico ou de Responsável Técnico Substituto; e a de Gerente da Qualidade do centro com outra função no Sistema de Garantia da Qualidade na organização à qual o centro pertence.

As funções de chefia devem ter substitutos designados formalmente.

As funções de responsabilidade devem ser entregues somente a pessoal do quadro permanente da organização ou empresa. Para outros encargos, o centro deve preferir, também, pessoal do seu quadro. Quando, excepcionalmente, forem utilizadas pessoas de fora do quadro, de outros setores, em processo de treinamento ou estágio, sua atuação deve ser supervisionada para garantir que o trabalho que realizam não coloque em risco a qualidade dos estudos ou a conformidade com as resoluções da Anvisa e as normas técnicas exigidas pela Reblas. A proporção dessa categoria de recursos humanos (pessoal de outros setores, contratados temporários e treinandos), em relação ao pessoal de quadro e qualificado, não deve ser superior a 50% da composição da equipe, para evitar sobrecarregar a equipe permanente e, conseqüentemente, prejudicar a qualidade dos ensaios realizados.

A quantidade de recursos humanos que o centro de equivalência farmacêutica deve dispor vai depender do número de estudos a ser realizado por mês e da sua infra-estrutura instalada, com relação à área física e equipamentos.

O centro deve manter registros atualizados para todo o pessoal técnico envolvido nas atividades de ensaio, arquivando-os em pastas individuais, nas quais devem ser incluídos, também, os certificados de cursos, treinamentos, estágios e a documentação de autorização para a realização das diferentes análises; assinar relatórios de ensaio e operar tipos particulares de equipamentos.

1. O Coordenador do Centro, ou Gerente

É o responsável principal pela unidade operacional, entendida como o conjunto de instalações, equipamentos e pessoal necessário para conduzir o estudo de equivalência farmacêutica. As suas responsabilidades são:

a) assegurar que as resoluções de Anvisa e os princípios da NBR ISO/IEC 17025 sejam cumpridos na unidade operacional;

b) garantir que o pessoal seja qualificado, as instalações apropriadas, os equipamentos e o material estejam disponíveis e tudo esteja em conformidade com as exigências regulamentar e normativa da Reblas;

c) manter registro da descrição do cargo de cada profissional envolvido e das suas qualificações, treinamentos e experiência, cuidando para que eles entendam claramente suas funções e providenciado treinamento sempre que necessário;

d) apoiar a Gerência da Qualidade nas suas atribuições, entre elas a de estabelecer Procedimentos Operacionais Padrão (POP) apropriados, e que esses sejam seguidos;

e) apoiar o Responsável pela Biossegurança do centro de equivalência farmacêutica em suas ações de promoção à segurança no trabalho.

2. Responsável Técnico (Gerente Técnico)

O responsável técnico de um centro de equivalência farmacêutica deve ser um Farmacêutico. A alínea *b* do art. 1º do Decreto nº 85.878, de 7 de abril de 1981, que estabelece normas para execução da Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão de farmacêutico, e dá outras providências (BRASIL. Decreto, 1981), determina que “são atribuições privativas dos profissionais farmacêuticos o assessoramento e responsabilidade técnica em órgãos, laboratórios, setores ou estabelecimentos farmacêuticos em que se executem controle e/ou inspeção de qualidade, análise prévia, análise de controle e análise fiscal de produtos que tenham destinação terapêutica, anestésica ou auxiliar de diagnósticos ou capazes de determinar dependência física ou psíquica”.

O Gerente Técnico é o responsável principal pela condução do estudo de equivalência farmacêutica 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 deve ter apenas um responsável, para evitar que o pessoal receba instruções conflitantes que possam resultar em descumprimento do protocolo do estudo.

2.1. Responsabilidades do Responsável Técnico

Estão sob a responsabilidade do Responsável Técnico:

a) encarregar-se pessoalmente do delineamento e da aprovação do protocolo de estudo, pela supervisão da coleta e análise dos dados e pela elaboração do relatório;

b) conduzir o 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 convergem para ele.

c) estar presente durante todo o desenrolar do estudo de equivalência farmacêutica, 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 resoluções da Anvisa e às normas técnicas adotadas pela GGLAS;

d) garantir que os aspectos científicos, administrativos e regulamentares do estudo sejam controlados, por meio da coordenação das informações fornecidas pela equipe técnico-científica e pela Garantia da Qualidade;

e) interagir com os outros analistas de sua equipe, mantendo-se informado de seus trabalhos, recebendo e avaliando os relatórios individuais de ensaios para inclusão no relatório final;

f) sob o aspecto administrativo, requerer, ao Coordenador da unidade operacional, os recursos humanos, as instalações, os equipamentos e outros materiais de laboratório e garantir que esses recursos estejam disponíveis, a tempo, para a condução do estudo;

g) sob o aspecto regulamentar, garantir que os estudos de equivalência farmacêutica sejam conduzidos em conformidade com as resoluções da Anvisa e com as normas técnicas adotadas pela GGLAS, significando a sua assinatura, no relatório final, a confirmação do seu comprometimento com esses princípios.

2.2. Perfil do Responsável Técnico

A função exige um profissional com formação e experiência nas áreas de formulação, desenvolvimento e análise de medicamentos e seu aprimoramento contínuo.

Ele deve ser avaliado periodicamente e submetido a programa de treinamento e atualização nessas áreas, periodicamente e por ocasião da introdução de novas tecnologias, procedimentos ou regulamentos. Todos os treinamentos devem ser documentados e registrados de maneira a dar uma clara indicação da sua competência para se responsabilizar pelos estudos de equivalência farmacêutica.

Além disso, o Responsável Técnico deve ter amplo conhecimento das resoluções da Anvisa e da norma técnica adotada pela GGLAS, NBR ISO/IEC 17025. Com base nesse

contexto, a indicação do Responsável Técnico pelos estudos de equivalência farmacêutica de um centro candidato à habilitação na Reblas passa pela aprovação da Anvisa.

2.3 Atribuições do Responsável Técnico

As atribuições do Responsável Técnico pelos estudos de equivalência farmacêutica são:

a) assinar e datar o protocolo de estudo e as emendas para indicar sua aprovação e assegurar que tenham sido aprovados pelo Coordenador do centro;

b) assegurar que a Gerência da Qualidade tenha uma cópia do protocolo de estudo, antes do início de sua implementação;

c) assegurar que o protocolo de estudo e os POP estejam disponíveis para a equipe técnica encarregada da realização dos ensaios;

d) 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;

e) garantir que as amostras do medicamento teste, do medicamento de referência e que as substâncias químicas de referência estejam disponíveis nos locais do estudo, quando necessário;

f) assegurar a qualidade e a adequação para uso dos equipamentos e de outros materiais necessários para a realização dos ensaios envolvidos no estudo de equivalência farmacêutica;

g) assegurar que os dados gerados por todos os ensaios envolvidos no estudo sejam documentados integralmente, registrados assim que gerados, verificados e interpretados;

h) assegurar que os sistemas computadorizados que serão utilizados no estudo sejam avaliados previamente;

i) assinar e datar o relatório final para indicar sua responsabilidade pela validade dos dados gerados e pela conformidade do estudo com as resoluções da Anvisa e as normas técnicas adotadas pela GGLAS / Anvisa;

j) 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 de equivalência farmacêutica sejam transferidos para o arquivo e mantidos aí pelo prazo mínimo de cinco anos.

3. Gerente da Qualidade

O Gerente da Qualidade do centro de equivalência farmacêutica deve ser um membro do quadro permanente da organização a qual o centro pertence, diretamente subordinado ao mais alto posto da empresa ou organização, que, independentemente de outras atribuições, tenha responsabilidade geral e autoridade para assegurar a implementação do Sistema da Qualidade conforme os requisitos da habilitação na Reblas / Anvisa.

3.1. Responsabilidades do Gerente da Qualidade

Estão sob responsabilidade do Gerente da Qualidade:

a) a implantação e o gerenciamento do Sistema da Qualidade do centro de equivalência farmacêutica ou da empresa ou organização a qual o centro pertence, garantido a sua conformidade com as resoluções de Anvisa e os princípios da ISO/IEC 17025;

b) a coordenação de Gerência da Qualidade, que conte com pessoal designado para essa função, executando um programa de inspeções e auditorias supervisionado pela gerência;

c) o planejamento e a organização das auditorias internas e a garantia de que as ações corretivas e as ações decorrentes das análises críticas sejam implementadas dentro dos prazos acordados;

d) o planejamento, organização, atualização, controle de distribuição e manutenção da documentação do Sistema da Qualidade, desde o Manual da Qualidade e os POP até os documentos (registros) relativos ao controle de qualidade dos equipamentos, das instalações, dos reagentes, das soluções, dos meios de cultura e de outros materiais utilizados na realização dos ensaios que compõem os estudos de equivalência farmacêutica.

3.2. Perfil do Gerente da Qualidade

A função exige um profissional com formação e experiência nas áreas de garantia da qualidade de laboratórios analíticos, que tenha amplo conhecimento das normas técnicas adotadas pela GGLAS, principalmente a NBR ISO/IEC 17025.

Ele deve ser submetido a programa de treinamento e atualização nessas áreas, de rotina e por ocasião da introdução de novas tecnologias, procedimentos ou regulamentos. Todos os treinamentos devem ser documentados e registrados de maneira a dar uma clara indicação da competência desse profissional para coordenar o Sistema da Qualidade de centro.

Quando o Gerente da Qualidade tiver responsabilidade sobre o Sistema da Qualidade da empresa ou da organização a qual o centro de equivalência farmacêutica pertence, sua formação deve atender as exigências normativas, de acordo com a natureza da empresa ou organização.

3.3. Atribuições do Gerente da Qualidade

As atribuições do Gerente da Qualidade do centro de equivalência farmacêutica são:

a) aprovar o Manual da Qualidade do centro e os Procedimentos Operacionais Padrão (POP), fazendo constar sua aprovação pela aposição de sua assinatura em cada um desses documentos;

b) controlar as atualizações do Manual da Qualidade do Centro e dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP) e manter um arquivo histórico;

c) fazer a distribuição e o controle do Manual de Qualidade e dos POP;

d) elaborar e implementar o plano anual de treinamento de equipe técnica e da equipe de apoio;

e) promover o treinamento da equipe para a utilização dos POP, por ocasião da atualização ou da implantação de um procedimento novo;

f) promover e fiscalizar a utilização dos POP pelos técnicos e pela equipe de apoio, por ocasião da realização dos procedimentos analíticos, limpeza e esterilização de materiais e equipamentos e limpeza das bancadas de trabalho e da área física;

g) fazer constar sua concordância com o protocolo de estudo em conjunto com o Responsável Técnico e o Coordenador do centro;

h) participar da designação das funções de Responsável Técnico e seus eventuais substitutos, antes de iniciar cada estudo, assegurando-se de que o procedimento de seleção dessas pessoas seja registrado em POP, em que constem todas as substituições ocorridas durante a condução do estudo;

i) participar das emendas ao protocolo de estudo e assegurar-se de que essas sejam aprovadas e documentadas pelo Responsável Técnico, pela empresa contratante e pelo Coordenador do Centro;

j) manter cópias de todos os protocolos de estudo;

k) manter, juntamente com o Responsável Técnico, uma agenda-mestra atualizada em que constem todos os estudos que estão sendo desenvolvidos pela unidade operacional;

l) garantir, em concordância com Responsável Técnico, que os fornecedores atendam aos padrões apropriados de qualidade;

m) designar um responsável pelo gerenciamento do arquivo.

4. O Responsável pela Biossegurança

O Responsável pela Biossegurança do centro de equivalência farmacêutica deve ser um profissional com treinamento na área de segurança do trabalho.

Dependendo do porte do centro, o Responsável e seu substituto são suficientes para a coordenação das ações de biossegurança, no entanto, dependendo do porte da empresa ou organização, pode ser necessário constituir uma comissão de biossegurança.

4.1. Responsabilidades do Responsável pela Biossegurança

São responsabilidades do Responsável pela Biossegurança:

a) a elaboração, implementação e coordenação de um programa de biossegurança do centro de equivalência farmacêutica que promova a adesão dos recursos humanos às Boas Práticas de Biossegurança (BPB) e, conseqüentemente, a prevenção de acidentes de trabalho;

b) a instituição de uma comissão de biossegurança, quando indicada;

c) a implantação e coordenação da execução de um programa de notificação de acidentes;

d) a implantação e coordenação da execução de um programa de vacinação dos funcionários, com a orientação das secretarias estaduais ou municipais de saúde, ou mesmo do médico do trabalho da empresa;

e) a implantação e coordenação da execução de um plano de gerenciamento de resíduos.

4.2. Atribuições do Responsável pela Biossegurança

As atribuições do Responsável pela Biossegurança do centro de equivalência farmacêutica são:

- a) controlar a notificação de acidentes;
- b) controlar a ficha de vacinação dos funcionários;
- c) realizar treinamento do pessoal do centro para o conhecimento e a sensibilização para a adesão às BPB;
- d) coordenar a implementação do plano de gerenciamento de resíduos;
- e) disponibilizar e controlar a adequação e o uso dos equipamentos de proteção coletiva (EPC) e disponibilizar, incentivar e controlar o uso de equipamentos de proteção individual (EPI);
- f) disponibilizar e padronizar o uso de recipientes para o descarte de vidrarias quebradas e materiais perfurocortantes.

5. Os Analistas

Os analistas do centro de equivalência farmacêutica devem ser profissionais de nível técnico ou superior com formação e qualificação na área de análise físico-química ou microbiológica de medicamentos.

Eles devem ser submetidos a um programa de treinamento e atualização nessas áreas, de rotina e por ocasião de introdução de novas tecnologias, procedimentos ou regulamentos. Todos os treinamentos devem ser documentados e registrados de maneira a dar

uma clara indicação do tipo de análise em medicamento que cada profissional tem competência para realizar.

5.1. Responsabilidades e atribuições dos Analistas

As responsabilidades e atribuições dos Analistas do centro de equivalência farmacêutica são:

a) conhecer, compreender e seguir as resoluções da Anvisa, os princípios da NBR ISO/IEC 17025, das BPB, o protocolo de estudo e os POP. É de sua responsabilidade atender a todas as instruções contidas nesses documentos. Qualquer desvio ou não-atendimento às instruções deve ser documentado e comunicado diretamente ao Responsável Técnico;

b) planejar, realizar e avaliar os resultados dos ensaios sob sua responsabilidade, atendendo aos regulamentos da Anvisa e às normas técnicas adotadas pela GGLAS;

c) supervisionar o trabalho do pessoal de outros setores, dos contratados temporários e dos treinandos;

d) comunicar ao Responsável Técnico, quando necessário, as condições ambientais, de segurança e de saúde de funcionários que possam afetar a qualidade do estudo;

e) assegurar que todas as não-conformidades aos POP e ao protocolo de estudo (ocorrências inesperadas e erros inadvertidos), observadas durante a realização dos ensaios, sejam anotadas, quando ocorrerem, e que, quando necessárias, ações corretivas sejam tomadas imediatamente e registradas junto aos dados brutos. Essas não-conformidades devem ser informadas ao Responsável Técnico assim que possível;

f) emitir o relatório com os resultados das análises realizadas sob sua responsabilidade, incluindo a declaração de conformidade com as resoluções da Anvisa e as normas técnicas adotadas pela GGLAS. Devem acompanhar esse relatório todas as memórias de cálculo e os comentários necessários para embasar o relatório final do estudo.

CAPÍTULO 3

**SEGURANÇA DO TRABALHO: BIOSSEGURANÇA E ORGANIZAÇÃO
LABORATORIAL**

INTRODUÇÃO

O centro de equivalência farmacêutica candidato à habilitação na Reblas deve adotar as Boas Práticas de Biossegurança (BPB) para a realização dos procedimentos a serem adotados desde a recepção de amostras até a emissão do certificado de análise.

As BPB objetivam reduzir ou eliminar riscos para os técnicos, a comunidade e o meio ambiente. Essas medidas incluem a proteção coletiva e individual e a organização do ambiente laboratorial e da bancada de trabalho, e devem estar regulamentadas em um manual ou em um procedimento operacional.

1. Biossegurança – proteção coletiva

1.1. Comissão de Biossegurança

A Direção do centro deve instituir uma comissão de biossegurança, constituída de, pelo menos um técnico de cada setor. Essa Comissão de Biossegurança, coordenada pelo Gerente de Biossegurança, é responsável pelo desenvolvimento de atividades de prevenção de acidentes e pela promoção do uso e do manuseio correto de equipamentos de proteção coletiva (EPC) e de equipamentos de proteção individual (EPI).

A Comissão de Biossegurança terá a característica da empresa. Sendo uma empresa muito complexa, cuja Comissão Interna de Prevenção de Acidentes (Cipa) é constituída por meio de eleição de seus membros e na qual não há representação de todos os setores, a Direção do Centro deve designar um supervisor para cada área, com atribuição de controlar e incentivar o uso de equipamentos de proteção.

A Comissão de Biossegurança deve implantar e monitorar um programa de vacinação dos funcionários, em cooperação com serviço de medicina do trabalho ou com as secretarias estaduais ou municipais de saúde, conforme o caso. Para o centro de equivalência farmacêutica, a Reblas tem cobrado, pelo menos, as vacinas contra gripe e tétano.

A Comissão de Biossegurança deve implantar e implementar um programa de notificação de acidentes, interligado com o Ministério de Trabalho, com a participação do Serviço de Medicina do Trabalho.

1.2. Gerenciamento de resíduos de serviço de saúde

Considerando a necessidade de prevenir e reduzir os riscos à saúde e ao meio ambiente por meio do correto gerenciamento dos resíduos gerados em suas unidades operacionais, o centro de equivalência farmacêutica deve implantar um programa de gerenciamento de resíduos que contemple todas as etapas do seu manejo: segregação, acondicionamento, identificação, transporte interno, armazenamento temporário, tratamento, armazenamento externo, coleta e transporte externos e destinação final.

O Programa de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (RSS) do centro de equivalência farmacêutica deve seguir a RDC Anvisa nº 33, de 25 de fevereiro de 2003 (BRASIL. Anvisa, g) que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. A RDC 33 determina que os serviços de saúde são responsáveis pelo correto gerenciamento de todos RSS por eles gerados, atendendo às normas e exigências legais, desde o momento de sua geração até a sua destinação final. O Art. 4º da referida RDC determina que: “a inobservância do disposto nesta Resolução e o seu Regulamento Técnico configura infração sanitária e sujeitará o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de agosto de 1977 (BRASIL. Lei, 1977), sem prejuízo das responsabilidades civil e penal cabíveis”.

1.3. Equipamentos de proteção coletiva

Com relação aos EPC, o centro de equivalência farmacêutica deve instalar ou disponibilizar esses equipamentos em locais de fácil acesso e sinalizados. Todas as pessoas da equipe devem estar aptas a manuseá-los. A utilização e a conservação desses equipamentos devem estar descritas no Manual de Biossegurança ou no Procedimento Operacional de Biossegurança. Os centros de equivalência farmacêutica são obrigados a manter esses equipamentos em boas condições de funcionamento.

Os EPC são: cabine de segurança biológica, capela de exaustão química, chuveiro de emergência, lava-olhos e extintores de incêndio.

1.3.1. Cabine de segurança biológica (CSB)

A cabine de segurança biológica (CSB) que o centro de equivalência farmacêutica deve utilizar em seu laboratório de microbiologia é do tipo classe II (Figura 2): um sistema de contenção eficaz para uma manipulação segura de microrganismos de risco moderado e alto, em que o ar é filtrado em filtros Hepa (*High Efficiency Particulate Air*), antes de entrar e antes de sair da cabine, protegendo o manipulador, o ambiente e o material examinado. A CSB classe II também possui abertura frontal que permite o acesso total à bancada de trabalho (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000). Esse equipamento deve ser regularmente validado, conforme está especificado no Capítulo 6 – Equipamentos, deste trabalho.

1.3.2. Capelas de exaustão química

Em seus laboratórios de ensaios físico-químicos ou em locais específicos para o preparo de soluções ou para a manipulação de substâncias químicas que liberam vapores tóxicos ou irritantes, o centro de equivalência farmacêutica deve disponibilizar capelas de exaustão química (Figura 2):

a) essas capelas devem ser construídas em resina especial ou material equivalente de alta resistência, devendo possuir exaustor, sistema de iluminação, ponto de gás, bancada de trabalho com pia e torneira, e janela;

b) o exaustor deve ser eficiente no sentido de expulsar para o exterior todos os vapores produzidos na manipulação das substâncias, e o sistema de exaustão geral deve garantir que esses vapores sejam conduzidos para a parte externa do prédio, sem que atinjam outras dependências do centro ou construções vizinhas;

c) a superfície da bancada de trabalho deve ser recoberta com um material especial que a deixe lisa, lavável e impermeável, além de resistente à ação de ácidos, de temperaturas elevadas e de impacto como, por exemplo, concreto, vidro ou cerâmica;

d) o rejunte é um problema quando da utilização de cerâmica. Embora ele possa ser de material resistente, sempre vão existir reentrâncias, que permitem o acúmulo de resíduos, o que dificulta a limpeza e a higienização;

e) a bancada de trabalho da cabine de exaustão química deve ter bordas frontais para a contenção de líquidos derramados;

f) a janela deve ser de vidro resistente, de fácil movimentação e em forma de guilhotina para facilitar o manuseio;

g) a capela de exaustão química deve ser regularmente testada, conforme está especificado no Capítulo 6 – Equipamentos, deste trabalho.

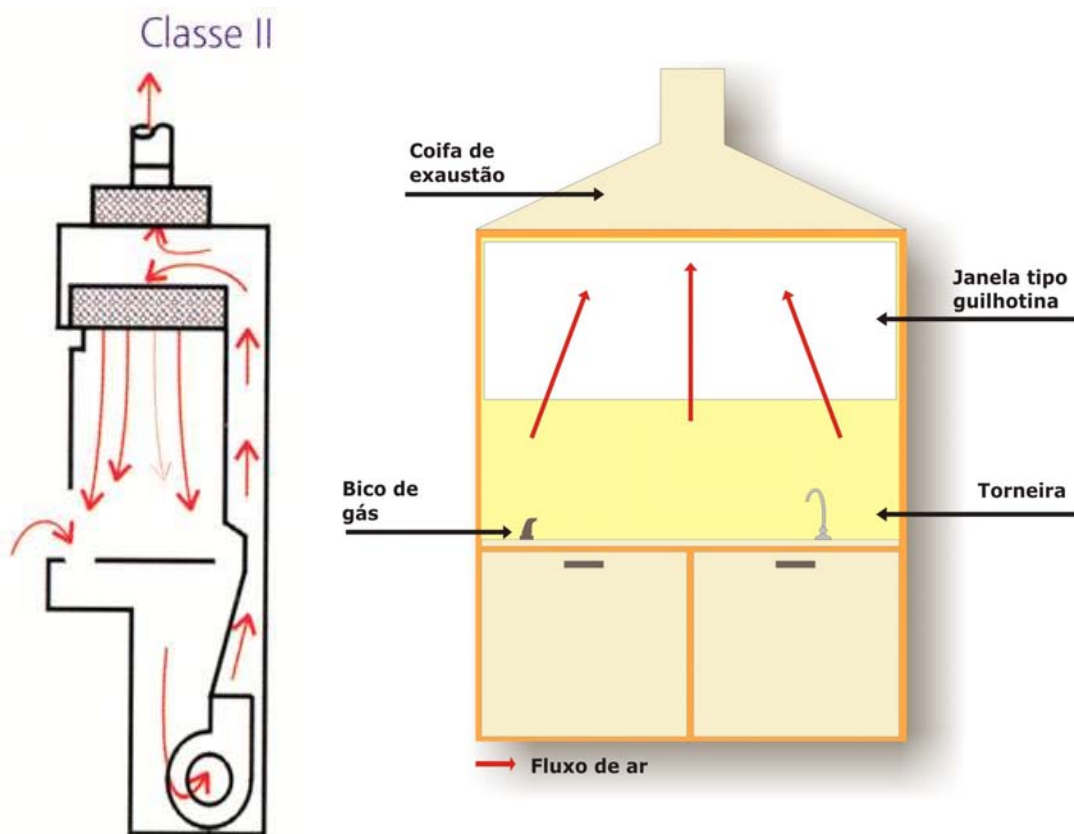


Figura 2 – Representação esquemática da cabine de segurança biológica – classe II e da capela de exaustão química.

1.3.3. Chuveiro de emergência

O chuveiro de emergência deve ser instalado próximo aos ambientes laboratoriais onde existe maior risco de acidente com substâncias químicas, sangue e outros materiais biológicos. Deve ter um jato de água forte o suficiente para remover imediatamente essas substâncias, reduzindo os danos para o indivíduo afetado, e a alavanca que aciona o jato de água deve estar a uma altura acessível a qualquer pessoa (Figura 3).

1.3.4. Lava-olhos

Os lava-olhos são, em geral, instalados junto aos chuveiros ou às pias do laboratório. Devem ter um jato de água forte e dirigido aos olhos, para possibilitar a remoção imediata da substância causadora do acidente, reduzindo os danos para o indivíduo afetado (Figura 3).



Figura 3 – Símbolos sinalizadores para os chuveiros de emergência e os lava-olhos.

1.3.5. extintores de incêndio

São quatro os tipos de extintores existentes: de água (mangueira), específico para apagar o fogo em papel ou madeira; de espuma, específico para apagar fogo em líquidos ou gases inflamáveis; de dióxido de carbono e de pó químico que podem ser utilizados tanto para apagar fogos em equipamentos elétricos como em líquidos ou gases inflamáveis (Figura 4).

O local de instalação do extintor deve estar bem sinalizado e demarcado para evitar a colocação de objetos que venham obstruir o acesso, dificultando o seu manuseio.




	Extintor de água (mangueira) indicado para apagar fogo em papel e madeira		
	Extintor de dióxido de carbono ou extintor de pó químico ou extintor de espuma para apagar fogo em líquidos ou gases inflamável		
	Extintor de dióxido de carbono ou extintor de pó químico para apagar fogo em equipamentos elétricos		

Figura 4 – Tipos de extintores, segundo o uso, e sinalização do local de instalação.

O uso do extintor inadequado à situação pode aumentar o fogo e provocar acidentes ainda mais graves. O Corpo de Bombeiros deve ser chamado para vistoriar e emitir um laudo técnico com detalhes sobre tipos, quantidade e locais de instalação dos extintores. Além dos extintores, devem ser disponibilizados mantas ou cobertores para abafar o fogo.

1.4. Outros procedimentos de biossegurança

Outros procedimentos de biossegurança devem ser adotados para prevenir, reduzir ou eliminar os risco de acidentes de trabalho no ambiente laboratorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999):

a) os cilindros de gás devem ser estocados externamente ao prédio, para evitar acidentes como explosão ou incêndio;

b) os números dos telefones do Corpo de Bombeiros, do Gerente de Biossegurança e do Gerente Técnico devem estar afixados em local de fácil acesso e à vista de todos;

c) cuidados devem ser tomados para o descarte de materiais perfurocortantes, que deve ser feito, sempre, em recipientes de paredes rígidas ou em caixas próprias. Materiais perfurocortantes descartados em sacos plásticos podem causar sérios acidentes de trabalho;

d) caixas com material absorvente devem ser disponibilizadas em locais estratégicos nos laboratórios de ensaios físico-químicos, biológicos e microbiológicos, para a contenção de líquidos derramados em acidentes com material químico, no piso ou nas bancadas. Esse material permite conter o líquido derramado, pois o absorve e facilita a sua remoção. O descarte desse material deve ser feito de acordo com o grupo químico a que o líquido pertence;

e) o ar dos laboratórios deve ser de boa qualidade. Portanto, exaustores ou circuladores de ar devem ser utilizados para manter o ar sempre renovado;

f) sinalizações educativas fixadas, em locais estratégicos dos ambientes laboratoriais são importantes, para prevenir acidentes de trabalho. Os equipamentos de proteção coletiva devem, sempre, estar bem sinalizados, em boas condições de funcionamento e os técnicos e o pessoal de apoio devem estar aptos para a sua utilização.

Os principais sinais educativos estão representados, a seguir, e separados em quatro extratos: a sinalização de segurança (Figura 5); os símbolos de periculosidade (Figura 6); a sinalização dos equipamentos de segurança de uso obrigatório no ambiente laboratorial (Figura 7), e a sinalização das práticas proibidas no ambiente laboratorial (Figura 8).



Figura 5 – Sinalização de segurança utilizada internacionalmente em laboratórios analíticos.



Figura 6 – Símbolos de periculosidade utilizados internacionalmente em laboratórios analíticos.



Figura 7 – Sinalização de equipamentos de uso obrigatório no ambiente laboratorial



Figura 8 – Sinalização de proibições de prática no ambiente laboratorial

2. Biossegurança – proteção individual

2.1. Equipamentos de proteção individual

A utilização de equipamento de proteção individual (EPI) e outras boas práticas de segurança que a Comissão de Biossegurança deve estabelecer por meio do Manual ou de POP constitui basicamente os cuidados com a proteção individual dentro do ambiente laboratorial.

Os EPI exigidos pela Reblas são: jaleco, luvas, óculos e máscara ou protetor facial. Para os casos de manipulação de substâncias químicas tóxicas e em caso de acidente, máscaras de proteção contra gás devem ser disponibilizadas. Protetores de ouvido também são exigidos, no caso do ambiente laboratorial que exceda os níveis de ruído além do recomendado pelo Ministério de Trabalho (Figura 9).



Figura 9 – Equipamentos de proteção individual (EPI), utilizados em laboratórios analíticos

2.1.1. Jaleco

O jaleco deve ser confeccionado com material resistente à penetração de líquidos, com o comprimento abaixo do joelho e mangas longas para proteger a roupa e a pele do indivíduo do contato com substância química ou material contaminado. O jaleco pode ser descartável ou não. No caso dos laboratórios dos setores biológico e microbiológico, caso não seja descartável, deve ser resistente à descontaminação por autoclavagem.

O uso do jaleco é obrigatório em todo o ambiente laboratorial e nas áreas afins como, por exemplo, almoxarifado, sala de recepção e de retenção de amostras e proibido, mesmo ser carregado, nas áreas não contaminadas como, por exemplo, auditórios, bibliotecas, salas de recreação, cantinas, refeitórios e bancos.

2.1.2. Luvas

Os centros de equivalência farmacêutica devem disponibilizar luvas, dependendo da atividade desenvolvida. Para a realização dos ensaios devem ser disponibilizadas luvas descartáveis de, pelo menos, dois tipos de material: de borracha natural (látex) e de material sintético (vinil) PVA, pois esses materiais são compatíveis com a maioria das substâncias químicas utilizadas nos ensaios de equivalência farmacêutica. O Manual de Biossegurança da Série Telelab, Anexo 2, disponibiliza uma tabela com os materiais das luvas e sua compatibilidade para o manuseio de substâncias químicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999).

Devem ser disponibilizadas, também, luvas de borracha grossa antiderrapante e luvas resistentes a temperaturas, tanto altas quanto baixas. As primeiras para serem utilizadas na limpeza em geral (limpeza de área física, lavagem de material e manipulação de resíduos), as outras para a manipulação de materiais submetidos ao aquecimento ou congelamento (Figura 10). Essas luvas podem ser reutilizáveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999).



Figura 10 – Tipos de luvas mais utilizados em laboratórios analíticos e centros de equivalência farmacêutica

2.1.3. Óculos

O uso de óculos de proteção é obrigatório no centro de equivalência farmacêutica, mesmo para os técnicos que utilizam óculos de grau, pois toda a área dos olhos deve ser protegida, inclusive as laterais.

2.1.4. Máscaras

O centro de equivalência farmacêutica deve utilizar, no mínimo dois tipos de máscaras. Máscaras de tecidos, para o trabalho rotineiro. Para o manuseio de substâncias tóxicas, principalmente os medicamentos citotóxicos, deve-se trabalhar sempre que possível em uma cabine de segurança biológica, e mesmo assim utilizar máscaras com filtro especial.

2.1.5. Vestimenta complementar

Os técnicos dos laboratórios analíticos, compreendendo os centros de equivalência farmacêutica, devem utilizar vestimentas que protegem as pernas e sapatos fechados. A utilização de sapatilhas e de gorro é obrigatória nas áreas limpas.

2.2. Equipamentos auxiliares da pipetagem

Os equipamentos auxiliares da pipetagem são muito importantes para a realização de práticas laboratoriais seguras. A pipetagem com a boca é um risco que deve ser evitado. A maneira prática e econômica de fazer isso consiste no uso de equipamentos auxiliares da

pipetagem, que podem ser elétricos ou manuais, sendo os últimos de dois tipos: mecânicos ou a pêra de borracha.

3. Organização do ambiente laboratorial

A organização do ambiente laboratorial é procedimento de grande importância, não só para a qualidade dos ensaios, mas, principalmente, para garantir a segurança do trabalhador. Um ambiente laboratorial organizado, segundo as normas internacionais de biossegurança deve obedecer aos seguintes critérios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999):

a) o posicionamento das bancadas de equipamentos e as de trabalho, com relação aos armários, deve ser operacional. O manuseio dos equipamentos não deve atrapalhar o trabalho dos técnicos, durante a realização dos ensaios, e nem dificultar o acesso a objetos nos armários;

b) a área de circulação dos técnicos entre as bancadas deve ser projetada de forma a reduzir o risco de acidentes provocados por choque entre eles ou tropeços em cadeiras;

c) o laboratório deve ter um local específico para o armazenamento de reagentes para o uso imediato, pois nas bancadas de trabalho deve ser colocado apenas o material necessário para a prática a ser executada no momento;

d) a vidraria de uso imediato deve ser estocada em locais próximos das bancadas para facilitar o trabalho dos técnicos, porém esses locais devem ser armários ou gavetas, pois sobre as bancadas, deve ficar somente a vidraria referente ao trabalho do momento;

e) os armários, as gavetas ou qualquer recipiente, nos quais os materiais de laboratório ou equipamentos de biossegurança são guardados, devem ser bem sinalizados para facilitar o acesso desses materiais e, conseqüentemente, o trabalho dos técnicos;

f) o acesso à corrente elétrica, no ambiente laboratorial, deve ser facilitado e o tipo de corrente identificado, para evitar acidentes de trabalho. Cada equipamento deve ter a sua

tomada, para evitar sobrecarga e conseqüentemente aquecimento, provocados pela ligação simultânea de vários equipamentos em uma só tomada;

g) a equipe técnica deve verificar sempre que os cabos dos equipamentos não estejam danificados ou desencapados. Especialistas em eletricidade devem ser chamados na instalação dos equipamentos e sempre que houver qualquer problema. O coordenador, o responsável técnico ou mesmo os analistas do laboratório devem estar cientes do risco e não permitirem que cabos elétricos sejam emendados nem a utilização de extensões. Os equipamentos devem ser instalados próximos das tomadas. Novos equipamentos só devem ser ligados após o parecer técnico de eletricitistas de que a corrente elétrica está dimensionada para receber essa nova sobrecarga;

h) na organização do ambiente laboratorial, é muito importante manter os equipamentos elétricos longe das pias e de outras superfícies molhadas;

i) equipamentos que trabalham com água, como por exemplo, dissolutor e desintegrador, não devem ser instalados próximos a outros que não podem operar em ambientes de alta umidade, como por exemplo, o aparelho de Karl Fischer e o cromatógrafo a líquido de alta eficiência (CLAE);

j) o ambiente laboratorial deve ser bem iluminado, e ter sua temperatura controlada e mantida em faixa que vai depender da especificidade de cada sala. A Farmacopéia Brasileira padroniza “temperatura ambiente“ na faixa de 15 a 30° C, porém o responsável técnico pode designar faixas de temperatura específicas para cada ambiente de trabalho, de acordo com a sensibilidade dos equipamentos e a especificidade dos ensaios. Para os equipamentos mais sensíveis como, por exemplo, os CLAE, recomenda-se padronizar a temperatura na faixa de 20 a 25° C. Essa mesma faixa de temperatura é indicada para a realização de ensaios como, por exemplo, a determinação da densidade ou do pH;

k) o controle da umidade do ambiente laboratorial também é importante em alguns casos. Por exemplo: nos almoxarifados; nos locais de estocagens das amostras em retenção ou de reagentes de uso imediato; em ambientes em que são realizados os ensaios que medem a umidade em medicamentos; nos locais em que estão instalados os equipamentos que sofrem a

sua interferência e os computadores, e em outros casos que os técnicos julgarem necessários e justificáveis;

l) os controles da temperatura e da umidade devem ser realizados diariamente, medindo-se a temperatura e a umidade máximas, mínimas e pontuais (ou do momento), e registrados em planilhas específicas. Esses controles devem ser feitos com termômetros, hidrômetros ou termohidrômetros calibrados com padrões rastreados aos da Rede Brasileira de Calibração;

m) as janelas que ficam sobre as bancadas dos equipamentos, para evitar a ação direta dos raios solares, devem ser protegidas com filtro solar (Figura 11). O uso de cortinas ou persianas é inadequado no ambiente laboratório, pois dificultam a limpeza e acumulam poeira e fixam microrganismos e aerossóis perigosos.

4. Organização da bancada de trabalho

Uma bancada de trabalho organizada e segura, segundo as normas internacionais de biossegurança, deve enquadrar aos seguintes critérios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999):

a) a bancada de trabalho deve estar sempre o mais livre possível. Reagentes, vidrarias, outros materiais de laboratório não devem ser nela armazenados, pois essa prática pode dificultar a limpeza, acumulando poeira e fixando aerossóis perigosos. Deve-se organizar as bancadas de trabalho apenas com os materiais que serão utilizados na prática que se vai executar. Cada ensaio exige uma organização específica;

b) o material com que as bancadas de trabalho são construídas é muito importante para a segurança e qualidade da prática laboratorial e deve ser específico para cada grupo de ensaio: para o laboratório de ensaios físico-químicos, as bancadas devem ser de material liso, lavável, impermeável e resistente aos reagentes corrosivos, como por exemplo, concreto ou granito não-poroso; para o laboratório de ensaios microbiológicos, esse material deve ser, também, liso, lavável e impermeável, porém inerte como, por exemplo, aço inoxidável;

c) proteção de bancada só é recomendável quando usada adequadamente, ou seja, por ocasião da realização dos ensaios, pode-se utilizar uma proteção de papel de filtro ou de alumínio, a ser descartada ao término do ensaio. É inadequada a utilização de borracha ou plástico para proteger as bancadas, principalmente sob equipamentos, pois as mesmas, por não poderem ser removidas para a limpeza, acumulam poeira e materiais contaminados;

d) as pipetas manuais ou micropipetas devem estar disponibilizadas em suportes especiais e os equipamentos auxiliares, em recipientes apropriados, próximos das bancadas de trabalho (Figura 11).

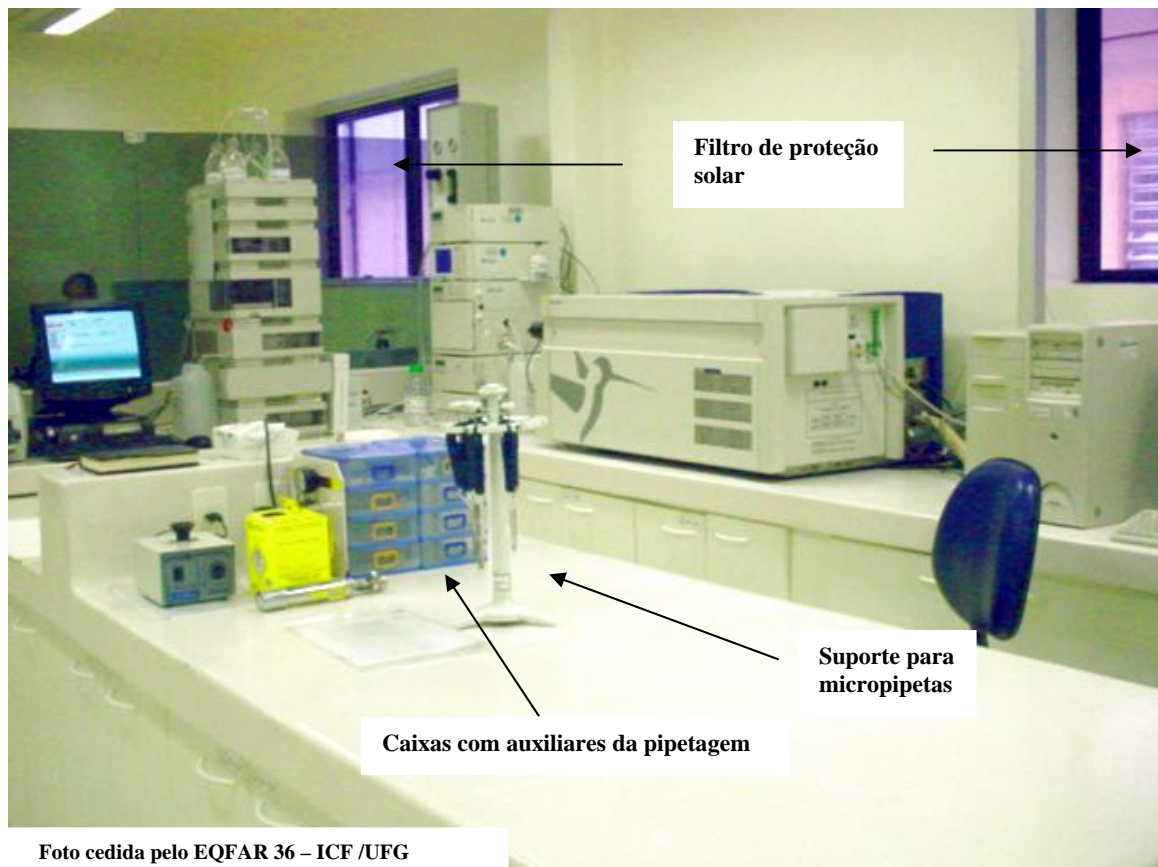


Figura 11 – Organização do ambiente laboratorial e da bancada de trabalho de um laboratório analítico

CAPÍTULO 4

INSTALAÇÕES E CONDIÇÕES AMBIENTAIS

INTRODUÇÃO

A estrutura do centro de equivalência farmacêutica deve ser planejada de formas a atender as boas práticas de laboratório, com vistas na qualidade dos ensaios, na segurança do trabalhador e principalmente na preservação do meio ambiente, sem, no entanto, deixar de ter como base a capacidade operacional necessária para desenvolver o escopo de trabalho que o centro se propõe a realizar.

O centro de equivalência farmacêutica ou qualquer laboratório analítico em medicamentos deve possuir área independente das outras unidades operacionais, tais como: sala de aula, no caso das universidades; produção e controle de qualidade de medicamentos, no caso das indústrias farmacêuticas.

Alguns ambientes, tais como sala de tratamento e de guarda de amostras, também devem ser separados nos casos de laboratórios que realizam análises de alimentos, saneantes, medicamentos ou cosméticos. Nas áreas comuns, deve-se ter o cuidado de identificar as incompatibilidades existentes entre esses produtos e procurar, por meio de procedimentos operacionais, evitar qualquer interferência que venham a prejudicar a qualidade dos ensaios.

O projeto de construção ou reforma de um centro de equivalência farmacêutica deve ser conduzido por profissionais especializado e cuidados especiais devem ser direcionados às instalações de água, esgoto, gás e eletricidade. A ventilação deve ser suficiente para permitir uma boa aeração do ambiente e renovação do ar. O ambiente deve ser climatizado. Um sistema central de condicionamento do ar é o ideal. No entanto não sendo possível, deve-se optar por condicionadores de ar que permitam a exaustão e aeração do ambiente.

A área física do centro deve ser espaçosa e bem distribuída, para que se possam aproveitar bem todos os espaços. A iluminação deve ser bem distribuída e suficientemente clara para permitir uma boa visualização das leituras dos instrumentos de medição e das reações calorimétricas, quando for o caso. Deve-se priorizar a luz natural, evitando-se os raios solares diretos nos equipamentos sensíveis.

A pintura interna deve estar sempre bem conservada. Os pisos, paredes e tetos devem ser construídos de material resistente, liso, lavável e impermeável, não devem apresentar rachaduras, todas essas exigências para facilitar a limpeza e evitar a proliferação de fungos e outros microorganismos causadores de infecções e poluição do ambiente.

A RDC Anvisa nº 50, de 21 de fevereiro de 2002 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2002 a), alterada pela RDC, Anvisa nº 307, de 14 de novembro de 2002 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2002 b), que dispõe sobre o regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde, entre esses o laboratório, embora se tratando de laboratório de patologia clínica, muitas de suas orientações podem ser seguidas.

Para proteger a integridade do trabalho que está sendo realizado, o acesso á dependências de laboratório deve ser restrito aos funcionários ou pessoal autorizado.

1. Prédio onde está alocado o centro

O centro de equivalência farmacêutica candidato à habilitação na Reblas deve estar instalado em um prédio localizado em área longe de fontes de poluição ou contaminação ambiental. As vias de acesso devem ser pavimentadas, os arredores devem estar sempre limpos e as suas paredes externas devem estar sempre bem conservadas e limpas, sem rachaduras e nem infiltrações, para facilitar a manutenção da limpeza e a conservação do ambiente laboratorial.

As instalações devem ser construídas de forma a permitir a proteção contra a entrada de insetos e outros animais prejudiciais à limpeza laboratorial.

2. Instalações laboratoriais e auxiliares

As dimensões da área física do centro de equivalência farmacêutica vão depender do seu escopo de trabalho e da quantidade de estudos que pretende desenvolver.

A primeira escolha a ser feita é se o centro pretende realizar ensaios físico-químicos e microbiológicos. Para esse fim, seriam necessárias áreas totalmente independentes.

A composição básica do centro de equivalência farmacêutica é: Setor Administrativo, Instalações Auxiliares, Setor de Ensaio Físico-químicos, Setor de Ensaio Microbiológicos.

2.1. Setor Administrativo

O Setor Administrativo deve possuir uma área física que comporte uma sala para a direção ou coordenação do centro, uma secretaria, uma sala de gerência da qualidade e uma sala de documentação. Algumas dessas atividades podem ser realizadas em um mesmo espaço, tendo-se o cuidado para evitar o conflito de interesse e preservar a integridade e o sigilo dos dados, assegurando os direitos do cliente (Figura 12).

As Instalações Auxiliares são os banheiros, vestiários, almoxarifado, central de eletricidade com gerador auxiliar ou *no break*, recepção de clientes, entre outras, dependendo do porte do centro ou da instituição mantenedora (Figura 12).

Em algumas situações não será necessário um almoxarifado, pois o centro mantém apenas o estoque de uso, fazendo compras regulares de fornecedores contratados, de acordo com a demanda. Nesses casos, o controle deve ser rigoroso e todo o processo deve estar descrito em um POP, que possa comprovar que o centro jamais ficará prejudicado no seu abastecimento.

Os vestiários, às vezes, podem ser substituídos por banheiros e uma anti-sala para se pendurar os jalecos, contanto que atendam às necessidades das equipes técnica e auxiliar. Deve-se relacionar sempre a quantidade e o tamanho dos banheiros ou vestiários com a quantidade de funcionários do centro.

As instalações ou saídas de água, de vapor, de gás, de ar comprimido e de eletricidade deverão estar devidamente identificadas. Nas áreas críticas, principalmente no

Setor Microbiológico, estas tubulações devem estar embutidas, para evitar acúmulo de poeira e material contaminante.

O acesso aos sanitários deve ser independente das áreas de trabalho e do almoçarifado.

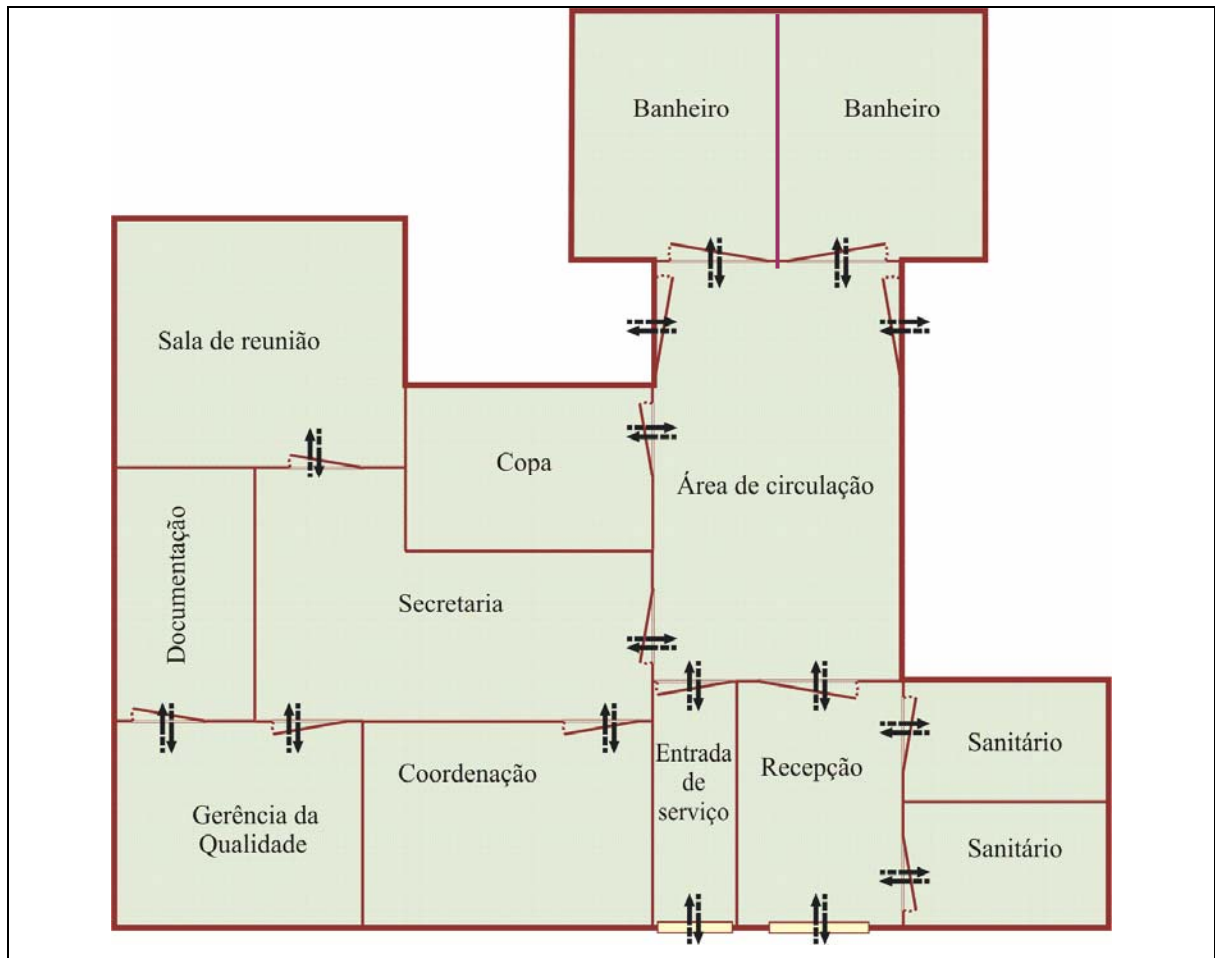


Figura 12 – Esquema-modelo da área do Setor Administrativo e das instalações auxiliares de um centro de equivalência farmacêutica

2.2. Setor de Ensaio Físico-químicos

O Setor de Ensaio Físico-químicos deve ser composto de, no mínimo, três ambientes distintos:

a) uma sala de ensaios (Figura 13) – com bancadas de trabalho, bancadas para a instalação dos equipamentos, com espaço suficiente para separar os equipamentos que

trabalham com água daqueles que são sensíveis à unidade, que permita uma boa circulação dos técnicos e a instalação de armários e outros móveis auxiliares. Pode-se separar, também uma sala para os cromatográficos. As amostras dos medicamentos devem ser guardadas em um local separado ou retém (Figura 14);

b) uma sala de passagem, onde as balanças devem ser instaladas, de maneira que não sofram interferência na sua estabilidade. Devem ser evitados: o transito de pessoal, as correntes de ar e as vibrações de equipamentos, entre outras coisas. Nessa sala podem ficar também armazenadas as substâncias químicas de referências e os reagentes em pó de uso imediato (Figura 14);

c) uma sala para a lavagem de vidraria e outros utensílios de uso laboratorial (Figura 13) ou aparatos dos equipamentos. Essa sala deve ter espaço suficiente para: a instalação de bancadas de trabalho, com pia de uma ou duas cubas fundas, para permitir a lavagem de pipetas e de balões volumétricos grandes; de bancadas para a instalação de equipamentos auxiliares, como estufa de secagem, banho-maria, banho ultra-sônico e outros; e bancadas para os entendedores de vidrarias (Figura 14).



Fotos cedidas pelo EOFAR 01 – CEDAFAR / FFUFMG

Figura 13 – Laboratório de Ensaio Físico-químico e Sala de Lavagem de Material de um laboratório analítico

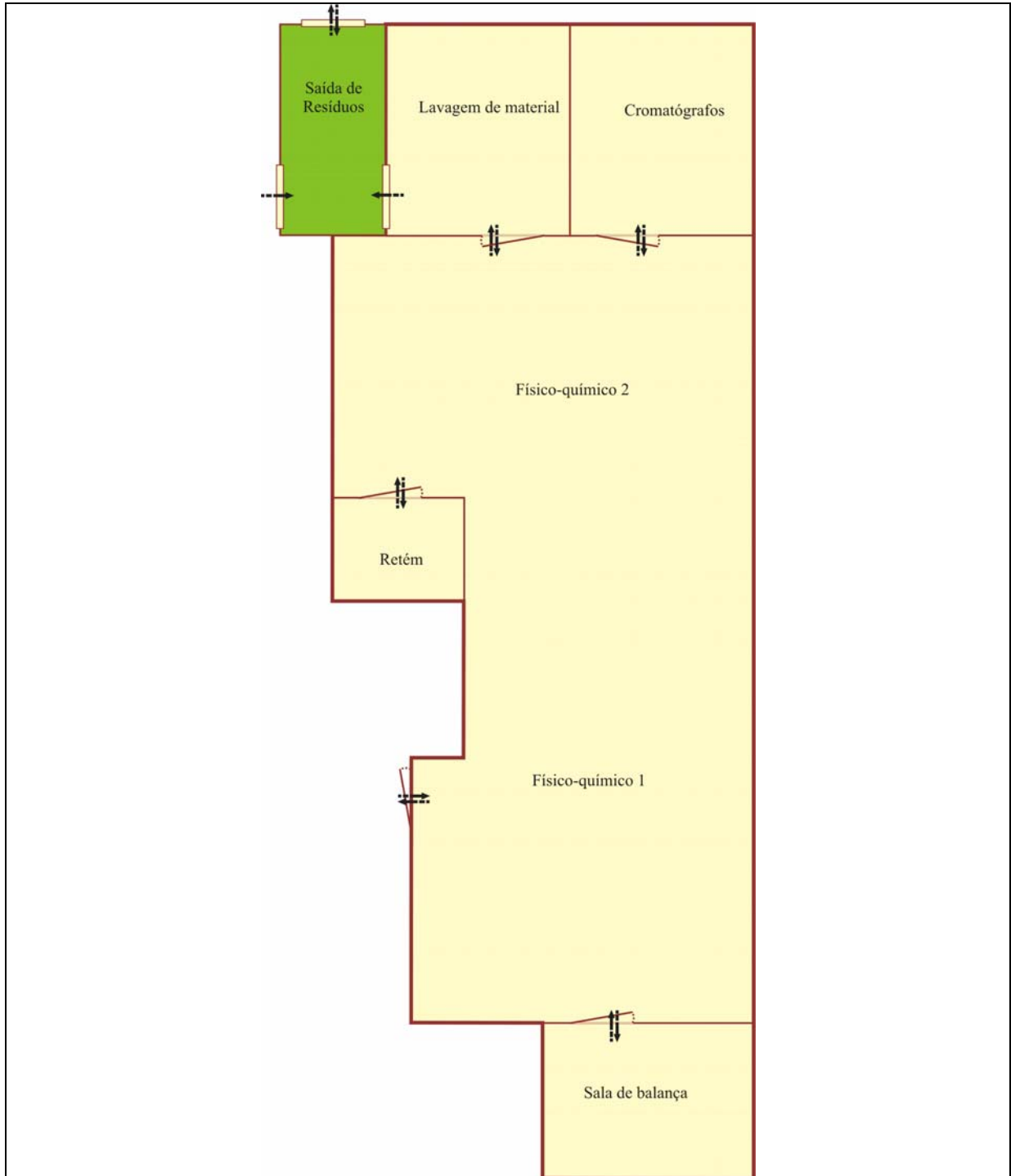


Figura 14 – Esquema-modelo da área laboratorial do Setor de Ensaios Físico-químico de um centro de equivalência farmacêutica

A dimensão desses ambientes vai depender da abrangência do escopo de trabalho, se o centro vai realizar estudo de medicamentos de formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas e líquidas. Mesmo que se escolha trabalhar com apenas uma dessas formas farmacêuticas, os três ambientes serão necessários. Porém se a escolha for trabalhar com as três formas as salas

deverão ter espaços maiores para comportar todos os equipamentos necessários. Se o volume de trabalho for grande, de maneira que seja preciso duplicar ou mesmo triplicar os equipamentos, então o espaço deverá também ser aumentado, para que ela seja adequada ao escopo de trabalho.

2.3. Setor de Ensaio Biológicos e Microbiológicos

As dimensões da área física do Setor de Ensaio Biológicos (*in vitro*) e Microbiológicos vão depender do tipo de ensaios a ser realizado: se o centro escolher trabalhar apenas com medicamentos de forma farmacêutica não-estéril, esse setor poderá ter uma composição mais simples: uma sala de ensaios microbiológicos, com uma bancada separada para a instalação das balanças; uma sala para esterilização e lavagem de material contaminado; uma sala para preparo de meios e materiais e outra para esterilização de meios e materiais limpos.

Porém se o centro escolher trabalhar, também, com medicamentos de formas farmacêuticas estéreis, o Setor de Ensaio Biológicos (*in vitro*) e Microbiológico deverá conter todas as áreas acima referidas e mais uma sala estéril composta de, no mínimo três ambientes (Figura 20):

a) uma sala de entrada contendo duas portas, uma delas dando para uma antecâmara e a outra porta de saída da câmara estéril;

b) uma antecâmara, aonde o técnico se paramenta com todos os EPI, está ligada à câmara estéril por outra porta. Os técnicos quando saem da câmara estéril não passam mais pela antecâmara;

c) uma câmara estéril (também chamada limpa ou asséptica) onde os técnicos efetuam os ensaios para o teste de esterilidade. Essa câmara deve ter as portas, as paredes, o teto e o rodapé com os cantos arredondados e o mínimo de equipamentos, utensílios e móveis possíveis, somente o essencial para a realização do trabalho.

Para a câmara limpa deve dar acesso duas portinholas, uma vinda da entrada e outra, da sala de esterilização, ambas para a passagem de material.

Toda a estrutura da sala estéril deve ter um sistema de pressão positiva que aumenta da sala de entrada até a câmara estéril. As portas devem ter um sistema de bloqueio que permita apenas a abertura de uma de cada vez. Todo o ar da sala estéril deve ser filtrado por meio de filtros *Hepa* (*High Efficiency Particulate Air*).

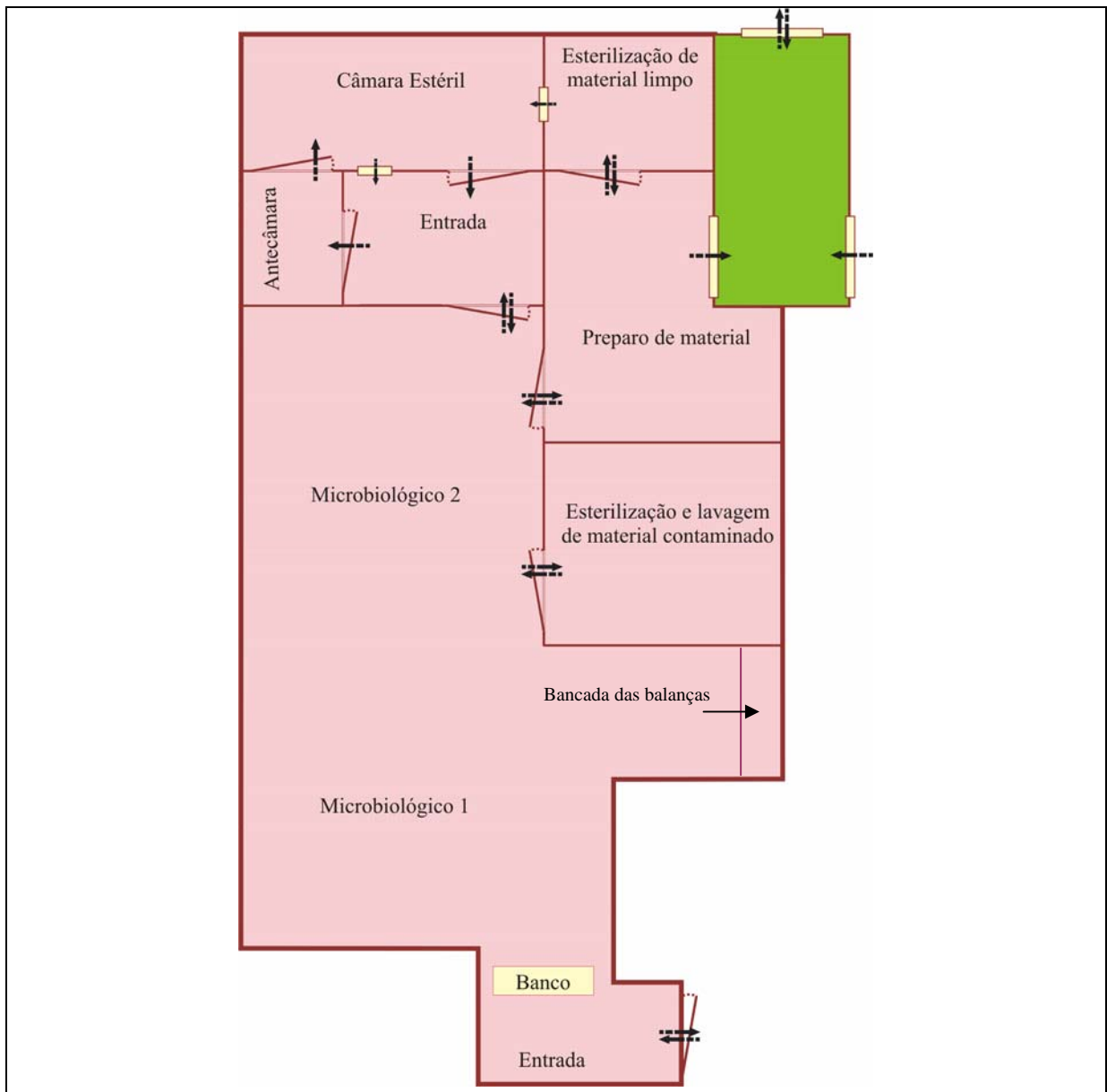


Figura 15 – Esquema-modelo da área laboratorial do Setor de Ensaio Biológicos e Microbiológicos de um centro de equivalência farmacêutica

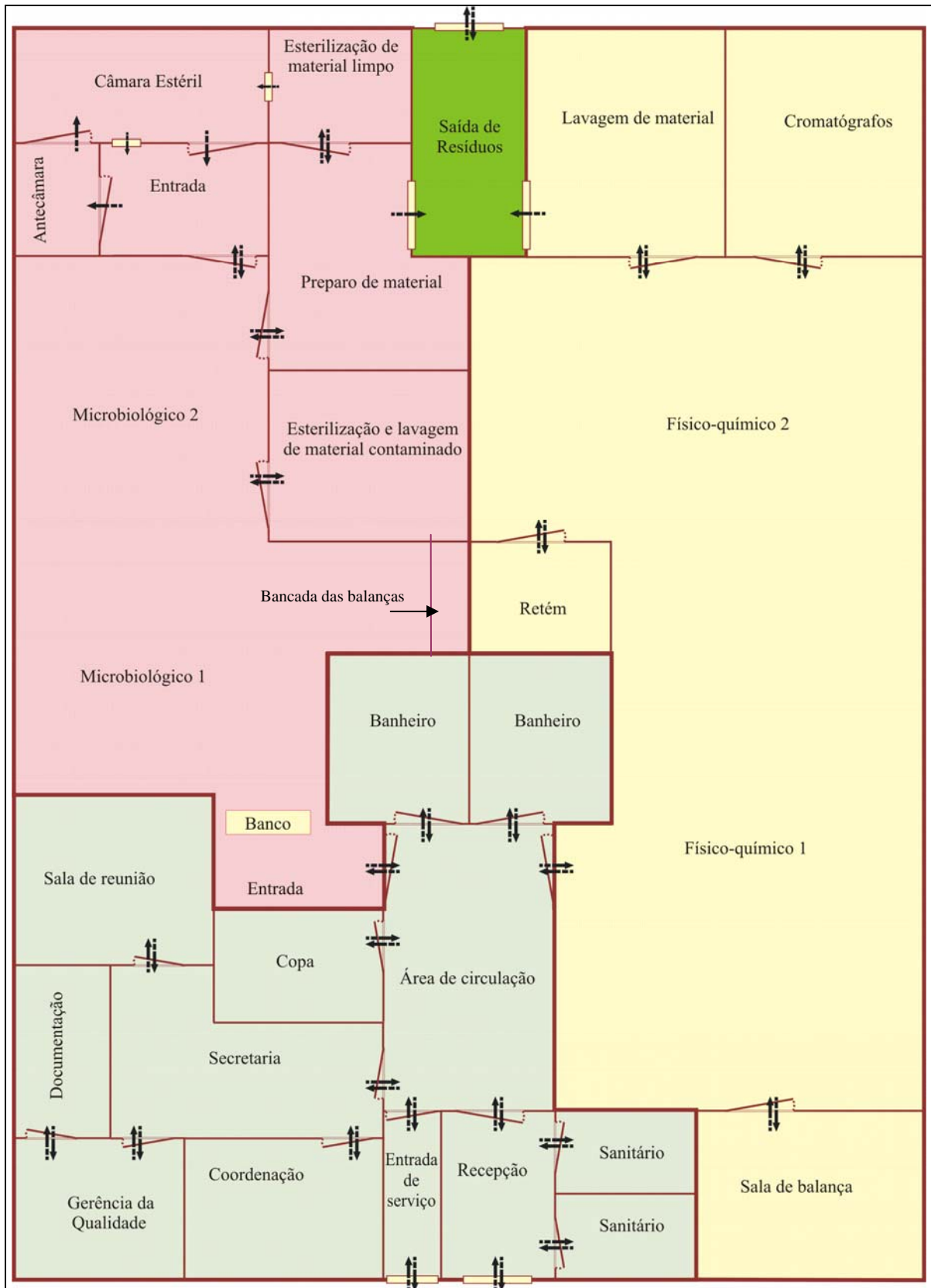


Figura 16 – Esquema-modelo da área física de um centro de equivalência farmacêutica

CAPÍTULO 5

SISTEMA DA QUALIDADE

INTRODUÇÃO

O Sistema da Qualidade de um centro de equivalência farmacêutica deve ter a abrangência de cumprir com os parâmetros exigidos pela NBR ISO/IEC 17025, melhor explicados e complementados pelos Procedimentos da Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (GGLAS / Anvisa): PROC. GGLAS 02/17025 (AGÊNCIA... Anvisa, 2002).

Todos os capítulos desta Dissertação discorreram e estão baseados nos parâmetros estabelecidos dos procedimentos da GGLAS e nos regulamentos da Anvisa. Este capítulo versa, em complemento, apenas sobre partes do Sistema de Qualidade de um centro de equivalência farmacêutica que não foram contempladas pelos outros capítulos.

1. Gerencia da Qualidade

A gerência da qualidade é responsável pela implementação do sistema da qualidade e é administrada pelo gerente de qualidade e seu substituto.

2. Auditoria Interna (auto-inspeção)

Requisitos das auditorias internas de acordo com a Norma:

a) recomenda-se que as auditorias internas sejam programadas de tal forma que cada aspecto do sistema da qualidade seja examinado pelo menos uma vez ao ano;

b) o programa de auditorias internas deve cobrir todas as atividades do laboratório, inclusive a realização de ensaios;

c) as auditorias devem ser realizadas por pessoas não envolvidas com o setor auditado. Os auditores não devem auditar o seu próprio trabalho;

d) o responsável pela área a ser auditada deve assegurar que as ações para eliminar não-conformidades e suas causas sejam implementadas sem demora indevida;

e) as atividades de acompanhamento devem incluir a verificação das ações tomadas e o relato dos resultados de verificação.

3. Manual da Qualidade

O manual da qualidade deve descrever o sistema da qualidade de acordo com a norma de referência, que é a NBR ISO / IEC 17025 e com a política e os objetivos da qualidade declarados pelo centro de equivalência farmacêutica.

3.1. Objetivos do Manual da Qualidade:

a) comunicar as políticas, os procedimentos e os requisitos da qualidade da organização;

b) descrever e implementar efetivamente o sistema da qualidade (SQ) e apresentá-lo externamente;

c) melhorar o controle das práticas e facilitar atividades de garantia da qualidade;

d) disponibilizar base documentada para as auditorias do sistema da qualidade.

3.2. O Manual da Qualidade deve conter:

a) a política da qualidade do centro de equivalência farmacêutica;

b) a definição de política para cada elemento constituído de acordo com as exigências provenientes dos documentos de referência para habilitação de centros de equivalência farmacêutica na Reblas;

c) a descrição do sistema da qualidade, contendo a estrutura e o controle da documentação da qualidade e as funções do pessoal do centro de equivalência farmacêutica;

d) o organograma detalhado definindo a estrutura organizacional do centro de equivalência farmacêutica e a sua posição na organização a qual pertence;

e) atribuições e responsabilidades do responsável técnico (gerente técnico) e do gerente da qualidade e designar os seus substitutos;

f) as atribuições do pessoal técnico e gerencial envolvidos nos ensaios ou fazer referência a outros documentos que contenham essas atribuições;

g) atribuições do pessoal gerencial responsável pelas atividades de apoio.

4. Documentação

4.1. Procedimentos para definir os controles dos documentos da qualidade

Os documentos requeridos pelo sistema de gestão da qualidade devem ser controlados. O centro de equivalência farmacêutica deve possuir procedimentos documentados e instituídos para definir os controles necessários para:

a) aprovar documentos quanto a sua adequação, antes da sua emissão

b) analisar criticamente, atualizar quando necessário e re-aprovar documentos;

c) assegurar que alterações e a situação da revisão atual dos documentos sejam identificadas;

d) assegurar que as versões pertinentes de documentos aplicáveis estejam disponíveis nos locais de uso e que todos os documentos permaneçam legíveis e prontamente identificáveis;

e) assegurar que documentos de origem externa (tais como: normas, legislação urbana, catálogos de matérias e equipamentos) sejam identificados e que sua distribuição seja controlada;

f) prevenir o uso não intencional de documentos obsoletos, e aplicar identificação adequada nos casos em que forem retidos por qualquer propósito;

g) assegurar que os registros da qualidade sejam instituídos e mantidos para prover evidências da conformidade com requisitos e da operação eficaz do sistema de gestão da qualidade;

h) assegurar que os registros da qualidade sejam legíveis, prontamente identificáveis e recuperáveis por tempo determinado.

A RDC da Anvisa nº 41 de 28 de abril de 2000, que regulamenta as empresas que pretendam cadastrar-se junto à Anvisa para se habilitarem à realização dos ensaios de equivalência farmacêutica, estabelece que, para a documentação dos estudos de equivalência, os centros devem manter arquivada, pelo prazo mínimo de 5 anos (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2000).

4.2. Hierarquia da documentação da qualidade

O Sistema da Qualidade deve estabelecer uma hierarquia da sua documentação. O Manual da Qualidade é o documento mais importante do Sistema. Ele deve estar no topo da pirâmide hierárquica. Logo em seguida na escala hierárquica devem vir os procedimentos do Sistema da Qualidade ou procedimentos da Gerência. A base da pirâmide o sustentáculo do Sistema, devem ficar os procedimentos técnicos ou documentos de trabalho detalhados (Figura 17).

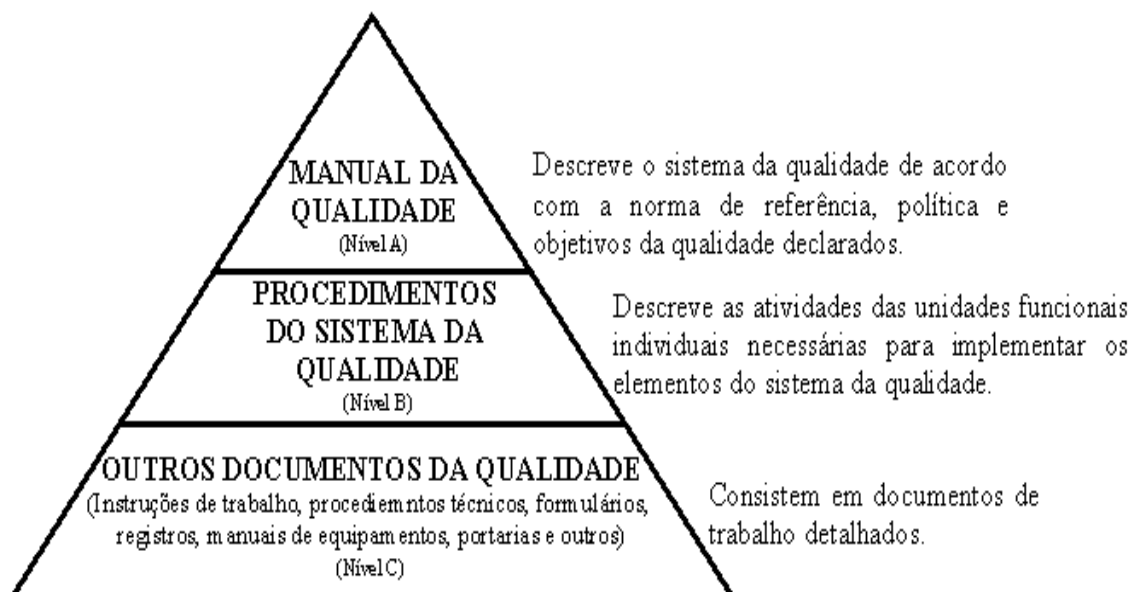


Figura 17 – Hierarquia da documentação do Sistema da Qualidade

4.3. Procedimentos operacionais padrão (POP)

Cada unidade operacional deve ter POP escritos e aprovados pela gerência da qualidade e pelo coordenador do centro de equivalência farmacêutica, para garantir a integridade dos dados gerados durante a condução do estudo.

Cada setor do centro de equivalência deve ter imediatamente disponíveis os POP atualizados e o responsável técnico pelo centro, ou diretor do estudo, deve estar ciente de qualquer desvio em relação à utilização desses. As suas revisões devem ser aprovadas pelo coordenador do centro e pelo gerente da qualidade.

O centro de equivalência farmacêutica para ser habilitado pela Reblas / GGLAS / Anvisa deve ter, no mínimo, os procedimentos especificados a seguir.

4.3.1. Procedimentos do sistema da qualidade para:

a) confecção, armazenamento e recuperação de procedimentos operacionais padrão (POP) e de registros;

- b) assegurar a proteção de informações confidenciais e de direitos de propriedade de clientes;
- c) a proteção ao armazenamento e à transmissão eletrônica de dados;
- d) evitar envolvimento em quaisquer atividades que poderiam diminuir a confiança na sua competência, imparcialidade, julgamento ou integridade operacional;
- e) identificar, coletar, indexar, acessar, arquivar, armazenar, manter e dispor os registros técnicos e da qualidade (relatórios de auditorias internas e análises críticas pela gerência e registros de ações corretivas e preventivas).
- f) realizar o controle dos documentos, que indique o status da revisão atual e a distribuição dos documentos do sistema da qualidade, estabelecida e disponível, podendo ser uma lista mestra;
- g) realização de análise crítica de pedidos, propostas e contratos;
- h) aquisição de serviços e suprimentos;
- i) realização de registros das avaliações de fornecedores de materiais de consumo, suprimentos e serviços críticos que afetem a qualidade dos ensaios.
- j) solucionar reclamações recebidas por clientes.
- k) realização do controle de trabalhos não-conformes;
- l) implementação de ações corretivas quando forem evidenciados trabalhos não-conformes.
- m) o desenvolvimento, implementação e monitoramento de melhorias necessárias e para o tratamento de potenciais fontes de não-conformidades (ações preventivas);
- n) a realização de auditorias internas (auto-inspeção).

o) a realização, pela gerência, da análise crítica do sistema da qualidade do laboratório e das atividades de ensaio.

4.3.2. Outros procedimentos da qualidade para:

a) a aquisição e guarda dos medicamentos (teste e de referência) para os estudos de equivalência farmacêutica;

b) a realização do controle da qualidade da água;

c) o uso e controle de todos os equipamentos das etapas físico-química, biológica e microbiológica;

d) o descarte de materiais químico e biológico;

e) a realização de ensaios físico-químicos, microbiológicos e biológicos e o tratamento de dados;

f) a lavagem de material de laboratório;

g) a limpeza da área física;

h) a limpeza dos equipamentos;

i) manutenção, monitoramento e verificação dos equipamentos, incluindo o cronograma;

j) cronograma de calibração dos equipamentos;

j) o preparo, esterilização e controle de qualidade dos lotes de meio de cultura;

- k) o preparo, rotulagem e estocagem de soluções;
- l) a validação do método analítico;
- m) a verificação da performance das colunas analíticas, ;
- n) verificação da performance das pipetas manuais, incluindo o cronograma,;
- o) a verificação da performance das pipetas volumétricas, incluindo o cronograma;
- p) a verificação da performance dos balões volumétricos, incluindo o cronograma.

CAPÍTULO 6

EQUIPAMENTOS

INTRODUÇÃO

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

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.

Todos os controles dos equipamentos, aparelhos e instrumentos de medições, calibrações, verificações de desempenho e manutenções serão necessários onde à regulação pode afetar significativamente o ensaio ou o resultado analítico (por exemplo, as calibrações das balanças, dos termômetros de trabalho, o controle da temperatura de um forno de mufla, ou de um banho em temperatura constante). 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, AGÊNCIA... 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 de Institutos Nacionais 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.

A GGLAS / Anvisa poderá exigir uma tradução juramentada para o português, para os certificados emitidos em idiomas estrangeiros.

A Tabela 1 – Calibração, Verificação, Monitoramento e Manutenção de Equipamentos, Aparelhos e Instrumentos de Medição em Laboratórios Analíticos, do Procedimento GGLAS 02/17025 (AGÊNCIA... Anvisa, 2002), é um guia que deve ser seguido, para o atingimento das exigências da Anvisa com relação aos equipamentos, pelos centros de equivalência farmacêutica e por qualquer laboratório analítico que pretenda pertencer à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas), e as recomendações que seguem tem como referência o citado Procedimento.

1. Principais instrumentos de medição, aparelhos e equipamentos utilizados para a realização de estudos de equivalência farmacêutica

1.1 Agitador e outros aparelhos para serviços gerais

Os agitadores, as chapas quentes, a vidraria não-volumétrica, os cilindros e outros utensílios graduados usados para medição grosseira de volume, os sistemas para aquecimento ou ventilação de laboratório, as mantas ou aparelhos de microondas para a dissolução de meios de culturas, o contador de colônia, conjunto para filtração de fase líquida são aparelhos ou utensílios para serviços gerais, não são usados para medições nem têm a menor influência sobre essas.

1.2. Autoclaves

Autoclaves são equipamentos importantes para os ensaios biológicos e microbiológicos de medicamentos de formas farmacêuticas estéreis e não-estéreis, tanto para os estudos de equivalência farmacêutica quanto para os laboratórios analíticos em geral.

A importância da utilização da autoclave não está relacionada apenas à qualidade do ensaio, a sua utilização é importante também para a preservação do meio ambiente.

Com o objetivo de garantir a qualidade dos ensaios microbiológicos e a descontaminação dos resíduos orgânicos, os procedimentos da GGLAS /Anvisa exigem, para a autoclave, os seguintes controles: calibração, verificação e manutenção (Quadro 1).

Quadro 1 – Controle, requerimento mínimo e frequência da autoclave.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Termômetros ou termopares, rastreável aos padrões de calibração	Anualmente
	Termômetro de trabalho, realizada por laboratório de calibração pertencente à Rede Brasileira de Calibração (RBC)	Anualmente
	Manômetro, realizada por laboratório de calibração pertencente à RBC	Anualmente
Verificação	Temperatura e do tempo de esterilidade, por meio do controle de esterilidade, utilizando-se ampolas ou tiras com esporos termoresistentes	Semanalmente.
	Uniformidade de temperatura	Anualmente
	Manômetro com relação à correspondência entre a temperatura requerida e a pressão	Anualmente
	Timer de trabalho contra um cronômetro de referência calibrado no LNM – serviço da hora.	Anualmente
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso

1.3. Balança

As balanças mais utilizadas nos centros de equivalência farmacêutica são as balanças de precisão, para a realização das pesagens de quantidades maiores de reagentes e as balanças analíticas para a realização das pesagens de pequenas quantidades de reagentes (Figura 18). Dependendo da quantidade de casas decimais, quatro ou cinco casas, a precisão das balanças analíticas pode ser muito grande. Os centros de equivalência farmacêutica utilizam, também, principalmente para os ensaios de doseamento de água em formas farmacêuticas sólidas, a balança de infravermelho.

As balanças são muito importantes e fundamentais para os laboratórios analíticos de produtos. Quase todos os ensaios, quantitativos ou qualitativos, necessitam da utilização de balanças. Na maioria das vezes, elas são necessárias apenas para a preparação dos reagentes, etapa básica e fundamental para a qualidade da análise. Porém para alguns ensaios, como por exemplo, o ensaio do peso médio de comprimidos, a balança é utilizada diretamente para a realização do ensaio.

Com base na importância desses equipamentos, os procedimentos da GGLAS / Anvisa estabelecem critérios rígidos para o controle das balanças (Quadros 2 e 3):

1.3.1. Balanças de precisão e analítica

Quadro 2 – Controle, requerimento mínimo e frequência das balanças de precisão e analíticas.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Por laboratório pertencente à Rede Brasileira de Calibração (RBC)	Anualmente, ou em menor frequência, de acordo com o uso.
Verificação	Medida da massa (com calibração interna ou com um peso de referência)	Diária
	Ponto zero	Diária ou a cada uso
	Repetitividade das medições	Semestral
Manutenção	Limpeza	A cada uso

1.3.2. Balança de infravermelho

Quadro 3 – Controle, requerimento mínimo e frequência da balança de infravermelho.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Por laboratório pertencente à Rede Brasileira de Calibração (RBC)	Anualmente, ou em menor frequência, de acordo com o uso
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso



Figura 18 – Tipos de balanças de precisão e analítica utilizadas nos centros de equivalência farmacêutica

1.4. Banho termostático (Banho-maria ou termobloco)

Os banhos termostáticos, que algumas vezes podem ser utilizados como aparelho de uso geral, por exemplo, por quando são usados para manter o meio de cultura no estado líquido, na maioria dos procedimentos analíticos, eles têm importância fundamental no resultado das medições. Isso quando são utilizados como banho de temperatura constante, para a atingir a estabilidade das soluções ou para a inativação de um composto.

Com o objetivo de garantir a qualidade dos ensaios de uma maneira geral, a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles para os banhos termostáticos: verificação e manutenção (Quadro 4).

Quadro 4 – Controle, requerimento mínimo e frequência do banho termostático.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Da estabilidade e da uniformidade da temperatura com termômetro de trabalho calibrado na RBC	Na instalação
Monitoramento	Da temperatura com termômetro de trabalho	Diário (manhã e tarde)
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso ou mensal ou a cada 6 meses, se usar biocida

1.5. Banho ultra-sônico

Para o banho ultra-sônico a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige simplesmente a manutenção por meio de realização de limpeza, sanitização e troca da água do banho, a cada uso ou de acordo com procedimento validado.

Para um bom uso do banho ultra-sônico, deve-se controlar o tempo de utilização. Principalmente as soluções de fármacos quando colocadas no banho ultra-sônico por um tempo indevido, pode acarretar degradação da molécula prejudicando o resultado do ensaio. Por esse motivo, as recomendações da metodologia devem ser rigidamente seguidas e o tempo controlado com cronômetro calibrado por meio de padrões rastreáveis aos do Laboratório Nacional de Metrologia (LNM).

1.6. Cabine de segurança biológica (CSB)

A cabine de segurança biológica é um equipamento de proteção coletiva (EPC) que já está explicado com detalhes nesse trabalho, no Capítulo III – Segurança do trabalho: Biossegurança e Organização laboratorial.

A CSB, em laboratórios analíticos em medicamentos, é usada não só como um equipamento de biossegurança, mas também para a garantia da qualidade do ensaio. A GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige para a CSB os seguintes controles: calibração, verificação e manutenção (Quadro 5).

Quadro 5 – Controle, requerimento mínimo e freqüência da cabine de segurança biológica.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Teste de contagem de partículas e medição da velocidade do fluxo de ar	Anual
Verificação	Controle de esterilidade do meio aberto	A cada uso
Manutenção	Limpeza e desinfecção	A cada uso

1.7. Capela de segurança química (CSQ)

A capela de segurança química é um equipamento de proteção coletiva (EPC) que já está explicado com detalhes nesse trabalho no Capítulo III Segurança do trabalho: Biossegurança e Organização laboratorial.

Para esse equipamento de proteção coletiva, a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: verificação e manutenção (Quadro 6).

Quadro 6 – Controle, requerimento mínimo e frequência da capela de segurança química.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Fluxo de ar (teste de fumaça)	Mensal
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso

1.8. Centrífuga

A centrífuga é um equipamento que pode ser usado simplesmente para auxiliar a filtração, porém na maioria das vezes é utilizada em métodos quantitativos. Por esse motivo a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exigem os seguintes controles: calibração e manutenção (Quadro 7).

Quadro 7 – Controle, requerimento mínimo e frequência da centrífuga.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Por laboratório pertencente à RBC, com verificação da velocidade contra um tacômetro calibrado e independente, quando apropriado	Anual
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso

1.9. Condutivímetro

O condutivímetro é um aparelho para medir a condutividade e é utilizado nos laboratórios analíticos no controle de qualidade da água. A GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige para o condutivímetro os seguintes controles: verificação e manutenção (Quadro 8).

Quadro 8 – Controle, requerimento mínimo e frequência do condutivímetro.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	De performance por meio da medida de condutividade com soluções padrão	Anual
Manutenção	Limpeza dos eletrodos	A cada uso

1.10. Cromatógrafo

O termo cromatografia em coluna aplica-se a técnica de separação em que os componentes de soluções passam através de uma coluna em velocidades diferentes. Os tipos de cromatógrafos mais utilizados pelos centros equivalência farmacêutica são: o cromatógrafo em fase líquida de alta eficiência (CLAE) e o cromatógrafo a gás (CG).

O cromatógrafo em fase líquida de alta eficiência é um processo no qual se divide uma mistura nos seus constituintes graças à passagem de uma fase líquida móvel sobre um solvente estacionário (Figura 19).

O cromatógrafo a gás, a mistura se divide em uma fase móvel gasosa que passa em um solvente estacionário.

Para esses equipamentos, que são muito importantes para os laboratórios analíticos, para a realização de ensaios de detecção e de quantificação, a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: verificação e manutenção (Quadro 9):

Quadro 9 – Controle, requerimento mínimo e frequência dos cromatógrafos em geral.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Do sistema geral, a performance da coluna (resolução, capacidade, retenção)	Anual
	Da performance do detector (saída, resposta, ruído, impulso, seletividade, linearidade)	Anual
	Do amostrador automático (exatidão e precisão das rotinas de tempo), quando aplicável	Anual
Manutenção	Reposição dos anteparos das colunas	Por número de injeções
	Reposição do <i>septum</i> (CG)	Por número de injeções



Figura 19 – Tipos de cromatógrafos em fase líquida utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos

1.11. 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.

1.12. Densímetro

O densímetro é um equipamento para medir a densidade muito útil para os laboratórios analíticos, porém a maioria dos centros de equivalência farmacêutica utiliza, para medir a densidades de formas farmacêuticas líquidas, o picnômetro, que será descrito posteriormente.

Para o densímetro a GGLAS / Anvisa exige uma calibração, anual, realizada por laboratório pertencente à RBC.

1.13. Desintegrador de comprimidos e cápsulas

O desintegrador é um equipamento importante para os laboratórios analíticos em medicamentos, pois a realização do ensaio de desintegração é uma exigência da Farmacopéia Brasileira, nos métodos gerais para as formas farmacêuticas sólidas (Figura 20).

A GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles para o desintegrador: verificação, monitoramento e manutenção (Quadro 10).

Quadro 10 – Controle, requerimento mínimo e frequência do desintegrador de comprimidos e cápsulas.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Do termômetro de trabalho com um termômetro de referência calibrado por laboratório pertencente à RBC	Semestralmente
	Do timer de trabalho, utilizando um cronômetro de referência calibrado no LNM – serviço da hora	Semestralmente
	Do número de golpes por minuto.	Semestralmente
Monitoramento	Da temperatura do banho	A cada uso (durante o ensaio)
Manutenção	Limpeza, sanitização e a trocar da água do banho	A cada uso



Figura 20 – Tipos de desintegrador e de densímetro utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos

1.14. Destilador e deionizador de água

Esses aparelhos de uso geral são importantes para o controle de qualidade da água utilizada no laboratório. A GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: verificação e manutenção (Quadro 11).

Quadro 11 – Controle, requerimento mínimo e frequência do destilador e deionizador de água.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Da condutividade da água recém destilada ou deionizada	Semanalmente
	Da densidade microbiana da água recém destilada ou deionizada	Mensalmente
Manutenção	Limpeza e sanitização	Conforme as recomendações do fabricante

1.15. Dissolutor de comprimidos e cápsulas.

O dissolutor (Figura 21), segundo a Farmacopéia Brasileira, Quarta Edição, Parte 1, é um aparelho constituído das seguintes partes: 1) um recipiente de forma cilíndrica e fundo arredondado, com a parte superior achatada, podendo ser de vidro, plástico ou qualquer outro material transparente e inerte, que não reaja, adsorva ou interfira com o medicamento a ser testado; 2) uma haste metálica (aço inoxidável) para agitar o meio de dissolução, podendo ter, em seu extremo, dois tipos de agitadores: pás ou cestas; 3) um dispositivo com selecionador de velocidade que imprima à haste a velocidade de rotação especificada na monografia do produto.

Os recipientes e as hastes, com os agitadores, são submergidos em banho de material transparente e tamanho adequado, o qual deve possuir dispositivo capaz de manter temperatura homogênea. Deve-se ter cuidado especial para excluir, da montagem e suas vizinhanças, qualquer vibração, agitação ou movimento externo que altere de forma significativa a dinâmica do sistema.

Para esse equipamento a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: calibração, monitoramento e manutenção (Quadro 12).

Quadro 12 – Controle, requerimento mínimo e frequência do dissolutor de comprimidos e cápsulas.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Física para todas as posições dos apparatus I e II: (Rotação; Deph; Temperatura do banho; Temperatura cuba; Perpendicularidade; Nível; Balanço; Centralização e Vibração)	Anual
	Química	Anual
Monitoramento	Da altura e centralização dos apparatus; nivelamento do banho e da cuba; condições e temperatura da água de banho e do meio de dissolução na cuba	A cada uso
Manutenção	Troca de água do banho, limpeza e sanitização	A cada uso



Figura 21 – Tipos de dissolutores utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos

1.16. Durômetro

O durômetro (Figura 22) é um aparelho para medir a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Podem ser utilizados dois tipos de aparelhos,

que diferem, essencialmente, como relação ao mecanismo empregado para exercer a pressão (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Com relação ao durômetro, a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: calibração, verificação e manutenção (Quadro 13).

Quadro 13 – Controle, requerimento mínimo e frequência do durômetro.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Por laboratório pertencente à RBC	A cada três anos
Verificação	de performance, utilizando-se pesos padrão específicos para cada modelo calibrados por laboratório da RBC	Semestral
Manutenção	Limpeza, conforme instrução do fabricante	A cada uso



Figura 22 – Tipos de durômetros utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos

1.17. Espectrofotômetro

O espectrofotômetro (Figura 23) é a combinação de um espectrômetro e um fotômetro, que gera um sinal que corresponde à diferença entre a radiação transmitida por um material tomado como referência e a radiação transmitida pela amostra analisada, em um certo comprimento de onda. A espectrofotometria propriamente dita refere-se às seguintes regiões do espectro: ultravioleta, 185-400 nm; visível, 400-760 nm; e infravermelho 0,76-15 μ m (VOGEL, 1992).

Para os espectrofotômetros, que são muito importantes para os laboratórios analíticos, tanto na realização de ensaios de detecção quanto na de quantificação, a GGLAS /

Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: verificação, monitoramento e manutenção (Quadro 14).

Quadro 14 – Controle, requerimento mínimo e frequência do espectrofotômetro.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Do comprimento de onda	Na instalação do equipamento, pelo fabricante
	Da luz parasita	Anual, ou antes, conforme procedimento do laboratório
	Verificação da linearidade	
	Verificação da exatidão fotométrica na região do UV e em diferentes comprimentos de onda	
Monitoramento	Leitura do branco	Diária ou quando em uso, na instalação e na verificação
Manutenção	Trocar a lâmpada	De acordo com o uso
	Limpeza e sanitização	A cada uso



Figura 23 – Tipos de espectrofotômetros utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos

1.18. Estufa de incubação

As estofas de incubação são muito importantes, principalmente, para os ensaios microbiológicos, para facilitar o crescimento dos microrganismos pesquisados. A estabilidade da temperatura de incubação é fundamental para a qualidade desses ensaios. A GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige para esses equipamentos o seguinte controle: calibração, verificação, monitoramento e manutenção (Quadro 15).

Quadro 15 – Controle, requerimento mínimo e frequência da estufa de encubação.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Da exatidão do sistema sensor de temperatura, uniformidade da temperatura	Anual
Verificação	Da estabilidade e uniformidade da temperatura com termômetro de trabalho calibrado na RBC	Na instalação
Monitoramento	Monitoramento da temperatura (máxima, mínima e pontual), com termômetro de trabalho calibrado com um padrão RBC	Diária ou quando em uso
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso

1.19. Estufa de secagem e mufla

A estufa de secagem e a mufla são importantes para os ensaios físico-químicos, principalmente para o ensaio de perda por secagem e cinzas sulfatadas, respectivamente. A GGLAS/Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige para esses equipamentos o seguinte controle: calibração, verificação, monitoramento e manutenção (Quadro 16).

Quadro 16 – Controle, requerimento mínimo e frequência da estufa de secagem e da mufla.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Da exatidão do sistema sensor de temperatura, uniformidade da temperatura	Anual
Verificação	Da estabilidade e uniformidade da temperatura com termômetro de trabalho calibrado na RBC	Na instalação
Monitoramento	Da temperatura com termômetro de trabalho calibrado com um padrão RBC	Diária ou quando em uso
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso ou conforme procedimento do laboratório

1.20. Freezer

O freezer, aparelho para armazenar materiais de laboratório ou amostra, quando esses necessitem de armazenamento em temperatura à baixo de 0° C. A estabilidade da temperatura dos freezer é muito importante para a conservação desses materiais. A GGLAS /

Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles para esses aparelhos: verificação, monitoramento e manutenção (Quadro 17).

Quadro 17 – Controle, requerimento mínimo e frequência do freezer.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Da estabilidade e uniformidade da temperatura	Na instalação
Monitoramento	Monitoramento da temperatura (máxima, mínima e pontual), com termômetro de trabalho calibrado com um padrão RBC	Diária
Manutenção	Limpeza e sanitização	Conforme procedimento do laboratório

1.21. Friabilômetro

O friabilômetro é um aparelho (Figura 24) que mede a resistência de comprimidos à abração, quando submetidos a uma ação mecânica. É constituído de um cilindro com 20 cm de diâmetro e 4 cm de espessura, que gira em torno de seu eixo, à velocidade de rotação de 20 ou 25 rpm, dependendo do modelo. O cilindro contém lâminas que recolhem os comprimidos elevando-os a uma altura pré-fixada, de onde caem repeditamente, após cada rotação (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Para o friabilômetro a A GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: verificação e manutenção (Quadro 18).

Quadro 18 – Controle, requerimento mínimo e frequência do friabilômetro.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Verificação do <i>timer</i> de trabalho –contra o cronômetro de referência calibrado no LNM - serviço da hora e o número de rotações por minuto	Semestral
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso, conforme procedimento do laboratório

1.22. Karl Fischer ou aparelho de titulometria

O Karl Fischer (Figura 24) é um aparelho utilizado para o doseamento da água por titulometria, que utiliza um reagente especial (reagente de Karl Fischer). Para o aparelho de titulometria a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: verificação, monitoramento e manutenção (Quadro 19)

Quadro 19 – Controle, requerimento mínimo e frequência do Karl Fischer ou aparelho de titulometria.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Do eletrodo e do volume, contra padrões da RBC, conforme o caso	Anual
Monitoramento	Da calibração com o uso da solução de Karl Fischer	A cada uso
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso, conforme procedimento do laboratório



Figura 24 – Tipos de friabilômetro e Karl Fischer utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos

1.23. Microscópio

Para o microscópio a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige apenas a calibração do micrômetro, na instalação, limpeza e sanitização, a cada uso.

1.24. Picnômetro

O picnômetro (Figura 25) é um aparelho de vidro que, com o auxílio da balança e de um termômetro, é utilizado para determinar a densidade de massa e a densidade relativa de líquidos: matéria-prima e produto acabado.

Além das exigências da estabelecidas para a balança (Quadro 2), a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige para o picnômetro os controles especificados no Quadro 20.

Quadro 20 – Controle, requerimento mínimo e frequência do picnômetro.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Classe A, com certificado fornecido por laboratório pertencente à RBC ou pelos organismos de calibração internacionais oficiais	Na aquisição
	Termômetro de trabalho calibrado com rastreabilidade na RBC	Anual
Verificação	Medição da massa pelo volume	A cada uso
Manutenção	Limpeza e sanitização	A cada uso



Figura 25 – Tipos de picnômetros utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos

1.25. Pipeta ou micropipeta manual de volume fixo ou ajustável

Para esses instrumentos de medição, a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: calibração, monitoramento e manutenção (Quadro 21).

Quadro 21 – Controle, requerimento mínimo e frequência do picnômetro.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Calibração na RBC	Anual
Verificação	Medida da massa pelo volume	Mensal (volume fixo) Semanal (volume ajustável)
Monitoramento	Se há vazamento no sistema e se a ponteira está ou é adequada	A cada uso
Manutenção	Limpeza com álcool etílico a 70° antes e após o uso, especialmente o terminal de acoplamento da pipeta	A cada uso

1.26. Aparelho para medir a temperatura e faixa de fusão

A GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige para o aparelho de medir a temperatura e faixa de fusão: verificação da leitura da temperatura com substância de referência e o rastreamento da calibração padrão dos termômetros ou termopares, anualmente, e limpeza e sanitização, a cada uso.

1.27 Potenciômetro seletor de íons.

Os potenciômetros seletores de íons são aparelhos potenciométricos (Figura 26), providos de amplificadores eletrônicos de corrente, com célula de vidro-colomelano, utilizados para a determinação do pH. Essa determinação é realizada por meio da medida da diferença de potencial entre dois eletrodos adequados, imersos na solução em exame (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Para os potenciômetros a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes controles: calibração e manutenção (Quadro 22).

Quadro 22 – Controle, requerimento mínimo e frequência do potenciômetro.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Calibração	Da Leitura de pH com tampões padrão. Um tampão com pH acima e outro abaixo do pH a ser testado	Anual
	Da leitura de pH com os tampões padrão	
Manutenção	Limpeza dos eletrodos	A cada uso

**Figura 26 – Tipos de potenciômetros utilizados em centros de equivalência farmacêutica e laboratórios analíticos em medicamentos**

1.28. Refrigerador

A GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos, exige os seguintes parâmetros para o controle dos refrigeradores: verificação, monitoramento e manutenção (Quadro 23).

Quadro 23 – Controle, requerimento mínimo e frequência do refrigerador.

CONTROLE	REQUERIMENTO MÍNIMO	FREQÜÊNCIA
Verificação	Da estabilidade e uniformidade da temperatura	Na instalação
Monitoramento	Da temperatura (máxima, mínima e pontual), com termômetro de trabalho rastreável contra um padrão RBC	Diária
Manutenção	Limpeza e sanitização	Conforme procedimento do laboratório

1.29. Sistemas de purificação da água (deionização ou osmose reversa)

A qualidade da água é de fundamental importância para a qualidade e confiabilidade dos resultados dos ensaios laboratoriais.

Considerando essa importância a GGLAS / Anvisa, por meio de seus procedimentos operacionais, exige para os sistemas de purificação da água os seguintes controles: a) verificação da condutividade, semanalmente; b) verificação da densidade microbiana, mensalmente, e c) manutenção, por meio da reposição dos cartuchos e das membranas, limpeza e sanitização, conforme recomendação do fabricante.

1.30. Termômetros

Os termômetros são instrumentos utilizados para medir temperaturas. Em laboratórios o controle da temperatura é de fundamental importância na realização de ensaios, na conservação de substâncias e no próprio ambiente laboratorial. Os termômetros são também utilizados para fazer o monitoramento dos equipamentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

1.30.1. Termohigrômetro para controle das condições ambientais

Os termohigrômetros para controle das condições ambientais devem ser, de acordo com as exigências da GGLAS / Anvisa, calibrados, por meio de padrões rastreáveis ao padrão de calibração da Rede Brasileira de Calibração.

1.30.2. Termômetros de referência (para calibração e para calibração de pontos críticos)

Os termômetros de referência para calibração devem apresentar, de acordo com as exigências da GGLAS / Anvisa, certificado de calibração com reconhecimento nacional ou internacionalmente, na aquisição e realizar uma reavaliação dos padrões de calibração, a cada 5 anos.

Os termômetro de referência para calibração de pontos críticos, de acordo com as exigências da GGLAS / Anvisa, devem apresentar calibração, realizada por laboratório pertencente à RBC, dos pontos críticos da escala, a cada 2 anos.

1.30.3. Termômetros de trabalho

Todos os termômetros de trabalho, os de escala total ou de pontos específicos, devem ser calibrados, por meio de padrões rastreáveis ao padrão de calibração da RBC, ou contra termômetros de referência nacional ou internacional, anualmente.

1.31. Viscosímetro

O viscosímetro é um aparelho que realiza a determinação da viscosidade de produtos e matérias-primas semi-sólidos e líquidos. A GGLAS / Anvisa, por meio dos seus procedimentos operacionais, exige, para o controle do viscosímetro, a verificação da leitura da viscosidade com fluido padrão, anualmente.

1.32. Vidraria volumétrica (Classe A)

A vidraria volumétrica, segundo as exigências da GGLAS / Anvisa, deve ser calibrada e certificada por laboratório pertencente à RBC ou por laboratórios internacionais oficiais, na aquisição. O laboratório analítico ou o centro de equivalência farmacêutica devem acompanhar 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, as quais devem ser realizadas a cada uso.

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.

2. Considerações gerais

A preservação do estado de calibração dos equipamentos, aparelhos e instrumentos de medição específicos dependem dos cuidados adotados na sua utilização e no armazenamento dos padrões de medições, bem como do cumprimento dos requerimentos existentes nos manuais de utilização dos equipamentos e nos certificados anexados aos padrões de medições. Deve-se ter uma consideração particular com todas as recomendações feitas pelos fornecedores de equipamento e de padrões de medida e pelos laboratórios de calibração.

A possibilidade de contaminação decorrente da estrutura do equipamento não deve ser descartada. O material utilizado em sua construção pode não ser inerte, facilitando a contaminação cruzada, originada pelo seu uso anterior. Portanto, o uso seguro e correto de equipamentos exige processos validados que combinem calibração, verificação, monitoramento e manutenção periódicos, incluindo a limpeza e a sanitização.

CAPÍTULO 7

MATERIAL DE LABORATÓRIO

INTRODUÇÃO

Os centros de equivalência farmacêutica, ou qualquer laboratório analítico de medicamentos que pretenda ser habilitado pela GGLAS / Anvisa e pertencer à Reblas, devem possuir, em quantidade e qualidade suficientes, materiais de laboratório, tais como: reagentes sólidos e líquidos; soluções; substâncias químicas de referência, de trabalho ou farmacopéicas; cepas de referência; e outros, incluindo ponteiras e membranas descartáveis, colunas analíticas.

Para tanto, é exigida a garantia da qualidade e da procedência desses materiais, bem como o controle do seu estoque, por meio de fichas de controle de estocagem ou de sistema informatizado, de tal forma que seja garantido abastecimento.

1. Reagentes

Reagentes são substâncias utilizadas em testes, reações, ensaios e doseamentos farmacopéicos, apresentadas puras ou como soluções (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Com relação a esses materiais, a GGLAS / Anvisa, por meio dos seus procedimentos operacionais, exige dos laboratórios analíticos e dos centros de equivalência farmacêutica o cumprimento dos seguintes parâmetros:

a) boa procedência – os reagentes devem ser adquiridos de fornecedores qualificados e devem ser mantidos em suas embalagens primárias, com os rótulos originais;

b) prazo de validade – os reagentes só podem ser utilizados no período de vigência de suas respectivas datas de validade, que são determinadas pelo fabricante, por meio de estudos de estabilidade. Por essa razão, a data de validade deve constar no rótulo do reagente e somente o fabricante é responsável por sua emissão, não sendo permitida a reanálise, com o objetivo de revalidar o reagente;

c) armazenamento – para evitar acidentes, as substâncias químicas devem ser armazenadas em áreas físicas dedicadas, nas seguintes condições (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999):

- interruptores devem ser instalados do lado de fora do local de armazenamento e as luminárias, protegidas, para evitar faíscas elétricas e, conseqüentemente, explosão das substâncias inflamáveis;

- o local deve ter boas iluminação e ventilação e contar com sistema de exaustão, para retirar os vapores tóxicos e irritantes eventualmente produzidos pelos reagentes;

- deve existir sinalização indicadora das saídas, dos telefones de emergência e do tipo de risco que as substâncias estocadas oferecem;

- as janelas devem ser protegidas com telas para evitar a entrada de insetos. Controle das condições ambientais (temperatura e umidade) deve ser permanente, para a conservação das substâncias segundo as especificações exigidas e descritas nos rótulos;

- as prateleiras devem ser firmes, feitas de material resistente como, por exemplo, concreto, principalmente para a guarda de reagentes corrosivos. O uso de prateleiras metálicas é contra-indicado, porque a sua oxidação pode causar a queda de frascos e derramamento de reagentes;

- a soleira da porta deve ter proteção para impedir o escoamento de líquidos para outras áreas, se houver algum derramamento.

1.1. Água

A água é reagente ou solvente mais importante em um laboratório analítico. Portanto ela deve ser de boa qualidade e controlada, semanalmente, por meio de controle físico-químico e microbiológico.

2. Soluções

As soluções são reagentes dissolvidos em solventes específicos, em determinadas concentrações. Podem ser indicadoras, colorimétricas, volumétricas e solução molar.

Com relação às soluções, a GGLAS / Anvisa faz as seguintes exigências:

a) boa procedência – para se evidenciar a boa procedência de uma solução, essa deve ser devidamente rotulada, e o seu rótulo deve conter as seguintes informações: nome químico; concentração; fator de padronização, quando se tratar de uma solução fatorada; data de fabricação; data de validade e assinatura da pessoa que fabricou;

b) prazo de validade – o prazo de validade deve ser indicado no rótulo da solução, sob responsabilidade do laboratório fabricante, e determinado por meio de um estudo de estabilidade ou referenciado de compêndios farmacopéicos oficiais ou da literatura indexada.

c) armazenamento – as soluções devem ser armazenadas em recipientes apropriados, segundo as referências utilizadas; as de uso imediato devem estar estocadas no laboratório, em locais próprios.

3. Substâncias químicas de referência (SQR)

São substâncias com estabilidade e natureza confiáveis para uma determinada análise. A utilização de uma SQR é fundamental na análise quantitativa e qualitativa, pois fornece comparação entre as espécies analisadas, além de ser o principal parâmetro de exatidão. (LEITE, 2002).

3.1. Substâncias químicas de referência farmacopéica

São SQR qualificadas e certificadas pelos códigos farmacopéicos oficiais. A Anvisa exige a utilização de SQR da Farmacopéia Brasileira. Na inexistência dessa, ou quando essa não atende as exigências com relação ao medicamento estudado, pode ser

utilizada uma SQR das seguintes farmacopéias: Alemã, Americana, Britânica, Européia, Francesa, Japonesa e Mexicana.

Com relação às SQR farmacopéicas, a GGLAS / Anvisa exige o cumprimento dos seguintes parâmetros:

a) boa procedência – as SQR farmacopéicas devem ser mantidas em suas embalagens primárias, com os rótulos originais;

b) prazo de validade – o prazo de validade deve ser indicado no rótulo da SQR farmacopéicas nos catálogos, ou mesmo na listas no *Website* das farmacopéias;

c) armazenamento – as SQR farmacopéicas devem ser estocadas em suas embalagens primárias originais, com o seu rótulo original, de acordo com a recomendação do fornecedor (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Quando a recomendação é de estocagem no ambiente esse deve ter controle de temperatura e umidade e os frascos com as SQR farmacopéicas devem estar em um dessecador – recipiente perfeitamente fechado, de formato e dimensões adequados para manter atmosfera de baixo teor de umidade, por meio de agentes dessecantes nele introduzidos.

A Farmacopéia Brasileira padroniza, para a estocagem de SQRF, as seguintes faixas de temperatura: à temperatura ambiente, entre 15° C e 30° C; em congelador (freezer), pode ser entre 0° C e – 20° C; em refrigerador, pode ser entre 2° C e 8° C; em local fresco, pode ser entre 8°C e 15° C; em local frio, a temperatura não pode exceder a 8° C.

Quando é recomendado para proteger da luz ou poeira, significa que a substância deve ficar em seu frasco original, munido de capuz protetor;

Para estudos de equivalência farmacêutica, os regulamentos da Anvisa não permitem a utilização de substância químicas de referência secundária, isto é, padrão secundário – aquele referenciado contra uma SQR das farmacopéias oficiais (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2004).

3.3. Substâncias químicas de trabalho

As substâncias químicas de trabalho são SQR qualificadas e certificadas pelo laboratório, por meio da determinação de identificação, teor, resíduos, perfil de impureza e estabilidade, para serem utilizadas nos métodos analíticos não-farmacopéicos, desenvolvidos e validados também pelo laboratório. Essas substâncias são obtidas a partir de matéria-prima ou de outras substâncias de grau técnico de alta concentração do fármaco.

Para as substâncias químicas de trabalho, são exigidos os mesmos cuidados, com a procedência, o prazo de validade e o armazenamento ou estocagem, exigidos para as substâncias químicas farmacopéicas.

4. Cepas padrão para o controle de ensaios microbiológicos

Com relação às cepas padrão, a GGLAS /Anvisa exige para os centros de equivalência farmacêutica e para os laboratórios analíticos em medicamento, que cumpram as recomendações da Farmacopéia Brasileira (Quadro 24).

Quadro 24 – Cepas padrão mais utilizadas para o controle dos ensaios microbiológicos, em laboratórios analíticos em medicamentos e centros de equivalência farmacêutica.

Cepas padrão	Número de controle	Meio indicado
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538 P ou ATCC 6538	Caldo de caseína-soja
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	Caldo de caseína-soja
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 8739	Caldo de lactose
<i>Salmonella typhimurium</i>	Sem recomendação quanto ao número da cepa	Caldo de lactose

A GGLAS /Anvisa exige, com relação à procedência, que essas cepas sejam adquiridas de organismos nacionais ou internacionais oficiais.

No Brasil, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) fornece tanto as cepas padrão, quanto as SQR da Farmacopéia Brasileira.

Os organismos internacionais oficiais que fornecem cepas padrão são: American Type Culture Collection (ATCC), dos Estados Unidos; Collection de l'Institut Pasteur (CIP), da França; National Collection of Industrial Bacteria (NCIB), National Collection of Pathogenic Fungi (NCPF), National Collection of Type Cultures (NCPF) e National Collection of Yeast Cultures (NCYC), da Inglaterra, e Statens Serum Institut (SSI), da Dinamarca. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Com relação à estocagem e ao cultivo das cepas, o laboratório deve seguir as recomendações e os procedimentos do respectivo fornecedor.

5. Outros materiais

Outros materiais de laboratório – como ponteiras e membranas descartáveis e colunas analíticas – devem ser de boa procedência e escolhidos de acordo com as especificações da monografia do método aplicado. Sua estocagem deve seguir rigorosamente as instruções dos fabricantes.

As colunas analíticas devem ser validadas na aquisição e revalidadas a cada uso, por meio de procedimentos operacionais padrão.

CAPÍTULO 8

ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA: PRINCIPAIS ENSAIOS E O CERTIFICADO ANALÍTICO

INTRODUÇÃO

O estudo de equivalência farmacêutica é utilizado para demonstrar que dois medicamentos são equivalente farmacêuticamente, ou seja, que eles possuem o mesmo fármaco (sal ou éster de uma molécula terapeuticamente ativa), demonstrando essa propriedade por meio de ensaios de identificação do princípio ativo (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d).

Além disso, medicamentos farmacêuticamente equivalentes devem conter a mesma quantidade do fármaco, isto é, devem estar formulados na mesma concentração, que é medida por meio de ensaios de teor ou potência. Por fim, eles devem ter a mesma forma farmacêutica (sólida, semi-sólida ou líquida), e podem ou não conter excipientes idênticos (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d).

A Anvisa publicou, por meio da Resolução Específica RE nº 310, de 1º de setembro de 2004, o *Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução*, visando a regulamentação e a padronização técnica desses estudos (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2004)

1. Realização de estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução, segundo o Guia

1.1. Considerações gerais

Os estudos de equivalência farmacêutica e os ensaios de perfis de dissolução devem ser realizados com medicamentos teste e medicamentos de referência comercializados no País, e levados a efeito por laboratórios devidamente autorizados pela Anvisa para essas finalidades, pertencentes à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas), e obedecendo aos seguintes critérios técnicos:

a) os estudos de equivalência farmacêutica, sempre que possível e preferencialmente, devem ser realizados em amostras com até seis meses de fabricação;

b) o medicamento de referência deve cumprir com todos os requisitos farmacopéicos específicos para a sua forma farmacêutica;

c) o medicamento teste deve cumprir, em sua totalidade, com os requisitos farmacopéicos da monografia individual, inscrita na versão mais atual da Farmacopéia Brasileira; na indisponibilidade dessa, pode ser utilizada uma monografia de outro código farmacopéico oficial, de acordo com o determinado na RDC Anvisa nº 79, de 11 de abril de 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 a);

d) no caso de utilização de algum outro código autorizado pela legislação vigente, os requisitos farmacopéicos da monografia devem ser complementados com os ensaios descritos nos 'métodos gerais' da edição vigente da Farmacopéia Brasileira, para a forma farmacêutica em estudo;

e) na falta de monografia farmacopéica oficial, o estudo deve ser realizado utilizando-se método validado fornecido pela empresa solicitante e covalidado (avaliar os parâmetros precisão, exatidão e linearidade) pelo laboratório executor do estudo, complementando-o com os ensaios descritos em 'métodos gerais' da edição vigente da Farmacopéia Brasileira;

f) se o fabricante não tiver validado o método, a validação pode ser realizada pelo centro executor do estudo; neste caso, não há necessidade da covalidação;

g) tanto a validação quanto a covalidação, realizadas pela empresa fabricante ou pelo centro de equivalência farmacêutica, devem apresentar conformidade com os requisitos técnicos estabelecidos pela RE Anvisa nº 899, de 29 de maio de 2003 (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa f);

h) devem ser utilizadas substâncias químicas de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente;

i) no caso da inexistência de substâncias químicas de referência farmacopéicas, será admitido o uso de padrões de trabalho (substância química de trabalho), desde que a

identidade, o teor, os resíduos e o perfil de impureza dessas substâncias sejam devidamente determinados;

j) os ensaios para a comprovação da equivalência farmacêutica devem ser realizados simultaneamente nos medicamentos teste e referência;

k) testes de esterilidade e pirogênio para o medicamento de referência, na equivalência farmacêutica, podem ser dispensados em alguns casos, desde que a solicitação, devidamente justificada, seja protocolada para apreciação da gerência responsável pela habilitação dos centros de equivalência farmacêutica na Anvisa, antecipadamente à execução do estudo;

l) os históricos individuais das análises realizadas, contendo os dados utilizados para a avaliação de cada estudo (dados estatísticos, tabelas com resultados, cópia dos cromatogramas e espectros, dos medicamentos teste e referência) devem ficar arquivados à disposição da empresa contratante e da Anvisa;

m) no caso da transferência de metodologias validadas, da matriz da empresa produtora para a sua filial nacional ou para o centro de equivalência farmacêutica, o método será considerado validado, desde que o referido centro avalie os parâmetros de precisão, especificidade e linearidade;

n) deve ser adquirida a quantidade de amostras, tanto do medicamento teste quanto do de referência, que possibilite a realização de um estudo completo de equivalência farmacêutica, um re-teste e uma contra-prova;

o) o prazo mínimo para a retenção das amostras deve ser correspondente ao prazo de validade do produto mais um ano, tendo como parâmetro o prazo de validade do produto mais recente (teste X referência).

1.2. Considerações específicas sobre o ensaio de perfil de dissolução

Para os ensaios de perfil de dissolução, o *Guia* estabelece, além dos critérios técnicos anteriormente descritos, outros mais específicos:

a) os ensaios de perfil de dissolução devem utilizar o mesmo método empregado para a determinação do tempo de dissolução no estudo de equivalência farmacêutica;

b) na inexistência de método de dissolução farmacopéico, os perfis de dissolução devem ser realizados em, pelo menos, três meios de dissolução diferentes, dentro da faixa de pH fisiológico, sendo que esses meios devem ser validados;

c) a apresentação dos perfis de dissolução em três meios poderá ser dispensada nos casos em que a empresa apresentar o dossiê de desenvolvimento analítico, comprovando que o método proposto para análise é o mais adequado para o produto;

d) o procedimento descrito no item anterior também pode ser adotado nos casos em que o método de dissolução presente nas farmacopéias autorizadas pela legislação vigente não é adequado para o produto, desde que tecnicamente justificado;

e) o medicamento que se apresente na forma de comprimido revestido ou drágea e cujo medicamento de referência tenha apresentação como comprimido simples ou vice-versa, desde que o revestimento não apresente função gastro-protetora, poderá ser registrado como medicamento genérico ou similar, desde que sejam apresentados relatórios com os resultados e a avaliação do estudo de equivalência farmacêutica.

2. Procedimentos

2.1. Critérios para os estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos isentos do estudo de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência:

a) cumprir todas as exigências citadas em ‘considerações gerais’;

b) para adesivos de liberação modificada para aplicação tópica, cremes, pomadas, unguentos, géis, pastas e suspensões, a semelhança entre os perfis de dissolução do fármaco, contido nos medicamentos teste e referência, deve ser verificada, quando houver método de dissolução para o produto (fármaco e forma farmacêutica) descrito na Farmacopéia Brasileira ou em algum outro código autorizado pela legislação vigente;

c) no caso de apresentações em gotas (soluções e suspensões para uso oral, nasal e oftálmico, entre outros) deve ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 mL, indicando-se a concentração do fármaco por mL; o certificado de equivalência farmacêutica deve conter a intercambialidade em mg/gotas entre os medicamentos teste e referência;

d) para as apresentações na forma farmacêutica de spray, deve ser comprovada a concentração do fármaco por dose, de acordo com o medicamento de referência.

2.2 Critérios para os estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos para substituir a biodisponibilidade relativa ou bioequivalência:

a) cumprir todas as exigências citadas em ‘considerações gerais’;

b) apresentar estudo comparativo dos perfis de dissolução em relação ao medicamento de referência, conforme o procedimento descrito no item 5, a seguir.

2.3. Critérios para os estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência:

a) cumprir todas as exigências citadas em ‘considerações gerais’;

b) o estudo de equivalência farmacêutica deve ser realizado utilizando-se, obrigatoriamente, o mesmo lote empregado no estudo de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência, respeitadas as restrições eventuais estabelecidas em outras normas legais e regulamentares pertinentes;

c) a diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5,0%; caso este limite seja ultrapassado, documentação adicional poderá ser solicitada pela Anvisa;

d) apresentar estudo comparativo dos perfis de dissolução dos dois produtos (teste e referência), não sendo obrigatória, entretanto, a demonstração da semelhança entre os perfis.

3. Relatório técnico/certificado de equivalência farmacêutica

O certificado de análise de equivalência farmacêutica entre os medicamentos teste e referência deve ser apresentado para todos os casos acima mencionados, conforme modelo disponível no *website* da <http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>, anexado a este trabalho (ANEXO 2)

4. Relatório técnico ou certificado de perfis de dissolução

O certificado analítico ou relatório dos estudos de perfis de dissolução, nos casos em que a apresentação for necessária, deve ser conforme modelo disponível no *website* da Anvisa <http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>, anexado a este trabalho (ANEXO 3).

5. Comparação de perfis de dissolução

A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois produtos, antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência, para isentar, desses estudos, suas apresentações com menores dosagens, e nos casos de alterações pós-registro. Nessa comparação avalia-se a curva de dissolução como um todo, empregando o Método Modelo Independente.

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

Equação para o cálculo do fator de diferença (f_1)

$$f_1 = \left\{ \left[\sum^n t - 1 \mid R_t - T_t \mid \right] \div \left[\sum^n t - 1 \mid R_t \right] \right\} \times 100$$

onde: n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem do fármaco dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); T_t = valor de porcentagem do fármaco dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

O fator f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, que é calculada por meio da seguinte equação:

Equação para o cálculo do fator de semelhança (f_2)

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

O procedimento é descrito a seguir:

- a) determinar o perfil de dissolução de ambos os medicamentos (teste e referência), empregando doze unidades de cada;
- b) calcular os fatores f_1 e f_2 , utilizando as equações apresentadas anteriormente.

O critério de aceitação para que os perfis de dissolução dos dois medicamentos sejam considerados semelhantes é de que f_1 deve ter um valor de 0 a 15 e f_2 , de 50 a 100.

Deve-se também considerar:

- a) empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta;
- b) incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução, para ambos os produtos;
- c) para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considere-se o máximo de 10%;

d) os valores médios de R_t , valor de porcentagem do fármaco dissolvida no tempo, podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos sem alteração;

e) nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15 e 20 ou 30 minutos.

6. Outros ensaios utilizados no estudo de equivalência farmacêutica

Considerando a definição legal da equivalência farmacêutica que está no início do capítulo, verifica-se que, para se afirmar que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos, é necessário comprovar, por meio de ensaios de identificação e de teor, que eles possuem o mesmo fármaco, na mesma concentração e na mesma forma farmacêutica. A referida definição acrescenta, também, que eles devem cumprir com os mesmos padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução.

Diante da exigência de comprovação todos esses parâmetros de semelhança, outros ensaios são necessários para a determinação da equivalência farmacêutica. Esses ensaios estão descritos nos ‘métodos gerais’ da Farmacopéia Brasileira, 4ª edição, parte I (F. Bras. IV) e em outros códigos oficiais internacionais adotados pela legislação vigente.

Além dos ‘métodos gerais’, os compêndios farmacopéicos oficiais validam, qualificam e padronizam métodos analíticos, e os publicam como monografias farmacopéicas para determinados fármacos, sob a forma de matéria-prima ou de produto acabado, isto é, de formas farmacêuticas definidas.

Como mencionado anteriormente, quando existe uma monografia farmacopéica para determinado medicamento, o estudo de equivalência farmacêutica deve ser realizado seguindo esse método padronizado. Quando, no entanto, se pretende realizar um estudo de

um medicamento que não possui monografia farmacopéica, pode-se utilizar um método desenvolvido e validado pela empresa fabricante ou pelo centro de equivalência farmacêutica, porém esse método deve seguir os requisitos estabelecidos nos ‘métodos gerais’ da F. Brás IV, ou de outro código internacional autorizado.

6.1. Ensaios que utilizam métodos analíticos físicos, químicos e físico-químicos

Os ensaios físicos, químicos e físico-químicos mais utilizados em estudos de equivalência farmacêutica, segundo dados da GGLAS, são: dureza; friabilidade; determinação de peso; identificação; doseamento, teor ou potência; poder rotatório específico; ensaios de pureza; uniformidade de doses unitárias; determinação de água; determinação de pH; determinação da densidade; viscosidade; determinação do tamanho de partículas; uniformidade de gota; desintegração, e tempo e perfil de dissolução.

6.2. Ensaios que utilizam métodos microbiológicos e biológicos

Os ensaios microbiológicos e biológicos mais utilizados em estudos de equivalência farmacêutica, segundo dados da GGLAS, são: contagem de microrganismos viáveis; pesquisa e identificação de patógenos; teste esterilidade; pesquisa de pirogênicos; pesquisa de endotoxinas bacterianas; ensaio microbiológico de antibiótico (potência), e teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

6.3. Métodos físico-químicos mais utilizados de identificação e doseamento de fármacos

Os métodos físico-químicos mais utilizados para os ensaios de identificação e doseamento de fármacos:

1) a Identificação do Fármaco por Espectrofotometria no Infravermelho é o ensaio de identificação por excelência, pois pequenas quantidades de impureza não afetam significativamente o espectro. Porém alguns fatores, tais como polimorfismo, variação do tamanho e orientação dos cristais, técnicas de trituração e formação de hidrato, podem gerar

diferenças no espectro. Esse ensaio é principalmente indicado para a identificação do fármaco em matéria-prima (VOGEL, 1992).

2) Identificação por Cromatografia – a cromatografia é um processo de separação, que, para realizar ensaios de identificação ou determinação quantitativa, deve ser associado a outras técnicas apropriadas de detecção (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). Os tipos de cromatografia mais utilizados são: a cromatografia por camada delgada (CCD), que pode usar como método de detecção a revelação por meio de reagentes e visualização em luz visível e ultravioleta (UV); a cromatografia em fase líquida de alta eficiência (CLAE), que pode utilizar métodos de detecção por espectrofotometria na faixa de luz visível e UV, por fluorescência, eletroquímico ou por índice de refração; e a cromatografia em fase gasosa (CG), que geralmente utiliza detector por ionização de chama (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

3) O Ensaio de Doseamento ou Medida de Teor pode ser realizado, assim como os ensaios de identificação, também por cromatografia por camada delgada, cromatografia em fase líquida de alta eficiência e cromatografia em fase gasosa. Pode-se utilizar, ainda a espectrofotometria de absorção no ultravioleta e no visível.

d) Os métodos titrimétricos, titulometria em meio aquoso, em meio não-aquoso e por meio de métodos complexométrico, ainda são muito utilizados para a realização dos ensaios de doseamento de fármacos.

2 CONCLUSÃO

Foi sistematizado e consolidado o conteúdo dos regulamentos em vigor (legislação, resoluções e normas técnicas), incluindo os requisitos de áreas, instalações, equipamentos, instrumentalização e implementação das atividades de um centro de equivalência farmacêutica.

Esse conjunto de regulamentos consolidado e sistematizado constituiu-se nesta proposta de manual para implantação e padronização de centros de equivalência farmacêutica, em conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes.

Esta proposta vai facilitar, por meio da publicação do manual, tanto o acesso dos interessados na implantação de centros de equivalência farmacêutica à informação sistematizada como a atuação dos agentes de vigilância sanitária no seu trabalho de habilitação, avaliação e fiscalização dos centros de equivalência farmacêutica e coordenação da rede de laboratórios.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 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
- 2 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.
- 3 ARAÚJO, A. L. T.; PINHEIRO, M. C. G. **Avaliação do Desempenho dos Laboratórios Estaduais de Referência em DST e Aids – Brasil 1999**. 1999. 126 f. Monografia (Especialista em Saúde Coletiva), Faculdade de Ciências de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 1999.
- 4 BRAGA, R. M. C. **Otimização e validação analítica do tamoxifeno em plasma**, avaliação da liodisponibilidade e biodisponibilidade de especialidades farmacêuticas sólidas à base do citrato de tamoxifeno comercializadas no Brasil. 2000. 268 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, 2000.
- 5 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 229, de 24 de junho de 1999. A Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde - REBLAS é composta pelos laboratórios vinculados a órgãos e entidades governamentais, ou a entidades privadas, devidamente credenciadas pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial - INMETRO, autorizados pela ANVS/MS com a coordenação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 121, seção 1, p. 17. Brasília, DF. 28 jun.1999.
- 6 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.

- 7 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, 54, seção 1, p. 39-94. Brasília, DF. 20 mar. 2002 a.
- 8 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 307, de 14 de novembro de 2002. Altera a Resolução - RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002 que dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde.. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 222, seção 1, p. 51-56. Brasília, DF. 18 nov. 2002 b.
- 9 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 79, de 11 de abril de 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 oficinais. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 72, seção 1, p. 54-55. 14 abr. 2003 a.
- 10 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 121, de 21 de maio de 2003. Resolução - RDC nº 229, de 24 de junho de 1999, passa a vigorar com a seguinte redação: Suspendem-se, pelo prazo de 90 (noventa) dias, as autorizações concedidas aos laboratórios pelas extintas Secretarias de Vigilância Sanitária e Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 96, seção 1, p.34. Brasília, DF. 21 mai. 2003 b.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 897, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do "Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência". **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 104, seção

- 1, p. 54. Brasília, DF. 2 jun. 2003 e.
- 14 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 104, seção 1, p. 56-60. Brasília, DF. 2 jun. 2003 f.
- 15 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 33, de 25 de fevereiro de 2003. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, n. 44, seção 1, p. 45-50. Brasília, DF. 5 mar. 2003 g.
- 16 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.
- 17 BRASIL. Congresso. Câmara dos Deputados. Comissão Parlamentar de Inquérito Destinada a Investigar os Reajustes de Preços e a Falsificação de Medicamentos, Materiais Hospitalares e Insumos de Laboratório. **Relatório da CPI-Medicamentos: relatório final da Comissão.** / Relator Deputado Ney Lopes. Brasília: Câmara dos Deputados, Coordenação de Publicações, 2000. 279p.
- 18 BRASIL. Decreto nº 68.806, de 25 de junho de 1971, que institui a Central de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 25 jun. 1971, p. 4.839, c. 3.
- 19 BRASIL. Decreto nº 72.552, de 30 de julho de 1973, que dispõe sobre as políticas e diretrizes gerais do Plano Diretor de Medicamentos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 31 jul. 1973, p. 7.483, c. 2.
- 20 BRASIL. Decreto nº 85.878, de 7 de abril de 1981. Estabelece normas para execução da Lei nº 3820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão farmacêutica e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 9 abr. 1981.
- 21 BRASIL. Decreto n.º 3.960, de 10 de outubro de 2001. Dá nova redação ao Art. 1º do Decreto n.º 3675, de 28 de novembro de 2000, que dispõe sobre medidas especiais relacionadas com o registro de medicamentos genéricos de que trata o Art. 4º da Lei n.º 9.787, de fevereiro de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder

- Executivo, Brasília, DF, 11 out. 2001. Seção 1, p. 15.
- 22 BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set. 1976. Seção 1, p. 12647.
- 23 BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 ago. 1977. Seção 1, p. 11145.
- 24 BRASIL. Lei nº 9.279 de 14 de Maio de 1996. Regula os direitos e as obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 15 mai. 1996.
- 25 BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Tem dispositivos alterados pela Medida Provisória nº 2.190, de 2001. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 27 jan.1999 a.
- 26 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.
- 27 BRASIL. Medida Provisória nº 1.576, de 5 de junho de 1997, que dispõe sobre a extinção dos órgãos que menciona e dá outras providências (convertida na Lei nº 9.618, de 2 de abril de 1998). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 6 jun. 1977, p. 11.669, c. 1.
- 28 BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria GM nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, que aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF. 10 nov. 1998, seção 1, p. 18-22.
- 29 ENGELKE, F. Ética dos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade. **Farmácia e Química**, p. 21, out. 1998.
- 30 ESTADOS UNIDOS. *Food and Drugs Administration*. **Guidance for Industry**. Dissolution Testing for Immediate Release Solid Oral Forms' Dissolution Technologies.

- Washington, 1997.
- 31 FARMÁCIAS proliferam nos grandes centros. **Jornal do Comércio** (Rio de Janeiro), 7 jul. 2003.
 - 32 FARMACOPÉIA BRASILEIRA. (4^o ed.) São Paulo: Atheneu, 1988.
 - 33 FEBRAFARMA (Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica). Departamento de Economia. **Mercado Farmacêutico – Brasil**. [www.febrafarma.org.br/imagens/economia/arquivos/arquivos/vendas%20em%20US\\$20%-202004.xes](http://www.febrafarma.org.br/imagens/economia/arquivos/arquivos/vendas%20em%20US$20%-202004.xes) (em 29 de setembro de 2004).
 - 34 IMS HEALTH. **Market Profile for Brazil** (2002). www.open.imshealth.org
 - 35 INMETRO. **Vocabulário internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia**. 3^a ed. Rio de Janeiro, 2003. 75p.
 - 36 LEITE, Flávio, **Validação em análises químicas**. Campinas, SP: Editora Átomo, 2002. 4^a edição. 278 p.,il.
 - 37 LIMITES na baixa capacidade de consumo. **Gazeta Mercantil** (São Paulo), 22 mar. 2004.
 - 38 MAGALHÃES, L.C.G. *et al.* **Evolução, tendências e características das importações e exportações de farmoquímicos e medicamentos: análise da balança de comércio exterior da indústria farmacêutica brasileira**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2003, 41p. (Texto para Discussão n° 973).
 - 39 MAIOR participação nas vendas. **Gazeta Mercantil** (São Paulo), 22 de março de 2004.
 - 40 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Equipamentos – utilização e monitoramento em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública**. Brasília, 1998. 76 p.: il. (Série TELELAB).
 - 41 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Biossegurança em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública**. Brasília, 1999. 74 p.: il. (Série TELELAB)
 - 42 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. **Biossegurança em laboratórios biomédicos e de microbiologia**. Brasília, 2000. 290 p.:il.
 - 43 MEURER, Elmar. Capacidade ociosa no Brasil é de 40%. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, 4 jul. 2003.
 - 44 NASCIMENTO, Iolanda. Genéricos já vendem US\$ 203 milhões. **Gazeta Mercantil** (São Paulo), 5 ago. 2004.

- 45 *NIST/SEMATEC e-Handbook of Statistical Methods*,
<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook> / 9 mar. 2004.
- 46 OLIVEIRA, G. G. A **Indústria Farmacêutica e o Controle Internacional de Medicamentos**. Brasília: Gráfica do Senado, 1997. 175p.
- 47 ORSINI, Sílvia. Genérico facilita tratamento de doenças crônicas. **Gazeta Mercantil** (São Paulo), 28 mai. 2003.
- 48 ORSINI, Sílvia. Estudo mostra impacto nos custos de tratamentos. **Gazeta Mercantil** (São Paulo), 18 jun. 2003.
- 49 ORSINI, Sílvia. Falta de investimentos aumenta dependência externa. **Gazeta Mercantil** (São Paulo), 4 ago. 2003.
- 50 PRESIDENTE da Febrapharma não está otimista. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 14 de novembro de 2003.
- 51 SOUZA, A. L. C.; MOURA A. S.; OLIVEIRA, G. M. **Situação atual dos centros de equivalência farmacêutica habilitados pela Rede Brasileira de Laboratório Analíticos em Saúde da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2002. 63 f. Monografia (Especialista em Saúde Coletiva) – Faculdade de Ciências de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2002.
- 52 VOGEL. **Análise Química Quantitativa**. LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., São Paulo, 1992. 712p.

GLOSSÁRIO

APARELHO: conjunto de peças, ferramentas, utensílios ou instrumentos, destinados a executar um trabalho ou prestar um serviço.(Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa, Encyclopédia Britannica do Brasil, 12ª ed., 1990).

BIODISPONIBILIDADE: indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (BRASIL. Lei, 1999 b).

CALIBRAÇÃO: conjunto de operações que estabelecem, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medição ou sistema de medição ou valores apresentados por uma medida materializada ou um material de referência e os valores correspondentes das grandezas estabelecidas por padrões (INMETRO, 2003)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA (DCB): denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária. (BRASIL. Lei, 1999 b)

DENOMINAÇÃO COMUM INTERNACIONAL (DCI): denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial da Saúde. (BRASIL. Lei, 1999 b)

EQUIPAMENTO: conjunto de instrumentos e instalações necessários para um trabalho ou para uma profissão. (Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa, Encyclopédia Britannica do Brasil, 12ª ed., 1990).

EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA: dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmacologicamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro*. (BRASIL. Lei, 1999 b).

EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS: medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma

farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d).

ESCOPO: área de atuação que a habilitação concede ao laboratório, de acordo com a sua capacidade técnica (AGÊNCIA... Anvisa, 2002).

FORMA FARMACÊUTICA: estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d).

FÁRMACO: substância ativa, droga, insumo farmacêutico ou matéria-prima empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa à qual se administra (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

FÓRMULA: relação quantitativa dos farmoquímicos que compõe um medicamento (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d).

HABILITAÇÃO: reconhecimento formal da competência dos laboratórios prestadores de serviço em saúde para fins de inclusão na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (AGÊNCIA... Anvisa, 2002).

INCERTEZA DE MEDIÇÃO: parâmetro, associado ao resultado de uma medição, que caracteriza a dispersão dos valores que podem ser fundamentalmente atribuídos a um mensurando (INMETRO, 2003).

INDICADORES: substâncias utilizadas nos ensaios farmacopéicos para determinar o ponto final de uma reação química, avaliar uma concentração hidrogeniônica ou assinalar uma mudança de pH desejada (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO: dispositivo utilizado para uma medição, sozinho ou em conjunto com outro dispositivo complementar (INMETRO, 2003).

MANUTENÇÃO: conjunto de revisões ou operações normais, inclusive de limpeza, sanitização e desinfecção, empregado na conservação de um equipamento, aparelho ou instrumento de medição. (Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa, Encyclopaedia Britannica do Brasil, 12^a ed., 1990).

MEDICAMENTO: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa e paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos. (BRASIL. Lei, 1999 b)

MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA: medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. (BRASIL. Lei, 1999 b)

MEDICAMENTO GENÉRICO: medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI. (BRASIL. Lei, 1999 b)

MEDICAMENTO INOVADOR: medicamento comercializado no mercado nacional, composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência, entretanto, na sua ausência, a Anvisa indicará o medicamento de referência. (BRASIL. Lei, 1999 b)

MEDICAMENTO SIMILAR: medicamento que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e

veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. (Redação dada pela MP 2.190-34, de 23 de agosto de 2001). (BRASIL. AGÊNCIA... Anvisa, 2003 d).

MEDICAMENTOS BIOEQUIVALENTES: medicamentos equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação a biodisponibilidade (BRASIL. Lei, 1999 b).

MEDIÇÃO: conjunto de operações que têm por objetivo determinar o valor de uma grandeza (INMETRO, 2003).

METROLOGIA: ciência da medição. Abrange todos os aspectos teóricos e práticos relativos às medições, qualquer que seja a incerteza, em qualquer campo da ciência e da tecnologia (INMETRO, 2003).

MONITORAMENTO: conjunto de procedimentos que tem por objetivo acompanhar o desempenho de um determinado instrumento ou equipamento. Inclui, dentre outros, calibração, registro e avaliação de dados referentes ao instrumento ou equipamento em questão. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

PRECISÃO: grau de concordância de uma medida quando repetida várias vezes, seguindo a mesma metodologia. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

RASTREABILIDADE: propriedade de o resultado de uma medição ou do valor de um padrão estar relacionado à referências estabelecidas, geralmente a padrões nacionais ou internacionais por meio de um cadeia contínua de comparações, todas tendo incertezas estabelecidas (INMETRO, 2003).

REBLAS: denominação comum dos laboratórios habilitados que integram a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde. (AGÊNCIA... Anvisa, 2002)

REAGENTES: substâncias utilizadas em testes, reações, ensaios e doseamentos farmacopéicos, quer como tais, quer como soluções (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

RETÉM: sala, com controle ambiental, aonde se deixam armazenadas as amostras de medicamentos estudadas.

SOLUÇÕES REAGENTES: soluções de reagentes em solventes específicos e concentrações definidas. São designadas por “SR” (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

SOLUÇÕES COLORIMÉTRICA: soluções utilizadas na preparação de padrões colorimétricos para fins de comparação. São indicadas por “SC” (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS: soluções de reagentes de concentração conhecida, destinada ao uso em determinações quantitativas. Na Farmacopéia Brasileira, as concentrações das soluções volumétricas são expressas em molaridade. São indicadas por “SV” (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

SOLUÇÃO MOLAR: solução que contém uma molécula-grama da substância em 1.000 mL da solução. Os múltiplos e submúltiplos da solução molar também são designados por números inteiros ou frações decimais como: 2 M; 0,5 M; 0,1 M etc. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

VALIDAÇÃO: confirmação, por exame e fornecimento de evidência objetiva, de que os requisitos específicos para um determinado uso pretendido são atendidos. (ABNT, 2001). Segundo as Boas Práticas de Fabricação e Controle de Medicamentos (RDC nº 210, de 4 de setembro de 2003), validação é: “Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema, realmente conduz aos resultados esperados”.

VERIFICAÇÃO (associada ao gerenciamento de equipamento de medição): certificação de que os desvios entre os valores indicados por um instrumento de medição e os valores conhecidos correspondentes são consistentemente menores que os limites de erro permissível, definido em uma norma, regulamento ou especificações pertinentes ao gerenciamento do mesmo. (AGÊNCIA... Anvisa, 2002)

ANEXO 1

TRABALHO PUBLICADO

Os Centros de Equivalência Farmacêutica da Reblas (*Fármacos & Medicamentos*, n. 24, a. 4, p. 18-27, set./out. 2003)

Fármacos & Medicamentos

Número 24 - Ano IV - Setembro/Outubro de 2003

A close-up photograph of a hand holding a small, round, white pill between the thumb and index finger. The background is a gradient of purple and blue.

**Biodisponibilidade
Relativa e
Equivalência
Farmacêutica**

**Cláudio Maierovitch, Diretor-Presidente
da ANVISA, em Entrevista Exclusiva**

Os Centros de Equivalência Farmacêutica da ANVISA

Fator Humano: Era do Conhecimento ou da Competência?

Especial de Capa

Os Centros de Equivalência Farmacêutica da ANVISA

■ Maria do Carmo Gomes Pinheiro

Introdução

Os centros de equivalência farmacêutica são laboratórios analíticos orientados para a realização de estudos para a determinação de equivalência farmacêutica entre medicamentos de referência e produtos candidatos a registro, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nas categorias de medicamento genérico ou de medicamento similar.

Essas categorias de medicamentos atendem a uma regulamentação que, entre outras coisas, exige, para o registro, a comprovação da existência de equivalência farmacêutica e bioequivalência entre eles e o medicamento de referência, por meio de um laudo técnico expedido por um centro habilitado, pela ANVISA, para tanto.

Assim, os laboratórios candidatos a centros de equivalência farmacêutica habilitados pela ANVISA (EQFAR) são avaliados pela Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS) segundo determinados parâmetros e, se aprovados, passam a fazer parte da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS), sendo, a partir de então, autorizados a realizar estudos de equivalência farmacêutica para fins de registro de medicamentos na ANVISA.

Os parâmetros utilizados pela GGLAS seguem normas técnicas para laboratórios analíticos em saúde e resoluções da ANVISA e dizem respeito às instalações laboratoriais, ao funcionamento desses laboratórios e aos critérios técnicos para a realização dos ensaios que compõem os estudos de equivalência farmacêutica.

A Lei dos Genéricos (Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999) define como equivalentes farmacêuticos os medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, o mesmo sal ou éster de uma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem, ademais, cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência dessas, com as de outros códigos autorizados pela



Especial de Capa

legislação vigente, ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso. (BRASIL, 1999).

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.

Em junho de 2001, a GGLAS implantou o seu sistema da qualidade e elaborou e publicou, no portal da ANVISA na Internet (www.anvisa.gov.br), os procedimentos operacionais da REBLAS e os critérios para a habilitação os laboratórios. A partir dessa data, com os novos parâmetros estabelecidos, a equipe técnica da GGLAS realizou avaliações para a habilitação de novos centros de equivalência farmacêutica e re-



avaliou todos os centros anteriormente habilitados.

Documentos de Referência

Na habilitação de centros para a realização de estudos de equivalência farmacêutica para fins de registro de medicamentos, a GGLAS utiliza como referência a seguinte documentação:

- Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 (Lei dos Genéricos) que 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 (BRASIL, 1999);

- Resolução Diretiva Colegiada (RDC) ANVISA nº 41, de 28 de abril de 2000, (BRASIL, 2000) que estabelece que as entidades ou empresas que pretendam cadastrar-se junto à ANVISA para se habilitarem à realização dos estudos de equivalência farmacêutica deverão preencher o formulário específico de solicitação de habilitação, disponível no endereço eletrônico da ANVISA, e que os centros candidatos serão avaliados pela GGLAS, segundo critérios descritos no Anexo I e adotando o roteiro de verificação, conforme Anexo II, constantes dessa resolução (ANVISA, 2000);

- Resolução Diretiva Colegiada (RDC) ANVISA nº 135, de 29 de maio de 2003, (BRASIL, 2003) que 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 (ANVISA, 2003); e

- Resolução Diretiva Colegiada

**"Em junho de 2001,
a GGLAS implantou
o seu sistema
da qualidade e
elaborou e
publicou, no
portal da ANVISA
na Internet
(www.anvisa.gov.br),
os procedimentos
operacionais
da REBLAS e os
critérios para
a habilitação
os laboratórios."**

Especial de Capa



(RDC) ANVISA nº 133, de 29 de maio de 2003, (BRASIL, 2003) que dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Por meio dessa Resolução, a ANVISA institui parâmetros importantes para os estudos de equivalência farmacêutica realizados com a finalidade de registro de um produto na categoria de medicamento similar (ANVISA, 2003).

Os guias para a realização dos ensaios que compõem os estudos de equivalência farmacêutica são os adotados nas resoluções diretivas colegiadas e publicados pela ANVISA por meio de resoluções específicas (RE). As seguintes RE, todas de 29 de maio de 2003 e publicadas no Diário Oficial da União em 2 de junho de 2003, estão diretamente relacionadas a esses estudos:

- RE nº 897, que determina a publicação do "Guia para Isenção e

Substituição de Estudos de Determinar Bioequivalência" (ANVISA, 2003);

- RE nº 899, que determina a publicação do "Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos" (ANVISA, 2003);

- RE nº 900, que determina a publicação do "Guia para Realização do Estudo e Elaboração do Relatório de Equivalência Farmacêutica" (ANVISA, 2003); e

- RE nº 901, que determina a publicação do "Guia para Ensaios de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata (FFSOLI)"

(ANVISA, 2003).

Além dessas resoluções da Anvisa, para a habilitação de centros de equivalência farmacêutica, são adotadas, também, normas técnicas de boas práticas de laboratório e de biossegurança. Essas normas são:

- A NBR ISO/IEC 17025, da Associação Brasileira de Normas Técnicas, publicada em janeiro de 2001, que estabelece os requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração (ABNT, 2001); e

- As Boas Práticas de Laboratórios (BPL), que dão embasamento para outros critérios técnicos específicos como, por exemplo, aqueles critérios estabelecidos no código da *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) (ANVISA, 2001).

Para facilitar a utilização dessas normas, a GGLAS elaborou e pu-

"Os guias para a realização dos ensaios são os adotados nas resoluções diretivas colegiadas e publicados pela ANVISA por meio de resoluções específicas (RE)"



Especial de Capa

blicou os Procedimentos GGLAS 02/17025 (ANVISA, 2001) e GGLAS 02/BPL (ANVISA, 2001), que definem os critérios para a habilitação de laboratórios segundo a ISO/IEC 17025 e as Boas Práticas de Laboratório (BPL).

A GGLAS elaborou e publicou, também, o "Roteiro de Habilitação de Centros de Equivalência Farmacêutica", que, além de ser um instrumento de trabalho da equipe de avaliação da GGLAS, é útil para os laboratórios candidatos, como guia para a auto-avaliação e adequação do laboratório para a habilitação na REBLAS.

Toda essa documentação de referência pode ser encontrada na página da ANVISA na Internet (www.anvisa.gov.br); as resoluções no link 'Legislação' e os procedimentos e o roteiro na página da REBLAS.

Centros Habilitados na REBLAS

Atualmente, 47 centros estão cadastrados na REBLAS, sendo que 41 deles estão efetivamente habilitados; 3 tiveram sua habilitação suspensa; 1 está cumprido exigências e aguardando reavaliação; e 2 estão em processo de habilitação, na etapa de avaliação da documentação (Tabela 1).

Tabela 1 - Centros de equivalência farmacêutica cadastrados, avaliados e habilitados pela REBLAS no período de julho de 2001 a setembro de 2003.

NÚMERO DE CENTROS	RESULTADO
41	Efetivamente habilitados
2	Em processo de habilitação
1	Aguardando reavaliação
3	Habilitação suspensa
47	Total de centros

Os 41 EQFAR estão distribuídos em quase todas as regiões do país, exceto a Região Norte. A maior porcentagem se encontra sediada no estado de São Paulo, pólo que concentra o maior número de indústrias farmacêuticas (Tabela 2).

Tabela 2 - Centros de equivalência farmacêutica efetivamente habilitados pela REBLAS no período de julho de 2001 a setembro de 2003, por unidade federada.

UNIDADE FEDERADA	Nº DE CENTROS	%
Bahia	1	2,4
Ceará	1	2,4
Goiás	4	9,8
Minas Gerais	2	4,9
Paraíba	1	2,4
Paraná	1	2,4
Pernambuco	1	2,4
Rio de Janeiro	8	19,5
Rio Grande do Sul	4	9,8
São Paulo	18	44,0
Total de centros	41	100,0

"A GGLAS elaborou e publicou, também, o 'Roteiro de Habilitação de Centros de Equivalência Farmacêutica'."

Especial de Capa

Quanto à natureza da organização mantenedora dos EQFAR, pode-se dividir a rede em cinco grupos: universidades públicas, universidades privadas, empresas privadas e as próprias indústrias produtoras públicas e privadas.

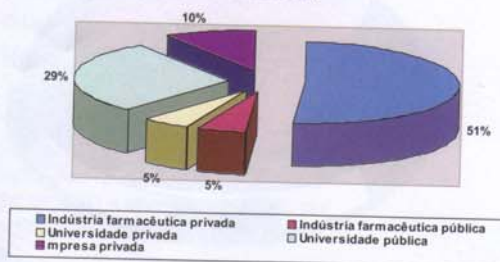
Empresas produtoras de medicamentos podem ter centros de equivalência farmacêutica habilitados pela ANVISA, segundo dispõe a RDC ANVISA nº 41, de 28 de abril de 2000. Para essas empresas, a GGLAS estabeleceu uma restrição: os centros das empresas produtoras de medicamentos só podem realizar estudos dos seus próprios produtos, uma vez que as mesmas não se caracterizam (segundo seus contratos sociais e CNPJ) como prestadoras de serviço na área de laboratório analítico em saúde.

A maior proporção dos EQFAR (51,0%) corresponde aos mantidos por indústrias farmacêuticas, vindo, em segundo lugar, os centros mantidos por universidades públicas (29,0%). As empresas privadas que não são indústrias farmacêuticas mantêm 10% dos centros e, por último, as universidades privadas e as indústrias farmacêuticas públicas, ambas mantêm 5%. No total, 66% dos centros são de indústrias farmacêuticas e empresas privadas, e 34% são serviços universitários. (Tabela 3, Figura 1).

Tabela 3 - Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela REBLAS até setembro de 2003, segundo a natureza da empresa.

NÚMERO DE CENTROS	RESULTADO	%
21	Indústria farmacêutica privada	51,0
2	Indústria farmacêutica pública	5,0
2	Universidade privada	5,0
12	Universidade pública	29,0
4	Empresa privada	10,0
41	Total de centros	100,0

Figura 1 - Percentual de centros de equivalência farmacêutica habilitados pela REBLAS até setembro de 2003, segundo a natureza da empresa.



A maioria dos EQFAR realiza ensaios físico-químicos e biológicos (80,0%) em todas as formas farmacêuticas (90,0%). (Tabela 4)

Tabela 4 - Centros de equivalência farmacêutica habilitados pela REBLAS até setembro de 2003, segundo o tipo dos ensaios realizados e a forma farmacêutica.

ENSAIOS	NÚMERO DE CENTROS	%
Físico-químicos e biológicos	33	80,5
Físico-químicos	8	19,5
Total de centros	41	100,0

FORMA FARMACÊUTICA	NÚMERO DE CENTROS	%
Sólida, semi-sólida e líquida	37	90,0
Semi-sólida e líquida	2	5,0
Líquida	2	5,0
Total de centros	41	100,0

“Os centros de equivalência farmacêutica habilitados na REBLAS, suprem, atualmente, a demanda por esses estudos, existindo, inclusive, alguns centros, principalmente aqueles localizados na Região Nordeste, que se encontram com sua capacidade operacional ociosa.”

Conclusão

Os centros de equivalência farmacêutica habilitados na REBLAS, suprem, atualmente, a demanda por esses estudos, existindo, inclusive, alguns centros, principalmente aqueles localizados na Região Nordeste, que se encontram com sua capacidade operacional ociosa. Com o advento da necessidade de se realizar esses estudos também para os medicamentos similares, exigência de RDC ANVISA nº 133, de 29 de maio de 2003, esse quadro vai se alterar pela grande demanda que será criada, em razão de que a ANVISA está estimulando a iniciativa pública e privada para a implantação de novos centros. **FaM**

Como se Cadastrar na REBLAS

1. Visitar a página da ANVISA e tomar conhecimento dos regulamentos.
2. Entrar em contato com a equipe da REBLAS (endereços abaixo) para tirar dúvidas.
3. Preencher o Formulário de Solicitação de Habilitação, em papel e em meio-eletrônico, e enviar para a GGLAS/ANVISA, fazendo juntada dos documentos especificados no formulário.
4. Aguardar contato da equipe da GGLAS para agendar a avaliação para habilitação.



■ **Maria do Carmo Gomes Pinheiro** é Farmacêutica, Especialista em Saúde Coletiva pela Universidade de Brasília, Mestranda em Farmacologia Clínica na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e Coordenadora Técnica dos Centros de Equivalência Farmacêutica da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) da ANVISA.

A lista contendo as Referências Bibliográficas deste artigo encontra-se à disposição dos leitores na redação da Revista FÁRMACOS & MEDICAMENTOS e pode ser solicitada pelo e-mail: revista@racine.com.br



A equipe da GGLAS pode fornecer mais informações aos interessados, por meio dos seguintes endereços eletrônicos:

reblas@anvisa.gov.br
 maria.pinheiro@anvisa.gov.br
 emarta.bolson@anvisa.gov.br



ANEXO 2

CERTIFICADO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Certificado de Equivalência Farmacêutica		
Proc./GGLAS nº:		Rev.: 00
Logotipo		Inserir o nome do centro
Número	Nome do Estudo	Período do Estudo
1.0 – Dados Cadastrais da Empresa Solicitante		
Nome / Razão Social	/	Sigla (se houver)
Endereço		
2.0 – Dados do Medicamento Analisado		
Dados das Amostras	Medicamento Teste	Medicamento Referência
Nome Genérico (DCB ou DCI)		
Nome Fantasia	Não se aplica	
Fabricante		
Endereço do Fabricante		
Forma Farmacêutica		
Apresentação (dosagem)		
Número da Nota Fiscal		
Número do Lote		
Data de Fabricação		
Prazo de Validade		

ANEXO 3

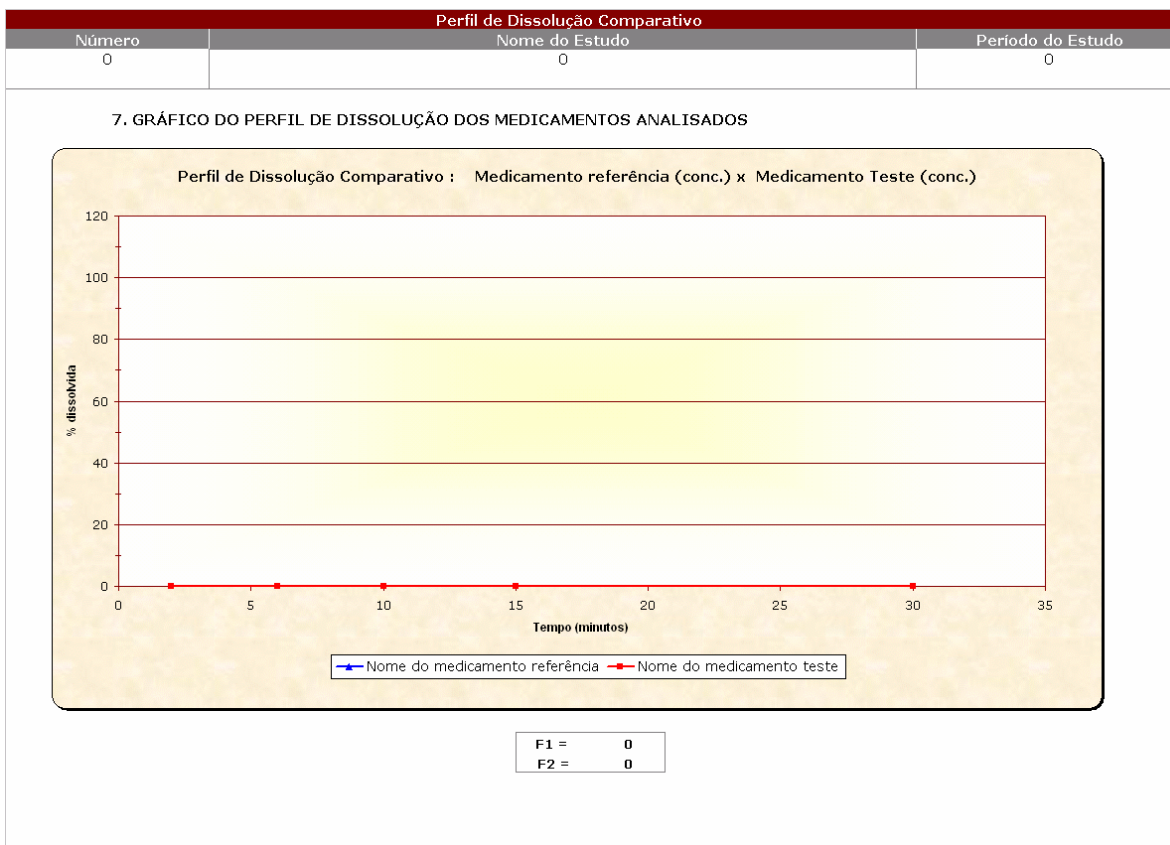
CERTIFICADO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Perfil de Dissolução Comparativo																																			
Número	Nome do Estudo	Período do Estudo																																	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">   </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Logotipo</div> <div style="text-align: right;"> <p>Nome do Centro</p> <p>Endereço do Centro</p> </div> </div>																																			
<p>1. DADOS DA EMPRESA</p> <p>Empresa Solicitante: <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>Endereço: <input style="width: 100%;" type="text"/></p> <p>2. DADOS DO MEDICAMENTO ANALISADO</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Dados das Amostras</th> <th>Medicamento Teste</th> <th>Medicamento Referência</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nome Genérico (DCB ou DCI)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nome Fantasia</td> <td style="text-align: center;">Não se aplica</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fabricante</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Endereço do Fabricante</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Forma Farmacêutica</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Apresentação (dosagem)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Número da Nota Fiscal</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Número do Lote</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Data de Fabricação</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Prazo de Validade</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Dados das Amostras	Medicamento Teste	Medicamento Referência	Nome Genérico (DCB ou DCI)			Nome Fantasia	Não se aplica		Fabricante			Endereço do Fabricante			Forma Farmacêutica			Apresentação (dosagem)			Número da Nota Fiscal			Número do Lote			Data de Fabricação			Prazo de Validade		
Dados das Amostras	Medicamento Teste	Medicamento Referência																																	
Nome Genérico (DCB ou DCI)																																			
Nome Fantasia	Não se aplica																																		
Fabricante																																			
Endereço do Fabricante																																			
Forma Farmacêutica																																			
Apresentação (dosagem)																																			
Número da Nota Fiscal																																			
Número do Lote																																			
Data de Fabricação																																			
Prazo de Validade																																			

Perfil de Dissolução Comparativo												
Número	Nome do Estudo	Período do Estudo										
0	0	0										
<p>3. DESCRIÇÃO DO MÉTODO E REFERÊNCIAS</p> <p>ESPECIFICAÇÃO DA DILUIÇÃO</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Meio de Dissol.:</td> <td style="width: 50%;">Rotação:</td> </tr> <tr> <td>Aparato:</td> <td>Vol. das Cubas:</td> </tr> <tr> <td>Tempos de Coleta:</td> <td>Vol. de Amostra Coletado:</td> </tr> <tr> <td>Temp. do Banho:</td> <td>Reposição de Meio (em mL):</td> </tr> <tr> <td>Vol.do Rinse (qdo.neces.):</td> <td></td> </tr> </table> <p>ESPECIFICAÇÃO DO MÉTODO DE QUANTIFICAÇÃO</p> <div style="border: 1px solid black; height: 80px; width: 100%;"></div> <p>EQUIPAMENTOS UTILIZADOS</p> <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div> <p>SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA UTILIZADA</p> <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div> <p>REFERÊNCIAS</p> <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>			Meio de Dissol.:	Rotação:	Aparato:	Vol. das Cubas:	Tempos de Coleta:	Vol. de Amostra Coletado:	Temp. do Banho:	Reposição de Meio (em mL):	Vol.do Rinse (qdo.neces.):	
Meio de Dissol.:	Rotação:											
Aparato:	Vol. das Cubas:											
Tempos de Coleta:	Vol. de Amostra Coletado:											
Temp. do Banho:	Reposição de Meio (em mL):											
Vol.do Rinse (qdo.neces.):												

Perfil de Dissolução Comparativo									
Número	Nome do Estudo					Período do Estudo			
0	0					0			
4. COMPARAÇÃO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO									
Entre Dosagens: <input type="radio"/>									
Entre Produtos: <input checked="" type="radio"/>									
5. DADOS DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO PARA O MEDICAMENTO TESTE									
Nome do medicamento teste : % Dissolvida do fármaco									
Tempo (minutos)	2	6	10	15	30				
Volume Cuba (mL)	300	300	300	300	300				
# 1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
Média	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
RSD%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
Soma = 0,00									

Perfil de Dissolução Comparativo									
Número	Nome do Estudo					Período do Estudo			
0	0					0			
6. DADOS DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO PARA O MEDICAMENTO REFERÊNCIA									
Nome do medicamento referência : % Dissolvida do fármaco									
Tempo (minutos)	2	6	10	15	30				
Volume Cuba (mL)	900	900	900	900	900				
# 1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
# 12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
Média	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
RSD%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
Soma = 0,00									



Perfil de Dissolução Comparativo		
Número	Nome do Estudo	Período do Estudo
0	0	0

8. CÁLCULO DOS FATORES F1 E F2

$$F_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |Rf - Ti|}{\sum_{i=1}^n Rf} \right\} * 100$$

Valor F1 = especificação < 15

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (Rf - Ti)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

Valor F2 = especificação > 50

Perfil Comparativo do(a) nome do ativo (Reg - Piloto)									
Tempo (minutos)	Nome do medicamento referência					X	Nome do medicamento teste		
2	6	10	15	30					
nome do ativo (Reg - Piloto)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
Absoluto (nome do ativo Reg - Pilot)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				Soma = 0,00
(nome do ativo Reg - Pilot) ^ 2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000				Soma = 0,00

Assinale ao lado com "OK" somente o(s) tempo(s) de coleta a ser(em) considerado(s) para cálculo

	2	6	10	15	30
--	----------	----------	-----------	-----------	-----------

F1 = $\frac{\text{SOMATÓRIA Result (nome do ativo ref. - teste)} \times 100}{\text{SOMATÓRIA (Medicamento referência)}}$

F2 = $50 \times \text{LOG} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \text{SOMATÓRIA (nome do med. Ref. - nome do med. teste)}^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 10$

Onde (n = 0 tempos de coleta)

F1 = 0 (Fator de Diferença)

F2 = 0 (Fator de Semelhança)

9. OBSERVAÇÃO(ÕES):

Perfil de Dissolução Comparativo			
Número	Nome do Estudo	Período do Estudo	
0	0	0	
10. CONCLUSÃO: <div style="border: 1px solid black; height: 200px; width: 100%;"></div>			
11. ASSINATURAS			
	Nome	Assinatura	Data
Analista			
Responsável Técnico			

ANEXO 4

RESOLUÇÃO ESPECÍFICA (RE) ANVISA N.º 310, DE 1º DE SETEMBRO DE 2004

RESOLUÇÃO - RE Nº 310, DE 1º DE SETEMBRO DE 2004.

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 13, de 16 de janeiro de 2004, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria n.º 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 30 de agosto de 2004, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução" anexo.

Art. 2º Ficam revogadas as Resoluções RE n.º 900 e n.º 901, de 29 de maio de 2003.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO

I. Considerações gerais

1. O estudo de equivalência farmacêutica deve ser realizado entre o medicamento teste e o medicamento de referência comercializado no País.
2. Os estudos de equivalência farmacêutica e de perfis de dissolução devem ser realizados por laboratórios devidamente autorizados pela Anvisa para essas finalidades, pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).
3. Os estudos devem ser realizados em amostras com até seis meses de fabricação, preferencialmente.
4. O medicamento de referência deve cumprir com todos os requisitos farmacopéicos.
5. O medicamento teste deve cumprir em sua totalidade com os requisitos farmacopéicos da monografia individual, inscrita na Farmacopéia Brasileira. No caso de utilização de algum outro código autorizado pela legislação vigente, os requisitos farmacopéicos da monografia devem ser complementados com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente, para a forma farmacêutica em estudo. Na falta de monografia farmacopéica oficial, o estudo deve ser realizado utilizando-se método fornecido pela empresa solicitante, covalidado pelo laboratório executor do estudo, complementando-se

com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente.

6. Deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade, o teor, os resíduos e o perfil de impureza sejam devidamente determinados.

7. Os ensaios para a comprovação da equivalência farmacêutica devem ser realizados, simultaneamente, nos medicamentos teste e referência.

8. Os testes de esterilidade e pirogênio para o medicamento de referência na equivalência farmacêutica podem ser dispensados em alguns casos, desde que a solicitação com a devida justificativa seja protocolada para apreciação da Gerência responsável pela habilitação dos centros de equivalência farmacêutica na Anvisa antecipadamente a execução da equivalência farmacêutica.

9. Devem estar à disposição da empresa contratante e da Anvisa os históricos individuais das análises realizadas, contendo os dados utilizados na avaliação de cada ensaio: dados estatísticos, tabelas com resultados, cópia dos cromatogramas e espectros, dos medicamentos teste e referência.

10. No caso da transferência de metodologias da matriz para o centro de equivalência, o método será considerado validado, desde que sejam avaliados os parâmetros de precisão, especificidade e linearidade.

11. A amostragem mínima deve possibilitar estudo completo de equivalência farmacêutica, um re-teste e a contra-prova.

12. O prazo mínimo para a retenção dos lotes deve ser correspondente ao prazo de validade do produto mais um ano, tendo como parâmetro a validade do produto mais recente (teste X referência).

13. Os estudos de perfis de dissolução devem utilizar o mesmo método de dissolução empregado no estudo de equivalência farmacêutica. No caso da inexistência de método de dissolução farmacopéico, os perfis de dissolução devem ser realizados em, pelo menos, três meios de dissolução diferentes, dentro da faixa de pH fisiológico. Os três meios devem ser validados. A apresentação dos perfis de dissolução em três meios poderá ser dispensada nos casos em que a empresa apresentar o dossiê de desenvolvimento analítico, comprovando que o método proposto para análise é o mais adequado para o produto. Esse procedimento também pode ser adotado nos casos em que o método de dissolução presente na(s) farmacopéia(s) não é adequado para o produto, desde que devidamente justificado.

14. Os relatórios com os resultados e a avaliação do estudo de equivalência farmacêutica realizado com o medicamento que se apresente na forma de comprimido revestido/drágea cujo medicamento de referência seja comprimido simples ou vice versa poderá ser registrado como medicamento genérico ou similar desde que o revestimento não apresente função gastro-protetora.

II. Procedimentos

Critérios para os estudos de equivalência farmacêutica

1. Para medicamentos isentos do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência

1.1. Cumprir todas as exigências citadas em considerações gerais;

1.2. Para adesivos de liberação modificada para aplicação tópica, cremes, pomadas, unguentos, géis, pastas e suspensões deve ser verificada a semelhança entre os perfis de dissolução do fármaco contido nos medicamentos teste e referência, quando houver método de dissolução para o produto (fármaco e forma farmacêutica) descrito na Farmacopéia Brasileira ou em algum outro código autorizado pela legislação vigente ;

1.3. No caso de apresentações em gotas (soluções e suspensões, orais, nasais, oftálmicas, entre outras) deve ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 mL, indicando-se a concentração do fármaco por mL. O certificado de equivalência farmacêutica deve conter a intercambialidade em mg/gotas entre o medicamento teste e referência;

1.4. Para as apresentações na forma farmacêutica spray, deve ser comprovada a concentração do fármaco por dose, de acordo com o medicamento de referência.

2. Para medicamentos em que o estudo de equivalência farmacêutica substitui a biodisponibilidade relativa/bioequivalência

2.1. Cumprir todas as exigências citadas em considerações gerais;

2.2. Apresentar estudo comparativo dos perfis de dissolução em relação ao medicamento de referência conforme o procedimento descrito no item V.

3. Para medicamentos a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência

3.1. Cumprir todas as exigências citadas em considerações gerais;

3.2. O estudo de equivalência farmacêutica deve ser realizado utilizando-se obrigatoriamente o mesmo lote empregado no estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, respeitadas as restrições de outras normas legais e regulamentares pertinentes;

3.3. A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5,0%. Caso este limite seja ultrapassado, documentação adicional poderá ser solicitada pela Anvisa.

3.4. Apresentar estudo comparativo dos perfis de dissolução dos dois produtos (teste e referência), não sendo obrigatória, entretanto, a demonstração da semelhança entre os perfis.

III. Relatório técnico/certificado de equivalência farmacêutica

Para todos os casos acima, deve ser apresentado certificado (s) de análise de equivalência farmacêutica do(s) medicamento(s) teste e referência, conforme modelo disponível no website da <http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>

IV. Relatório técnico/certificado de perfis de dissolução

Nos casos em que a apresentação dos perfis de dissolução for necessária, o relatório/certificado deve ser apresentado conforme modelo disponível no website da Anvisa <http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>

V. Comparação de perfis de dissolução

A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alterações pós-registro. Nesta comparação avalia-se a curva como um todo empregando Método Modelo Independente.

Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2). O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis:

$$F1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} 100$$

onde: n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

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

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

O procedimento é descrito a seguir:

- 1.1. Determinar o perfil de dissolução de ambos os medicamentos: teste e referência empregando doze unidades de cada.
- 1.2. Calcular os fatores f1 e f2 utilizando as equações apresentadas anteriormente.
- 1.3. Critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes:

$f_1 = 0$ a 15 e $f_2 = 50$ a 100

Deve-se também considerar:

- a) empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta;
- b) incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;
- c) para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%;
- d) os valores médios de R_t podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos, sem alteração;
- e) nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15 e 20 ou 30 minutos.