

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

EDVALDO OLIVEIRA NEVES

Avaliação dos aspectos técnicos, jurídicos e normativos no processo de avaliação da
qualidade de medicamentos

BRASÍLIA

2019

Edvaldo Oliveira Neves

Avaliação dos aspectos técnicos, jurídicos e normativos no processo de avaliação da qualidade de medicamentos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador(a): Profa. Dra. Dâmaris Silveira

Co-orientador(a): Dra. Paloma Michelle de Sales

Brasília

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

NED24a	<p>Neves, Edvaldo Oliveira</p> <p>Avaliação dos aspectos técnicos, jurídicos e normativos no processo de avaliação da qualidade de medicamentos / Edvaldo Oliveira Neves; orientador Dâmaris Silveira; co-orientador Paloma Michelle de Sales. -- Brasília, 2019.</p> <p>172 p.</p> <p>Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -- Universidade de Brasília, 2019.</p> <p>1. controle da qualidade. 2. medicamento. 3. Vigilância Sanitária. 4. registro de medicamentos. 5. regulação de medicamentos. I. Silveira, Dâmaris, orient. II. de Sales, Paloma Michelle, co-orient. III. Título.</p>
--------	---

Edvaldo Oliveira Neves

Avaliação dos aspectos técnicos, jurídicos e normativos no processo de avaliação da qualidade de medicamentos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 02 de julho de 2019.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Dâmaris Silveira – Universidade de Brasília

Dra. Maysa Aparecida de Oliveira – Secretaria de Estado da Saúde de Goiás

Dr. Varley Dias Sousa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Profa. Dra. Yris Maria Fonseca – Universidade de Brasília (Suplente)

*Dedico este trabalho à minha esposa Juliana
Ramalho e meus filhos João, Luís e Arthur.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus.

À ANVISA, pela oportunidade na busca pelo conhecimento.

Aos meus filhos João Luís e Arthur, que ajudam a focar nas coisas mais importantes da vida.

À minha companheira Juliana pela compreensão, paciência e solidariedade.

Às minhas orientadoras Profa. Dra. Dâmaris e Dra. Paloma pelo comprometimento e direcionamento na execução deste trabalho.

À Elizabete Freitas, pela ajuda e disponibilidade em vários momentos.

Aos colegas dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) e Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). Sem eles este trabalho não seria possível.

Aos meus colegas da Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS/ANVISA), em especial aqueles que conduziram o Provedor apesar das dificuldades: Ana Cleire Ferreira de Oliveira Gomes Araújo, Lais Santana Dantas, Rejane Gomes Silva, Mariângela Torchia do Nascimento, e os estagiários Jeferson Queiroz, Graziella Teixeira Barros e Fabiola Silva.

RESUMO

NEVES, Edvaldo Oliveira. Avaliação dos aspectos técnicos, jurídicos e normativos no processo de avaliação da qualidade de medicamentos. Brasília, 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

A internacionalização do mercado farmacêutico permitiu o fornecimento e o acesso a um número considerável de novos medicamentos. No entanto, na mesma proporção, a circulação de medicamentos de baixa qualidade também aumentou. Para minimizar esse problema, programas de amostragem e teste de qualidade pós-comercialização são realizados para monitorar e confirmar que os medicamentos disponíveis no mercado atendem aos padrões de qualidade apropriados. Neste estudo foram comparados os procedimentos de amostragem e teste após registro das autoridades regulatórias do Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA), Colômbia (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA*), Estados Unidos (*Food and Drug Administration - FDA*), Portugal (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. - INFARMED) e União Europeia (*European Medicines Agency - EMA*) e as especificações da qualidade previstas nas Farmacopeias Americana, Argentina, Brasileira, Britânica, Portuguesa e Internacional, de modo a contribuir para o fortalecimento desses sistemas de vigilância de mercado. Foram utilizados os laudos de análise e resultados analíticos do programa brasileiro de avaliação da conformidade, o Proveme, para subsidiar a pesquisa. Foram observadas semelhanças entre os procedimentos adotados pelas diferentes autoridades regulatórias. No entanto, elas nem sempre são transparentes nos seus regulamentos e resultados de monitoramento. Há também um descompasso entre os procedimentos de registro e os requisitos de qualidade estabelecidos nos compêndios oficiais, levando a dissonância e contradição entre as especificações aprovadas pelas autoridades regulatórias e as exigidas nas farmacopeias. No que se refere aos dados analíticos, foram observadas variações no teor do ingrediente ativo entre os diferentes produtos com uma tendência ao limite inferior da tolerância, embora ainda dentro dos critérios de aceitação, indicando que a seleção de medicamentos ou empresas para amostragem e testes pós-comercialização e reavaliação quanto ao cumprimento das

boas práticas de fabricação não deve se ater apenas aos dados de não conformidade. Além disso, diferentes conclusões foram encontradas em relação à conformidade dos produtos dependendo da farmacopeia utilizada na comparação, o que foi observado em uma faixa de 01 a 13 dos 240 laudos de análise avaliados de 01 a 10 das 49 empresas em estudo, evidenciando assim o impacto das diferenças entre os compêndios nos estágios iniciais destes programas de teste. Portanto, o fortalecimento dos projetos de harmonização relacionados a essas atividades pode ajudar a minimizar essas dificuldades.

Palavras-chave: medicamento, controle da qualidade, pós-mercado, farmacopeia, especificação, harmonização.

ABSTRACT

NEVES, Edvaldo Oliveira. Evaluation of the technical, legal and normative aspects in the process of quality assessment of medicines. Brasília, 2019. Dissertation (Master of Science in Pharmaceutical Sciences) – Department of Pharmaceutical Sciences, University of Brasilia, Brasília, 2019.

The internationalization of the pharmaceutical market has enabled supply and access to a considerable number of new medicines. Consequently, the circulation of substandard medicines has also increased. To minimize this problem, post-marketing quality sampling and testing programs are conducted to monitor and confirm that the medicines available on the market meet the appropriate quality standards. With the goal of assist in strengthening these market surveillance systems, in this study, the post-authorization sampling and testing procedures of regulatory agencies in Brazil (Brazilian Health Regulatory Agency; ANVISA), Colombia (National Food and Drug Surveillance Institute; INVIMA), the United States (Food and Drug Administration; FDA), Portugal (National Authority of Medicines and Health Products, I.P.; INFARMED), and the European Union (European Medicines Agency; EMA) were compared. Additionally, the quality specifications of the United States Pharmacopeia (USP), British, Brazilian, Portuguese, Argentinian, and International Pharmacopeias were compared. The quality control reports and results of the Brazilian conformity assessment program, PROVEME, were used to support the research. Similarities were observed among the procedures adopted by the different regulatory authorities, although the agencies were not always transparent in their procedures and results obtained from drug monitoring. A mismatch between the registration procedures and the quality requirements listed in official compendiums were also found, resulting in differences and inconsistencies between the specifications approved by the regulatory authorities and those described in the pharmacopeias. In the analytical data, wide variations in active ingredient amounts were observed among the different products and manufacturers with a trend towards underdosing, although still within the acceptance criteria. In addition, the conclusions regarding the conformity of products depended on the pharmacopeia used for comparison. This reached the range of 1 to 13 samples from the 240 quality control reports evaluated, and of 1 to 10 manufacturers from of the 49 under study, thus providing evidence for the impact

of the differences between the compendiums in the early stage of these testing programs. This suggests that the selection of medicines or manufacturers for post-marketing sampling and testing, and effective of good manufacturing practice inspections should not be limited to non-compliance data. In addition, strengthening harmonization projects related to these activities can help minimize these difficulties.

Keywords: medicines, quality control, post-marketing, pharmaceutical products, standards on quality, harmonization, pharmacopeia.

LISTA DE FIGURAS¹

- FIGURA 1: Ilustração do procedimento geral da análise fiscal de medicamentos, destacando as etapas de coleta de amostras, análise laboratorial e aplicação de penalidades, quando necessário.....33
- FIGURA 2: Origem das especificações da qualidade utilizadas nas análises das amostras no âmbito do Proveme. A) Índice de utilização *versus* origem das especificações da qualidade; B) Utilização de especificação de farmacopeia estrangeira ou especificação aprovada mesmo na existência monografia específica na Ph. Braz.....55
- FIGURA 3: Procedimento geral para amostragem e teste de medicamentos empregando as especificações farmacopeicas e especificações regulatórias.....69
- FIGURA 4: Representação da distribuição dos valores de doseamento das diferentes amostras de lotes dos produtos avaliados: A) Representação em *Boxplot* ou diagrama de caixa; B) Representação dos valores pontuais e considerando-se os limites de tolerância estabelecidos na Ph. Braz.86
- FIGURA 5: Distribuição dos valores de doseamento segundo os laudos de análise avaliados – IC 95 %.88
- FIGURA 6: Representação da distribuição dos valores de doseamento das diferentes amostras por empresa: A) Empresas com amostras avaliadas, número total de amostras de lotes por empresa e, o número de amostras (%) com quantificação de ativo inferior ao rotulado; B) Representação em *Boxplot* das empresas com quatro ou mais lotes avaliados; C) Distribuição dos valores de doseamento por empresa considerando-se IC 95 %.90
- FIGURA 7: Distribuição dos valores quantificados de princípio ativo nos ensaios de doseamento e dissolução considerando a classificação BDDCS e a forma farmacêutica das amostras.93
- FIGURA 8: Critérios de aceitação na avaliação da dissolução dos medicamentos. A) Frequência geral dos critérios de aceitação para o teste de dissolução nas monografias farmacopeicas; B) Critérios de aceitação descritos pelas diferentes farmacopeias utilizadas no estudo.97

¹ Figuras 14 a 17 estão disponíveis como material complementar.

FIGURA 9: Representação gráfica da distribuição dos valores quantificados de princípio ativo nos testes de dissolução em amostras de cápsulas e comprimidos frente aos critérios de aceitação de diferentes farmacopeias.....	99
FIGURA 10: Representação gráfica dos limites de tolerância para análise de doseamento de princípio ativo reportados nas monografias das diferentes farmacopeias.....	105
FIGURA 11: Representação gráfica da distribuição dos valores de doseamento de princípio ativo em amostras frente aos limites de tolerância de especificações de diferentes farmacopeias.	106
FIGURA 12 Representação da forma de elaboração de monografias nas diferentes farmacopeias considerando à variabilidade de técnicas analíticas para análise de doseamento inseridas em cada monografia específica.....	110
FIGURA 13: Representação gráfica das técnicas analíticas reportadas nas monografias das diferentes farmacopeias para a análise de doseamento de princípio ativo de medicamentos (A) e teste de dissolução (B).	111
FIGURA 14: Distribuição dos valores de doseamento da totalidade das amostras por empresa. A ilustração gráfica contempla a totalidade das empresas avaliadas e a proximidade dos valores de ativo quantificado (%) nas amostras em relação ao ideal (100 %). Em vermelho são destacadas as amostras com resultados fora de especificação para a análise de doseamento no âmbito do Proveme.....	145
FIGURA 15: Distribuição dos valores de doseamento de princípio ativo em amostras oriundas do Proveme frente aos limites de tolerância de especificações de diferentes farmacopeias.....	146
FIGURA 16: Distribuição dos valores de doseamento de princípio ativo da totalidade das amostras frente aos limites de tolerância de especificações presentes no dossiê de registro do medicamento, dos dados disponibilizados pelas empresas e das farmacopeias.....	147
FIGURA 17: Distribuição dos valores quantificados de princípio ativo nos testes de dissolução da totalidade das amostras de cápsulas e comprimidos frente aos critérios de aceitação de diferentes farmacopeias.	148

LISTA DE QUADROS²

QUADRO 1: Descrição dos laboratórios pertencentes à RNLVISA de gestão estadual e federal.....	25
QUADRO 2: Demonstração dos produtos categorizados analisados por diferentes especificações da qualidade.	56
QUADRO 3: Comparativo entre os procedimentos das autoridades regulatórias no processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos.....	80
QUADRO 4: Demonstração da diversidade dos parâmetros específicos de análise nos testes de dissolução quando comparadas as monografias individuais entre as diferentes farmacopeicas.	101
QUADRO 5: Comparação das diferentes condições analíticas dos testes de doseamento e dissolução previstos nos compêndios Ph. Braz., Ph. US, Ph. Brit., Ph. Arg., Ph. Por. e Ph. Int..	168

² O Quadro 5 está disponível como material complementar.

LISTA DE TABELAS³

TABELA 1: Síntese dos desvios de qualidade identificados no ano de 2017 e as consequentes publicações decorrentes das ações sanitárias adotadas.	30
TABELA 2: Categorização e agrupamento dos produtos (P) avaliados na pesquisa.	42
TABELA 3: Laudos recebidos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.	52
TABELA 4: Descrição das variáveis doseamento e dissolução.	52
TABELA 5: Descrição de dados dos laudos utilizados no estudo que reportam resultado fora de especificação para um ou mais parâmetros avaliados.	53
TABELA 6: Comparação do número amostras com resultados fora de especificação para o teste de dissolução quando da aplicação dos critérios de aceitação de diferentes farmacopeias. Dados agrupados por produtos, e empresas afetadas.....	99
TABELA 7: Comparação do número amostras com resultados fora de especificação para o ensaio de doseamento quando da aplicação de limites de tolerância de especificações de diferentes farmacopeias. Dados agrupados por produtos, e empresas afetadas.....	107
TABELA 8: Análise do doseamento e dissolução segundo o tipo de produto.	149
TABELA 9: Valores de doseamento de princípio ativo segundo o número de amostras de lotes por empresa.	151
TABELA 10: Análise do doseamento por empresa.	152
TABELA 11: Análise do doseamento e dissolução por forma farmacêutica.....	154
TABELA 12: Análise do doseamento e dissolução segundo a classe BDDCS.	154
TABELA 13: Descrição de dados dos laudos utilizados neste estudo destacando características dos produtos, ativo quantificado nas análises de doseamento e dissolução, conclusão das análises e os parâmetros fora de especificação ou insatisfatórios.	155

³ Tabelas 8 a 13 estão disponíveis como material complementar.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANDA	<i>Abbreviated New Drug Applications</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
APEC	Cooperação Econômica Ásia-Pacífico
APHA	<i>American Public Health Association</i>
AR	Autoridade reguladora
ASEAN	Associação de Nações do Sudeste Asiático
AUC	Área sob a curva
BDDCS	Sistema de classificação biofarmacêutica de disposição de fármacos
BPF	Boas Práticas de Fabricação
C	Empresa ou companhia
CDER	Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos
CEANVISA	Comissão de Ética da Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CFR	<i>Code Of Federal Regulations</i>
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
Cmax	Concentração máxima
EAC	Comunidade da África Oriental
EAMI	Rede de Autoridades Competentes de Medicamentos dos Países Ibero-Americanos
ECSP	Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FUNED	Fundação Ezequiel Dias

GM	Gabinete do Ministro
HCl	Ácido clorídrico
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IC	Intervalo de Confiança
ICH	Conferência Internacional de Harmonização dos Medicamentos de Uso Humano
ICMRA	Coligação Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos
INCQS	Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
INVIMA	<i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento</i>
IPRF	Fórum Internacional de Reguladores Farmacêuticos
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
MS	Ministério da Saúde
NDA	<i>New Drug Application</i>
Notivisa	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMCL	<i>Official Medicines Control Laboratories</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OOS	Fora de especificação
Opas	Organização Pan-Americana para a Saúde
ORA	<i>Office of Regulatory Affairs</i>
P	Produtos
PDG	Grupo de Discussão Farmacopeica
Ph. Arg.	Farmacopeia Argentina
Ph. Braz.	Farmacopeia Brasileira
Ph. Brit.	Farmacopeia Britânica

Ph. Eur.	Farmacopeia Europeia
Ph. Int.	Farmacopeia Internacional
Ph. Por.	Farmacopeia Portuguesa
Ph. US	Farmacopeia Americana
PIC/S	Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PQM	Programa de Promoção da Qualidade de Medicamentos
Proveme	Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
RNLVISA	Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária
rpm	Rotação por minuto
SADC	Comunidade para o Desenvolvimento da África Austral
SAT	Serviço de informação ao cidadão
Sindusfarma	Sindicato da indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
TCU	Tribunal de Contas da União
UE	União Europeia
USAID	Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional
USPC	Convenção da Farmacopeia dos Estados Unidos
UV-Vis	Ultravioleta e visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
1.1	Competências e estruturação do sistema nacional de vigilância Sanitária no monitoramento da qualidade de medicamentos	23
1.2	Programas de monitoramento da qualidade de medicamentos no Brasil.....	26
1.3	Processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos no Brasil	29
1.4	Especificações da qualidade dos medicamentos	33
2	OBJETIVOS	38
3	MATERIAL E MÉTODO.....	39
3.1	Estudo do processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos	39
3.2	Avaliação qualitativa e quantitativa do potencial impacto das diferentes especificações da qualidade no Processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos.....	40
3.3	Avaliação dos dados.....	42
3.3.1	Categorização dos produtos.....	42
3.3.2	Avaliação estatística	44
3.3.3	Ressalvas e observações.....	44
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
4.1	Procedimentos adotados por diferentes autoridades regulatórias na avaliação da qualidade de medicamentos.....	46
4.1.1	ANVISA – Brasil.....	47
4.1.2	EMA – União Europeia	58
4.1.3	FDA – Estados Unidos da América	63
4.1.4	INFARMED – Portugal.....	70
4.1.5	INVIMA – Colômbia	73
4.1.6	Organização Mundial de Saúde – OMS	75
4.1.7	Outras farmacopeias e entidades.....	83
4.2	Dados analíticos como ferramentas para seleção dos produtos a serem investigados.....	85
4.2.1	Seleção de medicamentos e empresas.....	85

4.2.2	Distribuição dos valores quantificados de princípio ativo nas análises de doseamento e Dissolução segundo a forma farmacêutica do medicamento e classificação BDDCS.....	92
4.3	Diferentes expectativas regulatórias e suas implicações.....	94
4.3.1	Impactos dos diferentes critérios de aceitação na execução e avaliação do teste de dissolução	96
4.3.2	Impactos dos diferentes limites de tolerância nas análises de doseamento de princípio ativo	104
4.3.3	Admissibilidade de farmacopeias estrangeiras como instrumento no aumento da capacidade analítica para execução de análises de medicamentos	109
4.4	Limitações e dificuldades da pesquisa	112
5	CONCLUSÃO	115
6	REFERÊNCIAS	118
	GLOSSÁRIO	135
	APÊNDICE A – Modelo de formulário de solicitação de dados de controle de qualidade de medicamentos – Modelo para preenchimento	138
	APÊNDICE B – Modelo de formulário de solicitação de dados de controle de qualidade de medicamentos – Modelo para envio de arquivo eletrônico	143
	APÊNDICE C – Figuras complementares	145
	APÊNDICE D – Tabelas complementares	149
	APÊNDICE E – Quadros complementares	168
	APÊNDICE F – Autorização de uso de dados.....	172

1 INTRODUÇÃO

A partir de meados da década de 1930, um número considerável de novos produtos farmacêuticos foi disponibilizado no mercado mundial. Do mesmo modo foi também observado o aumento da circulação de produtos inadequados, de baixa qualidade ou, ainda, falsificados. Uma das justificativas para a ocorrência de tal cenário é a ausência de robustez regulatória em muitos países, sejam eles produtores, exportadores ou importadores (RATANAWIJITRASIN e WONDEMAGEGNEHU, 2002).

Neste sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) destacou que os países devem estabelecer autoridades regulatórias (AR) nacionais fortes, bem como regulamentos e procedimentos eficazes relacionados à fabricação, ao comércio e ao uso de medicamentos. Além disso, as AR nacionais devem ser capazes de proteger e promover a Saúde Pública, garantindo o acesso a medicamentos seguros e eficazes. Contudo, somente cerca de 20 % dos países têm regulamentação de medicamentos bem desenvolvida e operacional; 50 % possuem algum tipo de regulação; e 30 % possuem regulação limitada (WHO, 2003; WEYER, 2016).

Uma consequência é a exposição de pacientes a medicamentos de baixa qualidade, resultando no surgimento de problemas relacionados com a segurança e eficácia destes produtos (RATANAWIJITRASIN e WONDEMAGEGNEHU, 2002; WHO, 2003). Neste sentido, não é de se admirar o desenvolvimento de resistência a antibióticos, por exemplo, que constitui uma das maiores ameaças à saúde pública e é um problema relacionado a uma das categorias de produtos farmacêuticos onde se concentram os dados relacionados à subdosagem ou baixa potência do princípio ativo (WHO, 2003; PRIYANKA e JAYSHREE, 2016).

Outro aspecto a ser destacado é o desperdício de recursos financeiros em decorrência da aquisição e uso de produtos de baixa qualidade pelos serviços públicos de saúde, que poderiam ser minimizados na existência de um sistema regulatório eficaz no controle e monitoramento de medicamentos (RATANAWIJITRASIN e WONDEMAGEGNEHU, 2002).

No Brasil, a atribuição do monitoramento da qualidade de bens e produtos de interesse sanitário, dentre eles os medicamentos, é reforçada por diversos dispositivos legais tais como o artigo 75 da Lei n.º 6.360/1976, que determina ao ente federal a adoção de medidas destinadas a garantir ao consumidor a qualidade

dos medicamentos; e o artigo 6.º da Lei n.º 8.080/1990, que inclui no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS) as ações de vigilância sanitária (BRASIL, 1976; 1990b). Entretanto, apesar das tentativas ocorridas ao longo dos anos, um dos grandes desafios do Brasil tem sido justamente a realização de um programa federal continuado relacionado ao monitoramento da qualidade dos medicamentos presentes no mercado nacional (PONTES, 2007; TCU, 2016). Dentre as fragilidades observadas, é possível citar, por exemplo: a ausência de unificação das notificações de queixas técnicas e suspeitas de desvios da qualidade no País em uma única base de dados; a descontinuidade do Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos (Proveme) e, portanto, do efetivo monitoramento nacional da qualidade destes produtos; as limitações na Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária (RNLVISA), no que se refere a estrutura física e operacional, capacidade analítica e supervisão técnica (TCU, 2016, p. 2019162305 de 23/05/2019); e a limitada articulação entre os entes envolvidos, quais sejam, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), vigilâncias sanitárias estaduais, municipais e os laboratórios da RNLVISA (TCU, 2016).

No que se refere à etapa analítica do monitoramento da qualidade dos medicamentos, ou seja, o processo analítico de avaliação da conformidade destes produtos, em síntese, em nível mundial é observada a possibilidade de utilização das seguintes especificações da qualidade: as especificações oficiais (ANVISA, 2009c); as especificações não oficiais, validadas e aprovadas pelas AR nacionais durante o processo de registro do produto (WHO, 2010; ANVISA, 2012; EDQM, 2014; FDA, 2015; ANVISA, 2018a).

Entretanto, além destas especificações da qualidade não serem harmonizadas, a legislação brasileira não define claramente uma hierarquização quanto à sua utilização, bem como não são inequívocas algumas definições de qualidade importantes para o processo analítico de avaliação da conformidade destes produtos. Tais lacunas podem resultar na produção de divergências analíticas e jurídicas, influenciando diretamente o produto final da ação sanitária e, conseqüentemente, potencializando as dificuldades já existentes no monitoramento da qualidade dos medicamentos no Brasil.

Diante disso, com base nos dados do Proveme (ANVISA, 2017a), neste trabalho é avaliado o impacto dessas lacunas no processo analítico de avaliação da conformidade, enfatizando a seleção do método analítico e os limites de tolerância

(faixa da variação ou limites de aceitação). Para tal propósito, foram utilizados os dados resultantes das análises de doseamento de princípio ativo e teste de dissolução das amostras. Além disso, ainda com base nestes dados, foram identificadas informações que pudessem melhor direcionar ou priorizar as ações sanitárias.

Portanto, neste trabalho foi feita a proposta de responder as seguintes indagações: a) considerando a admissão de farmacopeias internacionais e a adoção de especificações não oficiais no processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos no Brasil, quais os impactos técnicos e jurídicos da ausência de harmonização destes dados na atividade reguladora?; b) além do número de produtos em não conformidade ou com resultados fora de especificação (do inglês *out-of-specifications results* - OOS), como o monitoramento laboratorial pode subsidiar outras ações sanitárias?; c) existem diferenças significativas entre os processos analíticos de avaliação da conformidade e as especificações da qualidade do medicamento adotadas por outras AR nacionais no monitoramento pós-comercialização destes produtos? Se existem, qual o impacto regulatório?

Para melhor entendimento, esta dissertação é estruturada conforme descrito a seguir. Na primeira parte, composta por introdução, objetivos e metodologia é contextualizado o assunto. Assim, é apresentada uma revisão de literatura destacando a organização do sistema nacional de vigilância sanitária, os aspectos históricos e os processos analíticos de avaliação da conformidade dos medicamentos após seu registro pela AR brasileira. São descritos, ainda, os aspectos relacionados às especificações da qualidade do medicamento, os objetivos a serem alcançados, os dados utilizados neste trabalho e, por fim, a metodologia utilizada.

Na segunda parte, composta por resultados, discussão e conclusões, são apresentados os produtos deste estudo.

Nos Apêndices A e B pode ser encontrada a descrição dos formulários utilizados para a solicitação de dados de controle da qualidade junto às empresas responsáveis pelos medicamentos citados nesta pesquisa. Os Apêndices C a E são formados por ilustrações, gráficos, quadros e tabelas que podem ser úteis como material complementar para melhor compreensão dos dados apresentados. O Apêndice F trata da autorização para utilização dos dados citados neste estudo.

Por não ser a finalidade deste trabalho, não são abordados os aspectos relacionados aos estudos de amostragem, bem como procedimentos de logística de coleta e distribuição de amostras para análise.

1.1 COMPETÊNCIAS E ESTRUTURAÇÃO DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA NO MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

A Lei n.º 6.360/1976 e a Lei n.º 8.080/1990 incluem, no campo de atuação do SUS, as ações de vigilância sanitária e determinam ao ente federal a adoção de medidas destinada a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos (BRASIL, 1976; 1990b). Dentre as medidas necessárias, o artigo 75 da Lei nº 6.360/1976 destaca, como competência do Ministério da Saúde (MS), a elaboração de normas, bem como o aperfeiçoamento dos mecanismos necessários e relacionados à garantia da qualidade. Isto abrange as especificações da qualidade bem como a fiscalização da produção. Assim, esse dispositivo legal tem como propósito assegurar a identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade dos produtos presentes no mercado brasileiro (BRASIL, 1976).

Acrescenta-se a isto o §1º do artigo 6º da Lei nº 8.080/1990, onde é destacado que, para que tais objetivos sejam alcançados, devem ser adotadas ações capazes de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo, entre outros, o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde (BRASIL, 1990b).

Reforçando este entendimento, em 1998, foi aprovada a Portaria GM/MS nº 3.916 que estabeleceu a Política Nacional de Medicamentos (PNM) com o propósito de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais (BRASIL, 1998).

Com a criação da ANVISA, por meio da Lei nº 9.782/1999, uma autarquia sob regime especial vinculada ao MS, foi institucionalizada a necessidade do monitoramento da qualidade de medicamentos, bem como de outros produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária. Além disso, o artigo 7º da normativa

explicitou as competências da Agência, dentre as quais se destaca a atividade de coordenar e executar o controle da qualidade de bens e produtos sujeitos à vigilância sanitária, por meio de análises previstas na legislação (BRASIL, 1999).

Apesar das atribuições institucionais descritas, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) compartilha um dos princípios organizativos do SUS, qual seja a descentralização da gestão e das políticas de saúde. Neste sentido, o poder e a responsabilidade são distribuídos de forma integrada entre os três níveis de governo, a União, os Estados e Distrito Federal e os Municípios. Partindo dessa premissa, cada esfera de governo possui autonomia e soberania em suas decisões e atividades, logicamente, respeitando os princípios constitucionais e a participação da sociedade, e observando as regionalidades e os diferentes níveis de complexidade das ações e serviços (BRASIL, 1988; 1990b; a; 2011b).

Assim, os procedimentos de fiscalização, neles incluídos a avaliação da qualidade de medicamentos, não fogem à esta regra. Possuem caráter permanente e constituem atividade de rotina dos órgãos de saúde, podendo ser executados pelos órgãos de vigilância sanitária em níveis municipais, estaduais e federal na figura da ANVISA, conforme estabelecido nos art. 12 a 14 do Decreto nº 8.077/2013 (BRASIL, 1973; 2013b).

Além das normativas vigentes, o Projeto de Lei nº 6.763/13, em trâmite na Câmara dos Deputados, propõe reiterar a necessidade do SNVS realizar periodicamente, sob coordenação da ANVISA, análises fiscais dos medicamentos presentes no mercado brasileiro (BRASIL, 2013a).

No que se refere especificamente às análises laboratoriais para fins de avaliação da conformidade dos produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária, quando estas forem necessárias, o art. 130 da Lei nº 13.097/2015 define que estas deverão ser executadas por laboratórios oficiais, instituídos no âmbito da União, dos Estados, do Distrito Federal ou dos Municípios, ou por laboratórios públicos ou privados credenciados para tal finalidade (BRASIL, 1973; 2015). Nesse sentido, o Anexo II da Portaria nº4/2017 apresenta a RNLVISA, composta pelos laboratórios oficiais (Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde – INCQS, Laboratórios Centrais de Saúde Pública – LACEN e Laboratórios Municipais formalmente constituídos) (BRASIL, 2017b).

Deve ser destacado que os critérios de credenciamento e requisitos para o funcionamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos e

serviços sujeitos ao regime de vigilância sanitária encontra-se em fase final de elaboração (ANVISA, 2019).

Os laboratórios oficiais têm sua atuação bem definida na legislação e proporcionam um apoio à atividade reguladora, atuando em conjunto com os serviços de inspeção. Além disso, a análise laboratorial fortalece as ferramentas regulatórias administrativas, produzindo embasamento jurídico adequado para, se necessário, fazer cumprir a lei em uma ação sanitária (WHO, 2010).

Conforme o perfil analítico da RNLVISA, o Brasil possui de 27 laboratórios de gestão estadual – 27 LACEN, sendo 26 nos Estados e 01 no Distrito Federal – e 01 de gestão federal, o INCQS. Desses, 23 possuem capacidade analítica para a execução de análises de medicamentos em diferentes graus de complexidade e já participaram de algum tipo de programa de monitoramento da qualidade de medicamento. Contudo, somente em 8 Estados estão implantados programas locais relacionados à verificação da qualidade destes produtos (BRASIL, 2012; ANVISA, 2016e; TCU, 2016). O Quadro 1 sintetiza as informações descritas.

QUADRO 1: Descrição dos laboratórios pertencentes à RNLVISA de gestão estadual e federal.

Sigla/Estado	Laboratório	CA	PPM	PE
INCQS/Federal	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde	S	S	n.a.
LACEN/AC	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Acre	S	S	N
LACEN/AL	Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Aristeu Lopes	N	N	N
LACEN/AP	Laboratório Central de Saúde Pública Prof. Reinaldo Damasceno	S	S	N
LACEN/AM	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Amazonas	S	S	N
LACEN/BA	Laboratório Central de Saúde Pública Prof. Gonçalo Moniz	S	S	N
LACEN/CE	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará	S	S	N
LACEN/DF	Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal	S	S	N
LACEN/ES	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Espírito Santo	S	S	S
LACEN/GO	Laboratório de Saúde Pública Dr. Cysneiros	S	S	S
LACEN/MA	Laboratório Central de Saúde Pública Instituto Oswaldo Cruz	S	S	N
LACEN/MT	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Mato Grosso	S	S	N

Continua

Sigla/Estado	Laboratório	Conclusão		
		CA	PPM	PE
LACEN/MS	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Mato Grosso do Sul	N	N	N
LACEN/MG	Instituto Octávio Magalhães – Fundação Ezequiel Dias (FUNED)	S	S	S
LACEN/PA	Laboratório Central do Estado do Pará	S	S	N
LACEN/PB	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba	N	N	N
LACEN/PR	Laboratório Central do Estado do Paraná	S	S	S
LACEN/PE	Laboratório Central do Estado de Pernambuco	S	S	S
LACEN/PI	Laboratório Central do Estado do Piauí	N	N	N
LACEN/RJ	Laboratório Central do Estado do Rio de Janeiro	S	S	N
LACEN/RN	Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Norte	S	S	S
LACEN/RS	Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul	S	S	N
LACEN/RO	Laboratório Central do Estado de Rondônia	S	S	N
LACEN/RR	Laboratório Central do Estado de Roraima	S	S	N
LACEN/SC	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Santa Catarina	S	S	S
LACEN/SP	Laboratório Central de Saúde Pública Instituto Adolfo Lutz (IAL)	S	S	S
LACEN/SE	Fundação de Saúde Parreiras Horta	N	N	N
LACEN/TO	Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Tocantins	S	S	N

Fonte: Relatórios da ANVISA, TCU, e portarias específicas (BRASIL, 2012; ANVISA, 2016e; TCU, 2016). RNLVISA: Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária; CA: Capacidade analítica para execução de análises de medicamentos; PPM: Participação programa de monitoramento da qualidade de medicamentos; PE: Existência de programa estadual de avaliação da qualidade de medicamento; S: Sim; N: Não; n.a.: Não aplicável.

É importante destacar que, conforme art. 488 da Portaria MS nº 6/2017, programas de monitoramento em nível estadual e municipal dispõem da prerrogativa de acompanhar e avaliar produtos de risco de interesse regional selecionados pelos serviços de vigilância sanitárias locais, embora pactuações com o ente federal possam também ser estabelecidas (BRASIL, 2017a).

1.2 PROGRAMAS DE MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

O mercado farmacêutico global movimentou cerca de US \$ 1,2 trilhão em 2018, podendo chegar a US \$ 1,5 trilhão até 2023, crescendo a uma taxa de 3 a 6 % ao ano. O Brasil é um dos principais mercados neste ranking global, ocupando a 7ª colocação em 2018 e, conforme projeções, 5ª colocação até 2023 (IQVIA

INSTITUTE, 2019). Segundo dados do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo (Sindusfarma), em 2018 o setor foi responsável pela venda de mais de 4,17 bilhões de unidades (caixas) e por movimentar mais de R\$ 62,3 bilhões em vendas no Brasil (SINDUSFARMA, 2018).

Apesar desses números, um dos grandes desafios no Brasil tem sido a realização de um monitoramento federal continuado da qualidade dos medicamentos presentes no mercado farmacêutico. Ao longo dos anos têm sido observados diversos formatos e tentativas de estruturação deste tipo de programa. Na década de 60, a Comissão de Biofarmácia do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia elaborou uma série de regulamentos sobre o uso de fármacos, mas que não configuravam um programa de ação. Assim, a partir deste período um conjunto de leis e decretos, muitos dos quais ainda vigentes, regulamentaram produtos, comércio e atividades de empresas sujeitas a vigilância sanitária, bem como estabeleceram infrações e medidas punitivas e preventivas relacionadas ao assunto (LAPORTE et al., 1989).

Com a criação da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, foi tentado, na década de 80, buscar ações mais efetivas de controle por meio de fiscalizações de rotina, em geral, motivadas por denúncias e iniciativas individuais de técnicos do órgão, bem como revisão sistemática dos processos de registro (LAPORTE et al., 1989).

Nos anos 2000, sob a coordenação da então criada ANVISA, surgiu o Programa Z, que teve como propósito revisar os documentos relativos à concessão de registro de medicamentos às empresas farmacêuticas, um processo de “saneamento” do mercado, visando observar a concordância da documentação apresentada *versus* os produtos disponibilizados no mercado nacional. Assim, este programa tinha como etapas metodológicas: a avaliação dos dossiês de registro de medicamentos; reavaliação quando à continuidade desta concessão; e avaliação laboratorial. Contudo, o programa limitou-se a avaliar medicamentos de somente quatro empresas farmacêuticas de grande porte, sendo extinto em 2002 e substituído pelo então criado Programa Nacional de Monitoramento dos Medicamentos Genéricos e de Referência (SILVA, 2003; SAID, 2004; PONTES, 2007).

É importante destacar que o Programa Nacional de Monitoramento dos Medicamentos Genéricos e de Referência foi uma consequência direta da política de

medicamentos genéricos no Brasil, promovida pela Portaria GM/MS nº 3.916/1998, e que fomentou o uso desta categoria de produtos, bem como demandou ações regulares de controle da qualidade desses medicamentos. Em 2004, este programa foi remodelado e denominado de Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos (Proveme) sendo incluído no escopo do programa os medicamentos novos, genéricos e similares (BRASIL, 1998; SILVA, 2003; PONTES, 2007). As ações relacionadas ao Proveme ocorreram entre os anos de 2004 a 2012 e, 2016 a 2018 (ANVISA, 2016a). Nova edição do programa deve ser iniciada somente depois de publicada a normativa que prevê o credenciamento de laboratórios privados para a realização de análises fiscais e de controle, a qual se encontra em consulta pública (ANVISA, 2019)⁴.

Assim, diante da ausência de ações continuadas, é possível inferir a existência de dificuldades na sistematização e efetivação da institucionalização deste tipo de programa. Tal limitação foi também questionada pelo Tribunal de Contas da União (TCU) em auditoria externa dos procedimentos adotados pela ANVISA em relação aos controles pós-registro dos medicamentos, na qual foi identificada a descontinuidade do Proveme entre os anos 2012 e 2016. O relatório desta auditoria citou, ainda, fragilidades nos programas estaduais de avaliação da qualidade dos medicamentos, bem como na estrutura e capacidade operacional dos LACEN (TCU, 2016).

O TCU ainda destacou deficiências nas ações de coordenação exercidas pela ANVISA, no sentido de não haver uma definição estratégica institucional, com recursos financeiros, humanos, tecnológicos e operacionais definidos, para a promoção de ações contínuas e regulares visando o controle analítico da qualidade de medicamentos. Além disso, o relatório apontou para a falta de um regimento que definisse a competência para elaborar, realizar e fomentar programas de monitoramento, em especial, medicamentos (TCU, 2016).

Ainda segundo o relatório, outro fator que dificulta o controle da eficácia do monitoramento da qualidade de medicamentos é a ausência de unificação das notificações e queixas técnicas recebidas no país em uma única base de dados, bem como a sistematização dos dados produzidos pelos programas estaduais de monitoramento de qualidade (TCU, 2016).

⁴ Conforme resposta da Central de Atendimento ao Público da ANVISA: Resposta ao protocolo nº 2019162305 de 23/05/2019.

Entretanto, mesmo com estas limitações, no âmbito do Provedor, pode ser observado que, entre 2001 e 2003, 13 % das especialidades farmacêuticas apreendidas encontravam-se insatisfatórias; entre 2004 a 2006, 19 %; entre 2007 a 2012, 16 %; e entre 2016 e 2017, 14,1 % (SILVA, 2003; SINDUSFARMA, 2016; ANVISA, 2018c).

Em 2017, segundo informou a Central de Atendimento ao Público da ANVISA, foram registradas 7.759 queixas relacionadas exclusivamente a medicamentos⁵ (6.989 relativas à suspeita de desvio da qualidade; 94 de suspeita de produto sem registro; 29 de suspeita de empresa sem autorização de funcionamento; 17 de suspeita de produto falsificado; 630 de suspeita de outras práticas irregulares). No mesmo ano, 133 resoluções foram publicadas, determinando a interdição cautelar de medicamentos (24 publicações); proibição da fabricação, distribuição, comercialização e divulgação (41); suspensão da distribuição, comercialização e uso (47); outras ações (33 publicações). Neste cenário podem ser destacados os desvios relacionados a problemas com o aspecto dos produtos (26 publicações); dissolução (12), doseamento de ativo (08); e problemas relacionados a embalagem dos produtos (08 publicações) (ANVISA, 2018c). Os diferentes tipos de desvios e irregularidades estão sumarizados na Tabela 1.

1.3 PROCESSO ANALÍTICO DE AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

Conforme destacou a OMS, os países devem adotar providências para garantir a qualidade dos medicamentos disponibilizados no seu mercado. Para cumprir tais objetivos faz-se necessário, entre outros, a observação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), dos requisitos de qualidade e, conseqüentemente, a apuração das infrações mediante análises laboratoriais, quando necessário (BRASIL, 1976; WHO, 2003).

Além de ser um mecanismo de monitoramento, a análise laboratorial é também uma forte ferramenta para subsídio de qualquer regulamento administrativo em uma ação judicial subsequente (WHO, 2010). Neste contexto, a normativa brasileira cita que o processo analítico de avaliação da conformidade pode ocorrer

⁵ Conforme resposta da Central de Atendimento ao Público da ANVISA: Resposta ao protocolo nº 2018184061 de 22/05/2018.

mediante análise fiscal, análise de controle e análise prévia. Embora o Decreto nº 79.094/1977, já revogado, descrevesse os conceitos destes diferentes tipos de análise, a normativa que o sucedeu, o Decreto nº 8.077/2013, não incorporou tais definições de modo que o entendimento sobre este assunto tornou-se disperso em diferentes regulamentos (BRASIL, 1977b; 2013b). Diante desta lacuna, a ANVISA tem buscado resgatar estas definições por meio de normativa ainda em construção (ANVISA, 2019).

TABELA 1: Síntese dos desvios de qualidade identificados no ano de 2017 e as consequentes publicações decorrentes das ações sanitárias adotadas.

Desvios, infrações ou parâmetro analítico fora de especificação	Ação sanitária				Ocorrências por tipo de desvio
	Interdição cautelar	Proibição FDCD	Suspensão DCU	Outras	
Problemas no adaptador	-	-	1	-	1
Aspecto	6	-	20	-	26
Avaliação microbiológica	4	-	2	-	6
Desintegração	-	-	1	-	1
Dissolução	7	-	5	-	12
Doseamento	5	-	4	-	9
Gotejamento	1	-	-	-	1
Grau alcoólico	2	-	-	-	2
Impurezas	-	-	1	-	1
Determinação de peso	-	-	1	-	1
Observação clínica	1	-	-	-	1
pH	1	-	-	-	1
Pirogênio	-	-	1	-	1
Potência	-	-	-	1	1
Rotulagem ou embalagem	2	-	6	1	9
Determinação de volume	-	-	1	-	1
Produto sem registro ou empresa sem autorização	-	39	-	4	43
Outros	2	2	7	17	28
Total de publicações*	24	41	47	21	

*Levantamento realizado em 21/05/2018 no site ANVISA considerando o período de 01/01/2015 a 31/12/2017 (ANVISA, 201--c); **deve ser destacado que é comum a existência mais de um desvio, infração ou parâmetro analítico fora de especificação em um único produto. Em razão disso, o número total de publicações não é proporcional ao número de desvios identificados. FDCD: Fabricação, distribuição, comércio e divulgação; DCU - Distribuição, comércio e uso.

Utilizando da ideia conceitual na norma revogada, e observando as normas vigentes, é possível, ainda, fazer inferências sobre esses diferentes ritos analíticos (BRASIL, 1977b; 2013b). Neste sentido, análise fiscal é aquela efetuada em caráter de rotina sobre diferentes produtos como fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, para comprovar a sua conformidade, quanto às condições de concessão de registro, e para apuração de infração ou verificação da ocorrência de desvio quanto a qualidade, segurança e eficácia. É um tipo de análise também aplicável a alimentos. Prioritariamente, este tipo de avaliação é executado com amostras coletadas em triplicata. Contudo, determinadas situações ou circunstâncias especiais da amostra impossibilitam tal coleta, exigindo a utilização de amostra única, por exemplo, amostras de produtos perecíveis (BRASIL, 1969; 1973; 1977b; a; 2013b).

Outra modalidade é a análise de controle. Embora não seja muito utilizada no Brasil, com exceção feita a produtos importados, ela compartilha do mesmo pressuposto conceitual da análise fiscal e, em síntese, tem o objetivo de comprovar a conformidade do produto com o respectivo padrão de identidade e qualidade aprovado pela AR nacional. Contudo, ressalvado o caso de alimentos, a legislação não descreve como devem ser realizadas as coletas e os ritos processuais relacionados a este tipo de amostra, sendo, portanto, passível de diferentes interpretações e questionamentos jurídicos (BRASIL, 1969; 1977b; a; 2013b)

A análise prévia também é outro tipo de avaliação pouco utilizada. É uma análise efetuada em determinados produtos sob o regime de vigilância sanitária, a fim de ser verificado se os mesmos podem ser objeto de solicitação de registro. Atualmente esta exigência é explícita apenas para alimentos (BRASIL, 1969; 1977b). Para medicamentos, os testes de equivalência farmacêutica também podem ser considerados uma avaliação da qualidade que precede a concessão de registro, embora não sejam apresentados na normativa como uma análise prévia (ANVISA, 2018a).

Apesar da existência de diferentes modalidades, apenas a análise fiscal é abordada neste trabalho. Assim, além da análise fiscal englobar todo o processo analítico de avaliação da conformidade do medicamento, portanto, apreensão de amostras e execução da avaliação laboratorial destes produtos, também implica na consequente abertura de processo administrativo, apresentação de contrarrazões pelos entes envolvidos e, aplicações das respectivas penalidades legalmente

previstas, se necessário. As principais normativas que tratam do assunto são as Leis nº 5.991/1973, por meio dos artigos 47 a 51; e nº 6.437/1977 por meio dos artigos nº 10, 23, 27 e 30. Essa é também a normativa que define as infrações à legislação sanitária e estabelece as respectivas sanções (BRASIL, 1973; 1977a).

Por possuir um sistema sanitário descentralizado, este processo analítico rotineiro de avaliação da conformidade é realizado tanto pelos órgãos de vigilância sanitária Estaduais, do Distrito Federal e Municipais, conforme sua área de jurisdição, como pela ANVISA (BRASIL, 1973; 2013b).

Assim, conforme os art. 47 a 51 da Lei nº 5.991/1973, art. 23 e 27 da Lei nº 6.437/1977 e art. 13 do Decreto nº 8.077 de 14/08/2013, quando necessária a apuração de desvios de qualidade mediante avaliação analítica, amostras devem ser apreendidas e dividida em 03 (três) partes: prova, contraprova e testemunha. Fica sob a guarda e em poder do laboratório de vigilância sanitária as 1º e 3º partes (prova e testemunha) e em poder do suposto infrator a 2º parte, ou amostra de contraprova. Entende-se como amostra a porção, conjunto de unidades ou embalagem individual de produto referente a um mesmo lote (BRASIL, 1973; 1977a; 2013b).

Em se observando laudo de análise condenatório em razão de resultado fora de especificação após a análise laboratorial da primeira parte da amostra (prova), a legislação prevê o direito do suposto infrator em solicitar revisão da decisão e requerer análise da segunda parte da amostra, a contraprova (§4º art. 27 da Lei nº 6.437/1977) (BRASIL, 1973; 1977a).

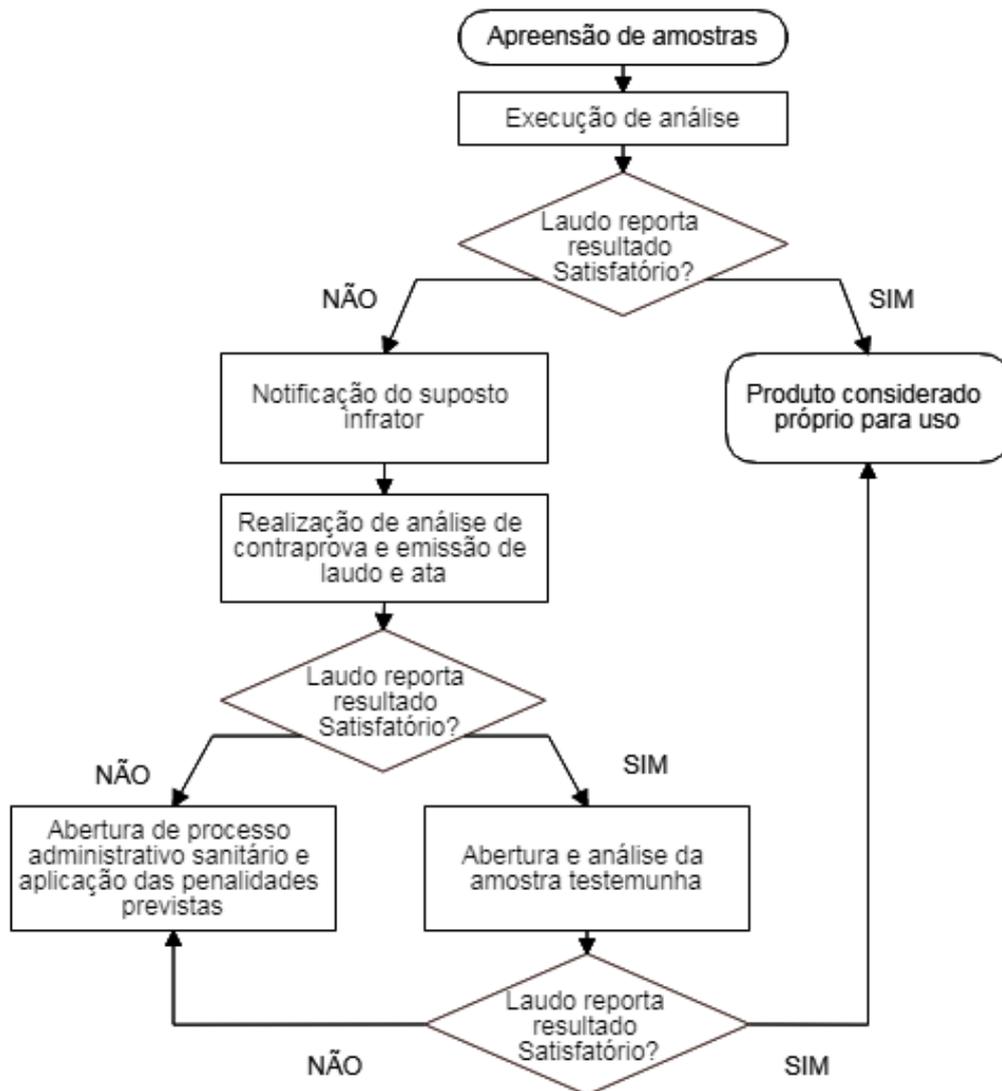
O resultado é então considerado definitivo quando o suposto infrator não exercer seu direito de revisão ou quando permanecer o resultado fora de especificação após realização de análise de contraprova (BRASIL, 1973; 1977a).

Contudo, em caso de discordância entre os resultados das análises de prova e contraprova, a Lei nº 6.437/1977 cita o prazo de dez dias para solicitação de exame pericial da terceira parte da amostra (testemunha), sendo este resultado então considerado definitivo.

Assim, inexistindo comprovação da não conformidade da amostra, portanto, infração sanitária, o produto é considerado próprio para o consumo, sendo determinando o arquivamento do processo (BRASIL, 1973; 1977a). Entretanto, havendo decisão condenatória, é instaurado processo para a aplicação das penalidades previstas, para os quais poderá o infrator ainda recorrer, conforme

prevê a legislação. A Figura 1 resume os procedimentos descritos (BRASIL, 1973; 1977a).

FIGURA 1: Ilustração do procedimento geral da análise fiscal de medicamentos, destacando as etapas de coleta de amostras, análise laboratorial e aplicação de penalidades, quando necessário.



Fonte: Conforme informações da Lei 5.991/1973 e Lei nº 6.437/1977 (BRASIL, 1973; 1977a).

1.4 ESPECIFICAÇÕES DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS

Garantir que um medicamento apresente suas três principais características, quais sejam, qualidade, segurança e eficácia, permeia aspectos relacionados ao desenvolvimento do produto, ao cumprimento dos regulamentos técnicos de registro,

o cumprimento das BPF, distribuição e comercialização e o monitoramento destes quando já no mercado. Portanto, atividades regulamentadas e controladas normalmente por agências reguladoras. A ausência ou deficiência de qualquer destas três características citadas pode influenciar o resultado positivo ou não de uma terapia medicamentosa (BRASIL, 1976; WHO, 2003; CONCEIÇÃO et al., 2014; PIANETTI e CÉSAR, 2016).

Tais características de qualidade são também compartilhadas na legislação nacional, que determina que todo medicamento a ser registrado e comercializado no Brasil deve comprovar sua eficácia, segurança e qualidade e está sujeito aos procedimentos de controle, fiscalização e monitoramento, inclusive os produtos dispensados de registro (BRASIL, 1976).

Diante disto, os serviços de inspeção e monitoramento, aliados à atividade analítica executada por laboratórios juridicamente estabelecidos, são essenciais na observação dos parâmetros de qualidade destes produtos (WHO, 2010). Contudo, quais são as especificações da qualidade de um medicamento?

Para melhor entendimento do assunto, é preciso compreender o sentido de “especificação” ou “padrão” que, em um contexto geral, é um guia para o comportamento e o julgamento deste comportamento (ABBOTT e SNIDAL, 2001). No âmbito desse trabalho, estes termos podem ser utilizados para se referir a qualquer guia normativo que regula uma conduta, ou ainda, regras de qualidade no contexto regulatório específico (MORAIS, 2001).

Embora muitos padrões possuam caráter voluntário, são estabelecidos com base em conhecimento técnico ou científico, portanto, não se apresentam como uma questão de escolha, mas como necessidade inevitável para alcançar o objetivo determinado. Nesse sentido, a padronização por si só não gera um comprometimento legal, sendo necessária a existência de ferramentas jurídicas que a ampare (KERWER e ARTS, 2007).

Assim, no contexto regulatório de medicamentos, estas especificações da qualidade são fundamentadas nas farmacopeias e reguladas por normativas relacionadas à introdução do medicamento no mercado, o que contempla os aspectos do desenvolvimento do produto (ANVISA, 201--a; FDA, 1987; CALAM, 1995; UNIÃO EUROPEIA, 2001; PORTUGAL, 2006; ANVISA, 2013; WHO, 2015).

É importante citar que a publicação do *Guidance on Q6A Specifications*, pela Conferência Internacional de Harmonização dos Medicamentos de Uso Humano

(ICH), em dezembro de 2000, buscou estabelecer padrões comuns para o desenvolvimento de procedimentos de análise de medicamentos a serem executados pelos fabricantes nos Estados Unidos, Europa e Japão, sendo então considerado um ponto de partida para a construção dessas especificações (ICH, 1999; WECHSLER, 2002).

Partindo deste princípio, as especificações da qualidade são mais do que simplesmente os critérios de aceitação ou limites de tolerância. Segundo o documento Q6A do ICH, uma especificação é uma lista de testes ou ensaios, vinculados aos seus respectivos procedimentos analíticos e critérios de aceitação apropriados. Assim, estar em conformidade com a especificação, significa que o produto ou substância, quando testado com estes procedimentos, atenderão aos critérios de aceitação estabelecidos (ICH, 1999). Tal definição é corroborada pela OMS que cita que esse conjunto de testes confirmará a identidade e pureza do produto, a concentração de princípio ativo e, quando necessário, suas características de performance ou desempenho (WHO, 2013).

Contudo, estabelecer as especificações da qualidade para substâncias e medicamentos é um processo complexo e envolve diferentes fatores, como a forma farmacêutica, os aspectos clínicos do produto, conseqüentemente sua segurança e eficácia; o processo de fabricação, incluindo a dimensão de produção e processo tecnológico empregado, seus controles e sua respectiva variabilidade, a frequência de testagem, e observância quanto ao cumprimento das BPF; os dados históricos das análises de lotes e os procedimentos analíticos adotados; o atendimento às expectativas regulatórias ou padrões oficiais, que variam conforme o mercado onde o produto será comercializado; e o comportamento do produto durante sua vida útil (DONG et al., 2015; BURDICK et al., 2017). Especificamente quanto ao planejamento estatístico, os cálculos, como médias das amostras e seus respectivos desvios padrão, intervalos de tolerância estabelecidos com base nos nível de confiança, limites de confiança de percentis, dados de estabilidade, modelos estatísticos multivariados, entre outros, são fundamentais no estabelecimento destas especificações e, conseqüentemente, seus limites de tolerância (DONG et al., 2015).

O ideal, na construção destas especificações, seria focar unicamente na observação dos requisitos clínicos. Contudo, uma vez que são utilizados dados relacionados a um limitado número de lotes de desenvolvimento, nem sempre isto é possível, e há considerável dano potencial neste tipo de extrapolação. Da mesma

forma, fundamentar os parâmetros da qualidade unicamente no processo de produção é um equívoco, uma vez que isto desestimula o fabricante a investir na melhoria do processo para reduzir a sua variabilidade (BURDICK et al., 2017).

Assim, sendo as especificações para o medicamento adequadamente definidas e seguidas, será possível garantir que o produto também cumprirá com os padrões compendiais (BURDICK et al., 2017; USP, 2018). Neste contexto, é lógico supor a necessidade do detentor do registro do medicamento definir, além das especificações necessárias ao produto, seus próprios limites internos de liberação de lote, sendo estes, geralmente, mais rígidos e restritivos que o padrão farmacopeico. Conseqüentemente, isto fornece uma garantia adicional de que o produto permanecerá dentro dos critérios de aceitação estabelecidos, bem como possibilita que este atenda o padrão oficial sempre que for testado durante seu prazo de validade (WECHSLER, 2002; BURDICK et al., 2017; USP, 2018).

Com o tempo e a produção de maior número de lotes e acumulação de dados, essas especificações e, conseqüentemente, os intervalos de tolerância devem ser revisados e poderão ser alterados, seja durante os estudos de estabilidade ou mesmo com o produto no mercado (DONG et al., 2015). Assim, deve sempre existir justificativa para especificações da qualidade e respectivos limites de tolerância, independente da existência ou não de uma expectativa regulatória estabelecida em compêndios oficiais (ICH, 1999).

A propósito, as especificações farmacopeicas são uma declaração pública da qualidade apropriada de um insumo ativo, excipiente e para os produtos farmacêuticos acabados, sendo que esta qualidade deve ser mantida durante toda validade do produto (CALAM, 1995). Contudo, considerando as variáveis citadas no desenvolvimento das especificações da qualidades de medicamentos, é de se esperar que os padrões oficiais sejam mais amplos, uma vez que se baseiam - superficialmente falando - em revisões de literatura e nos dados apresentados pelas empresas nos dossiês de registro do medicamento (ANVISA, 201--a; FDA, 1987; UNIÃO EUROPEIA, 2001; PORTUGAL, 2006; ANVISA, 2013; WHO, 2015). Parâmetros oficiais mais amplos permitem ao fabricante maiores variações lote a lote, implicando na necessidade de testes adicionais para a garantia da qualidade. Especificações muito restritas, por outro lado, dificultam o desenvolvimento dos produtos, uma vez que podem resultar em muitos resultados fora de especificação o

que, conseqüentemente, pode impactar no atraso da introdução do produto no mercado (WECHSLER, 2002; STRACHAN, 2017).

É importante ainda citar que especificações farmacopeicas da qualidade não levam em consideração planos estatísticos de amostragem. Neste sentido, o padrão farmacopeico se aplica apenas às amostras a serem analisadas (BURDICK et al., 2017; USP, 2018). Contudo, a não conformidade em relação às especificações oficiais indica a necessidade de uma observação mais aprofundada sobre o produto e das condições da concessão de seu registro (WHO, 2016; 2018c).

Portanto, em âmbito regulatório, é importante haver clara distinção entre as diferentes origens das especificações da qualidade, quais sejam: as oficiais ou originárias geralmente das farmacopeias; as aprovadas ou especificações desenvolvidas pelas empresas e anuídas pelas AR para fins de concessão de registro do medicamento (*regulatory specifications*); e as especificações de liberação ou aquelas definidas internamente pelos fabricantes para liberação de seus lotes (*in-house product release specifications*) (WECHSLER, 2002).

2 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo geral avaliar o impacto da utilização de diferentes especificações da qualidade – especificações oficiais e aprovadas – no processo analítico de avaliação da conformidade dos medicamentos.

De modo a se alcançar tal propósito, foram definidos os objetivos específicos:

- Estudar o processo analítico utilizado por AR de outros países na avaliação da conformidade de medicamentos em comparação com o modelo brasileiro.
- Avaliar qualitativa e quantitativamente, o potencial impacto das diferentes especificações da qualidade, mais especificamente os métodos analíticos e respectivos limites de tolerância, nos resultados das análises de dissolução e doseamento nas amostras de medicamentos coletados no âmbito do Proveme.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 ESTUDO DO PROCESSO ANALÍTICO DE AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DE MEDICAMENTOS

Para o primeiro objetivo específico, o estudo do processo analítico utilizado por AR de diferentes Países na avaliação da conformidade de medicamentos, foi realizada uma pesquisa bibliográfica narrativa (ROTHER, 2007) abordando os procedimentos adotados na ANVISA no Brasil; na AR nacional dos Estados Unidos da América, a *Food and Drug Administration* (FDA)⁶; na AR regional na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA)⁷; na AR nacional da Colômbia, o *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos* (INVIMA)⁸; na AR nacional de Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED)⁹; e, as recomendações da OMS¹⁰ sobre o assunto.

Foram observadas bases de dados para pesquisa das normativas brasileiras relacionadas aos assuntos regulatórios. Dentre estas bases podem ser citadas: o portal do Planalto¹¹; BrasilSUS¹²; e, Saúde Legis¹³. Foi ainda considerada as informações disponíveis no portal da ANVISA¹⁴.

Para as demais AR foram considerados as normativas, guias e orientações disponíveis nos respectivos portais eletrônicos das instituições citadas, bem como informações via canais de atendimento de cada entidade reguladora.

Quando necessário, a busca por sinónimas para os princípios ativos foi realizada nos bancos de dados on-line DrugBank¹⁵ e PubChem¹⁶.

⁶ <https://www.fda.gov/>

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en>

⁸ <https://www.invima.gov.co/>

⁹ <http://www.infarmed.pt/>

¹⁰ <https://www.who.int/>

¹¹ <http://www4.planalto.gov.br/legislacao/>

¹² <https://brasilsus.com.br/>

¹³ http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM

¹⁴ <http://portal.anvisa.gov.br/>

¹⁵ <https://www.drugbank.ca>

¹⁶ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

3.2 AVALIAÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DO POTENCIAL IMPACTO DAS DIFERENTES ESPECIFICAÇÕES DA QUALIDADE NO PROCESSO ANALÍTICO DE AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DE MEDICAMENTOS

Para o segundo objetivo específico, qual seja a avaliação qualitativa do potencial impacto das diferentes especificações da qualidade no processo analítico de avaliação da conformidade dos medicamentos, foram comparados aspectos relacionados aos métodos analíticos e limites de tolerância referentes aos ensaios de dissolução e doseamento nas amostras de medicamentos coletados no âmbito do Provedor. Para isto, esta avaliação foi apoiada sobre os laudos de análise oficiais recolhidos na base de dados do Provedor, os quais foram categorizados em produtos, conforme descrito abaixo.

Para esta avaliação foram consideradas as especificações da qualidade, mais precisamente, os métodos analíticos e respectivos limites de tolerância, oriundas das monografias das especialidades farmacêuticas, quando existente, nas seguintes farmacopeias: Farmacopeia Argentina (Ph. Arg.) (ANMAT, 2013); Farmacopeia Brasileira (Ph. Braz.) (ANVISA, 2010c); Farmacopeia Britânica (Ph. Brit.) (MHRA, 2019); Farmacopeia Portuguesa (Ph. Por.) (INFARMED, 2008); Farmacopeia Americana (Ph. US) (USP, 2018); e Farmacopeia Internacional (Ph. Int.) (WHO, 2018b) ¹⁷.

Foram consideradas ainda as especificações da qualidade provenientes das empresas responsáveis pelos produtos para os casos onde esta informação, após solicitação, tenha sido disponibilizada (Apêndices A e B). A solicitação destes dados foi realizada junto ao serviço de atendimento ao consumidor das empresas em 01/2018 com prazo para envio até 20/04/2018. Tal solicitação foi posteriormente reiterada em 07/2018. Destaca-se que, como algumas empresas fazem parte de um mesmo grupo econômico, alguns formulários contemplaram produtos relacionados à mais de uma empresa. Assim, foi encaminhado um total de 46 formulários de solicitação.

Foram considerados como critérios de inclusão de laudos:

¹⁷ Embora as siglas oficiais para as Farmacopeias Argentina, Brasileira, Britânica, Portuguesa, Americana, sejam respectivamente FA, FB, BP, FP e USP, optou-se pela utilização das abreviaturas descritas no texto. A similaridade entre siglas oficiais prejudicou o entendimento do texto e das ilustrações gráficas quando de sua utilização.

- Laudos de análise de medicamentos recebidos na ANVISA no período de 15/09/2016 a 12/06/2017;
- Laudos relacionados à análise de medicamentos nas formas farmacêuticas: cápsula gelatinosa dura; cápsula gelatinosa mole; comprimido; comprimido revestido; pó para suspensão injetável; pó para suspensão oral; solução injetável; solução oral; e, suspensão oral;

Foram considerados como critérios de exclusão de laudos:

- Laudos não finalizados, ou seja, laudos oriundos de testes de sistema ou análise, laudos devolvidos para correção, laudos com pendências analíticas ou jurídicas, entre outras pendências;
- Laudos de amostra de contraprova ou testemunha. Destaca-se que para esta situação específica, os resultados analíticos de contraprova ou testemunha foram utilizados em substituição aos resultados da prova.
- Laudos com ausência de resultados analíticos para o teste de doseamento, pela não avaliação do parâmetro, por exemplo;
- Laudos relacionados a amostras de comprimidos e cápsulas com ausência de resultados analíticos para o teste de dissolução, seja pela não avaliação do parâmetro ou não exigência desta avaliação;
- Laudos com ausência de valores pontuais para o teste de dissolução, quando aplicável ao produto;
- Resultados de análise de doseamento de substâncias que não fossem o principal ativo do medicamento (ex. amoxicilina e clavulanato, bupivacaína e glicose, considerou-se apenas amoxicilina e bupivacaína, respectivamente).

Neste sentido, foi solicitada, e autorizada, a utilização dos dados necessários do Proveniente para o desenvolvimento do projeto, considerando o lapso temporal descrito – Apêndice F. Portanto, além das normas da Universidade de Brasília, foram observadas as condicionantes previstas nas normas internas da ANVISA [Resolução – RE nº 3/CEANVISA de 02/10/2009 (ANVISA, 2009b) e Resolução – RE nº 4/CEANVISA de 02/10/2009 - Boletim de Serviço nº 47 de 05/10/2009 (ANVISA, 2009a)], ou seja, não divulgação dos documentos bem como informações que resultem na possibilidade de identificação das empresas ou produtos em estudo.

3.3 AVALIAÇÃO DOS DADOS

3.3.1 CATEGORIZAÇÃO DOS PRODUTOS

Os 240 laudos de análise avaliados foram classificados e agrupados por Produtos (P). Assim, amostras contendo diferentes concentrações de um mesmo ativo, quando relacionadas à mesma forma farmacêutica, foram consideradas em um mesmo conjunto de dados. Tal classificação foi necessária visto que as farmacopeias disponibilizam monografias por produto não havendo, de modo geral, distinção quanto à sua concentração.

Da mesma forma, as formas farmacêuticas “suspensão oral” e “pó para suspensão oral” foram agrupadas, visto que, considerando o modo de uso, os referidos produtos ao final resultam em suspensão para uso oral.

Este mesmo raciocínio foi adotado quando determinado ativo estava associado às formas farmacêuticas “comprimidos” e “comprimidos revestidos”, quando o revestimento não interferia na liberação do fármaco. Assim, foram considerados como igual forma farmacêutica, conforme prevê a Resolução RE nº 119/2004 (ANVISA, 2005).

Essa categorização resultou em 45 diferentes produtos (P), P01 a P45, distribuídos entre 49 diferentes detentores de registro ou empresas (C), referenciadas neste trabalho como C01 a C049. A Tabela 2 apresenta a categorização e agrupamento dos produtos avaliados na pesquisa, o respectivo número de amostras e informação de solubilidade.

TABELA 2: Categorização e agrupamento dos produtos (P) avaliados na pesquisa.

Cód.	Princípio Ativo	Forma Farmacêutica	Dosagem	BDDCS	N
P01	Aciclovir	COM	200 mg	4	10
P02	Ácido Acetilsalicílico	COM	100 mg	1	2
P03	Albendazol	COM	400 mg	2	2
P04	Amoxicilina	CAP DURA	500 mg	3*	11
P05	Amoxicilina	PO SUS OR ou SUS OR	50 mg/mL	3*	4
P06	Ampicilina	CAP DURA	500 mg	3	2
P07	Ampicilina	COM	500 mg	3*	3
P08	Atenolol	COM	25, 50 e 100 mg	3	7
P09	Bromazepam	COM	3 e 6 mg	1	10

Continua

Conclusão

Cód.	Princípio Ativo	Forma Farmacêutica	Dosagem	BDDCS	N
P10	Bromoprida	COM	10 mg	Ausente	2
P11	Bromoprida	SOL OR	4 mg/mL	Ausente	6
P12	Cefalexina	COM REV	500 mg	3*	2
P13	Cefalexina	PO SUS OR ou SUS OR	50 mg/mL	3*	4
P14	Ceftriaxona	PO SUS INJ	1 g	3	2
P15	Ceftriaxona+Lidocaína	PO SUS INJ	500 mg	3	1
P16	Cetoconazol	COM	200 mg	2	4
P17	Cimetidina	COM e COM REV	200 e 400 mg	3	7
P18	Clonazepam	COM e COM REV	2 mg	1	3
P19	Clonazepam	SOL OR	2,5 mg/mL	1*	5
P20	Cloridrato de Amitriptilina	COM e COM REV	10, 25 e 75 mg	1	8
P21	Cloridrato de Bupivacaína + Glicose	SOL INJ	5 mg/mL	1	1
P22	Cloridrato de Lidocaína	SOL INJ	50 mg/mL	1	1
P23	Cloridrato de Metoclopramida	COM	10 mg	3	6
P24	Cloridrato de Prometazina	COM REV	25 mg	1	3
P25	Cloridrato de Propranolol	COM	40 mg	1	6
P26	Diazepam	COM	5 mg	1	1
P27	Diazepam	SOL INJ	5 mg/mL	1*	4
P28	Fenobarbital	COM	50 e 100 mg	1	4
P29	Flurazepam	COM REV	30 mg	1*	1
P30	Furosemida	COM	40 mg	4	7
P31	Furosemida	SOL INJ	10 mg/mL	4*	4
P32	Haloperidol	SOL OR	2 mg/mL	2*	5
P33	Hidroclorotiazida	COM	25 mg	3	9
P34	Ibuprofeno	COM e COM REV	200, 300, 400 e 600 mg	2*	9
P35	Lamivudina	COM REV	150 mg	3	7
P36	Maleato de Enalapril	COM	5 e 10 mg	1	2
P37	Mebendazol	SUS OR	20 mg/mL	2*	1
P38	Metildopa	COM	250 mg	3	3
P39	Nimesulida	COM	100 mg	2	15
P40	Nimesulida	SUS OR	50 mg/mL	2*	7
P41	Norfloxacino	COM REV	400 mg	4	2
P42	Paracetamol	COM	500 e 750 mg	1	9
P43	Paracetamol	SOL OR	200 mg/mL	1*	11
P44	Piroxicam	CAP DURA	20 mg	2	19
P45	Prednisona	COM	5 e 20 mg	2	8
Total					240

*: o produto diverge da lista BDDCS quanto à forma farmacêutica; N: Número de laudos de análise; Cód.: Código; COM: Comprimido; COM REV: comprimido revestido; CAP DURA: Cápsula gelatinosa dura; SOL INJ: Solução injetável; PO SUS INJ: Pó para suspensão injetável; PO SUS OR: Pó para suspensão oral; SOL OR: Solução Oral; SUS OR: Suspensão oral.

Quando a menção sobre permeabilidade e solubilidade dos produtos era necessária, foi considerado o sistema de classificação biofarmacêutica de disposição de fármacos (do inglês, *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System – BDDCS*), onde: os compostos da Classe 1 apresentam alta solubilidade e alta permeabilidade, portanto, absorção pouco influenciada pela atividade de transportadores; Classe 2, alta permeabilidade e baixa solubilidade, portanto, dificuldade para alcançar níveis saturados e sítios de transportadores; Classe 3, baixa permeabilidade e alta solubilidade, portanto, facilidade de saturação mas dificuldade de transporte; Classe 4 baixa permeabilidade e baixa solubilidade, portanto, dificuldade tanto de saturação como de transporte (BENET et al., 2011).

A Tabela 13 do material complementar apresenta a descrição de dados dos laudos avaliados neste estudo.

3.3.2 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Os dados foram avaliados com o suporte do Microsoft Excel® 2010 e do software estatístico R (3.5.0). Assim, para comparar os valores de doseamento e dissolução frente ao intercepto, foram construídos intervalos de confiança (IC) de 95 %. Devido à pequena quantidade de amostra por empresa e produto, foi utilizado modelo de efeitos mistos com efeito aleatório no intercepto (PINHEIRO e BATES, 2000).

Deve ser destacado que para o ensaio de doseamento, o valor do intercepto correspondeu ao valor rotulado dos produtos (100 %). Para o teste de dissolução foi adotado o valor 100 % para o intercepto para fins didáticos, visto que este valor é variável intra- e interprodutos.

3.3.3 RESSALVAS E OBSERVAÇÕES

Nesse trabalho foram discutidos apenas medicamentos alopáticos, de origem sintética ou natural, legitimamente introduzidos no mercado e, o processo analítico continuado de avaliação da conformidade. Portanto, não foram abordados medicamentos biológicos, medicamentos falsificados, não licenciados e, situações emergenciais e de investigação.

Outro ponto de destaque refere-se à nomenclatura das categorias dos medicamentos quando do seu registro. Na maioria dos países, os medicamentos são classificados em dois grandes grupos: medicamento novo ou de marca; e, medicamento genérico. Contudo, no Brasil, em razão de seu histórico regulatório, é possível identificar o medicamento novo, também chamado de inovador, e o grupo de medicamentos vulgarmente chamados de “cópias”, onde se enquadram os medicamentos genéricos e similares (PAUMGARTTEN e OLIVEIRA, 2017; ANVISA, 2018a).

Relembrando que, como regra geral, medicamentos inovadores são introduzidos no mercado com base em estudos clínicos fases I, II e III. Medicamentos genéricos e similares possuem como base científica os estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica (PAUMGARTTEN e OLIVEIRA, 2017; ANVISA, 2018a).

Diante disto, os artigos científicos estrangeiros citados nessa pesquisa fazem referência apenas a medicamentos genéricos. Contudo, considerando a categorização dos medicamentos no Brasil, as informações destes artigos podem ser também aplicáveis aos medicamentos similares.

Aliás, neste estudo, os produtos não foram segregados por categorias de medicamentos. Portanto, os resultados analíticos em estudo se referem a medicamentos novos, genéricos e similares.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PROCEDIMENTOS ADOTADOS POR DIFERENTES AUTORIDADES REGULATÓRIAS NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

Diferentemente de outros itens disponíveis no mercado, os produtos farmacêuticos possuem uma dicotomia mercadológica bastante evidente. Por um lado, são objetos de interesses comerciais, representando um dos setores que mais movimentam recursos financeiros no mundo e cujo alcance destes produtos ultrapassa os limites territoriais nacionais (LYBECKER, 2006). Apenas entre as indústrias químicas no Brasil, em 2017 o setor farmacêutico foi o segundo que mais lucrou, sendo cerca de US\$ 17 bilhões (ABIQUIFI, 2017). Em contrapartida, os produtos farmacêuticos podem ser considerados bens públicos, uma vez que são ferramentas cruciais destinadas a atingir os objetivos das políticas de saúde. Conseqüentemente, se tornam um dos produtos mais regulados em todos os países (LYBECKER, 2006).

Embora esta atividade regulatória esteja vinculada à necessidade de proteção da população tanto de doenças como de medicamentos perigosos e ineficientes e seja um objetivo comum a todos os países, os regulamentos, os procedimentos e a eficácia regulatória variam de um país para outro. Logicamente, a limitação de recursos econômicos, tecnológicos, de conhecimentos técnicos e pesquisa são desafios na construção de um sistema regulatório eficaz quando se trata de países em desenvolvimento (RATANAWIJITRASIN e WONDEMAGEGNEHU, 2002; WHO, 2003; RÄGO e SANTOSO, 2008).

Neste ponto do trabalho são abordados os procedimentos adotados por diferentes AR no processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos. São ressaltados os aspectos relacionados à utilização das especificações da qualidade, bem como os procedimentos regulatórios que impactam nesta atividade laboratorial. Exemplo disso são os processos de registro do medicamento e atualização das respectivas farmacopeias.

Visando observar diferentes realidades regulatórias, são descritos os regulamentos da ANVISA, da FDA, da EMA, do INVIMA, do INFARMED e as recomendações da OMS sobre o assunto. Embora já tenham sido citados os procedimentos adotados no Brasil, alguns aspectos que necessitam maior detalhamento são também inseridos neste tópico.

Um dos motivos de se observar o cenário português ao invés de outros países da Europa é, além da proximidade cultural e histórica entre o Brasil e Portugal, o fato de nos últimos 30 anos terem ocorrido modificações profundas no cenário farmacêutico daquele país. Guardadas as devidas proporções, as modificações foram similares às ocorridas no Brasil. Tais alterações são reflexos da adesão de Portugal à União Europeia (UE), que resultou em modificações dos instrumentos regulatórios e fortalecimento da *Ph. Port.* (PITA, 2010; DA SILVA, 2017). Além disso, a observação do cenário português implica necessariamente na verificação das normas da UE e, conseqüentemente, da EMA, uma AR de grande impacto regional.

A observação dos procedimentos da FDA é uma escolha lógica, visto que é uma das agências mais antigas do mundo, possui uma das regulamentações mais rigorosas em relação ao desenvolvimento e comercialização de medicamentos e, conseqüentemente, com maior impacto regulatório a nível mundial na atualidade (FDA, 201--b; VAN NORMAN, 2016b).

Com a citação dos procedimentos do INVIMA, a intenção foi integrar, ao estudo, a realidade da atividade de monitoramento pós-mercado de medicamentos em países com realidade similar ao Brasil. Pode ser acrescentado o fato de sua participação deste país no Mercado Comum do Sul (MERCOSUL/MERCOSUR) como Estado Associado, a proximidade socioeconômica com o Brasil e, bem como o fato de ser, assim como o Brasil, uma AR de referência regional na América Latina (ANVISA, 201--b).

4.1.1 ANVISA – BRASIL

4.1.1.1 *Especificações da qualidade dos medicamentos*

O arcabouço jurídico brasileiro relacionado à avaliação da qualidade de medicamentos é disperso em uma série de atos administrativos e espécies legislativas, não raramente com disposições divergentes. Além disso, estes regulamentos não apresentam claramente algumas definições e critérios que impactam diretamente o processo analítico de avaliação da conformidade destes produtos. Dentre as ausências observadas podem ser citadas a definição de “especificação”, a distinção e os critérios de utilização das “especificações aprovadas” e “especificações de liberação” frente às “especificações oficiais”, tal

como observado e entendido por outras autoridades internacionais (FDA, 1987; INFARMED, 2008; ANMAT, 2013; FDA, 2017; WHO, 2018b).

Partindo deste princípio, segundo o art. 62 da Lei 6.360/1976, “considera-se alterado, adulterado ou impróprio para o uso o medicamento, a droga e o insumo farmacêutico” (...) “quando suas condições de pureza, qualidade e autenticidade não satisfizerem **às exigências** da Farmacopeia Brasileira ou de outro Código adotado pelo Ministério da Saúde” (BRASIL, 1976) – grifo nosso. Embora a normativa não apresente maiores detalhes sobre o termo “exigência”, não é difícil pressupor que se trate da conformidade do produto frente aos testes analíticos previstos e os respectivos limites de tolerância estabelecidos na farmacopeia nacional.

Contudo, o art. 75 desse mesmo regulamento autoriza à ANVISA, como autarquia especial vinculada ao Ministério da Saúde, a elaborar normas para garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos bem como a fiscalização da produção. É ainda destacado que as normas a serem elaboradas determinarão as “especificações da qualidade” e os “critérios para a respectiva aceitação” para as matérias-primas, os produtos semielaborados e os medicamentos em sua forma final. Assim, embora o art. 62 cite um parâmetro oficial de qualidade a ser seguido, o art. 75 autoriza a não observação deste padrão, mediante norma específica. Além disso, apresenta como itens distintos as “especificações” e os “critérios de aceitação” (BRASIL, 1976).

Focando na Farmacopeia como padrão de qualidade, utilizando suas atribuições, por meio do art. 2º da Resolução RDC nº 49/2010, é ratificado pela ANVISA o posicionamento estabelecido no art. 62 da Lei 6.360/1976. Assim, “os *insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e **especificações** estabelecidas na Farmacopeia Brasileira*” e, na ausência de monografia específica, pode ser adotada a última edição das farmacopeias Alemã, Ph. US, Ph. Arg., Ph. Brit., Ph. Eur., Francesa, Ph. Int., Japonesa, Mexicana e Ph. Port. (ANVISA, 2009c; 2010a) – grifo nosso.

Em 2011, tal posicionamento foi reiterado pela Coordenação da Farmacopeia Brasileira que ratificou a necessidade do atendimento aos “ensaios e limites” estabelecidos no compêndio nacional bem como citava que, caso a especificação utilizada no registro sanitário de um produto não atendesse ao descrito na Ph. Braz., este deveria se adequar à “especificação oficial” (ANVISA, 2011b).

Apesar disso, a RDC nº 200/2017, que regulamenta os procedimentos de registro do medicamento, não determina categoricamente a necessidade de conformidade dos produtos com as especificações estabelecidas na Ph. Braz. Segundo a normativa (art. 4º, item XVI), os testes de equivalência farmacêutica, necessários à solicitação de registro, podem ou não se utilizar das especificações oficiais. Ainda, conforme o texto da norma, a observação do compêndio nacional frente às diferentes farmacopeias estrangeiras é apenas preferencial. Portanto, não é entendida no sentido absoluto, a existência da hierarquização prevista na Resolução RDC nº 49/2010 (ANVISA, 2010a; 2017b). Outro aspecto a ser observado é que o regulamento não faz menção de adequação das especificações utilizadas na rotina produtiva (art. 24 item VI - a) às oficiais (ANVISA, 2018a). Tal adequação também não é citada quando se trata do desenvolvimento e validação de métodos analíticos (ANVISA, 2017b).

Concentrando apenas na terminologia, a RDC nº 73/2010, que regulamenta as alterações do produto após a concessão do registro, trata das especificações referindo-se a elas como “testes”, “limites de especificações” e “métodos analíticos” (ANVISA, 2016c). Assim, ora a “especificação” é tratada simplesmente como sinônimo de “limite de tolerância”, ora no sentido absoluto de características gerais da qualidade, englobando ensaios, limites e métodos de análise. Em razão desta ausência de harmonia na nomenclatura, não pode ser afirmado, de modo inequívoco, de que se trata o atendimento “às *normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira*”, conforme descrito na Resolução RDC nº 49/2010 (ANVISA, 2010a).

Buscando suprir tal lacuna, em documento orientativo relacionado aos procedimentos de registro do medicamento, a ANVISA cita que “não devem ser suprimidos testes previstos em farmacopeia, nem adotadas especificações menos rigorosas” no controles da qualidade dos medicamento (ANVISA, 2018b). Tal orientação reflete o entendimento da Resolução RDC nº 17/2010, que regulamenta as BPF no Brasil e, provavelmente, é a normativa mais clara relativa a esta problemática. Conforme destaca o art. 212 do referido dispositivo legal, na rotina de controle da qualidade dos medicamentos “*devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme as novas edições da farmacopeia nacional ou outros compêndios oficiais*” (ANVISA, 2010b) – grifo nosso.

É importante ainda destacar que a RDC nº 11/2012 cita a possibilidade dos laboratórios oficiais desenvolverem e validarem métodos a serem aplicados nas

análises dos produtos (ANVISA, 2012). Em outro dispositivo, o parágrafo 7º do art. 27 da Lei 6.437/1977 cita, como parte do rito fiscal, que o laboratório oficial, em concordância com o ente regulado, possui autonomia na escolha do método de análise (BRASIL, 1973; 1977a). Contudo, a utilização de tais dispositivos na rotina analítica não é observada. Além disso, normalmente, a execução de análises por métodos desenvolvidos ou modificados pelo próprio laboratório de controle ocorre na avaliação de produtos sujeitos à vigilância sanitária, que não medicamentos e, principalmente, quando não há procedimento normalizado disponível.

Em 2016 a ANVISA foi aceita como membro regulatório do ICH. Considerando que as deliberações desta entidade influenciam diretamente os textos farmacopeicos em diferentes países, esta adesão pode ser útil para convergência dos conceitos difusos na legislação nacional (ANVISA, 2016b). Aliado a isto, a observação do arcabouço normativo brasileiro implicou na necessidade de elaboração do glossário presente neste trabalho para adequada compreensão do que aqui é exposto. Contudo, ele pode também ser útil para homogeneizar o entendimento dos profissionais de vigilância sanitária e controle de qualidade sobre alguns dos termos adotados na área.

4.1.1.2 Procedimentos de atualização do compêndio nacional

A Ph. Braz. é compêndio oficial no que se refere aos produtos farmacêuticos no País (BRASIL, 1976). O primeiro esboço para o estabelecimento de um compêndio brasileiro é datado de 1917, com a Farmacopeia Paulista. Em 1926 e 1929 foi, respectivamente, preparada e editada a 1ª edição da Ph. Braz. (HELOU, 1986); e em 1999, a responsabilidade sobre o compêndio, incluindo sua revisão e atualização periódica, foi uma das atribuições incorporadas pela então criada ANVISA, de onde partiu a publicação da 5ª edição da Farmacopeia em 2010, ainda vigente (BRASIL, 1999; ANVISA, 2010a; c).

De modo similar a diversas outras farmacopeias pelo mundo, o compêndio brasileiro institucionalmente funciona como comissão e possui comitês técnicos especializados. Além disso, conta com colaboradores voluntários oriundos de diferentes áreas como universidades, laboratórios oficiais, setor regulado, entre outros (ANVISA, 2013).

O processo de elaboração e inclusão de monografias na Ph. Braz. ocorre mediante a adoção ou adaptação de monografias oriundas de outras farmacopeias,

de métodos desenvolvidos e validados pelos fabricantes ou ainda mediante desenvolvimento analítico. Pode ser destacado que a Ph. Braz. não possui laboratório próprio, portanto, o desenvolvimento dos métodos analíticos, trabalhos de pesquisa necessários, ensaios laboratoriais, validação e certificação de produtos são realizados por universidades públicas e privadas credenciadas por meio de projetos de pesquisa. Feito isto, os trabalhos e monografias desenvolvidos são submetidos e avaliados pela Comissão da Farmacopeia Brasileira, submetidos à consulta pública para participação da sociedade - incluindo o setor regulado, e oficializados por meio de resoluções da ANVISA (ANVISA, 201--a; 2013; BRASIL, 2014).

4.1.1.3 Avaliação da qualidade pós-comercialização no âmbito do Provenme

A execução do Provenme observou rito de análise fiscal previsto na Lei 5.991/1973 e na Lei nº 6.437/1977 (BRASIL, 1973; 1977a). A relação dos produtos a serem analisados foi elaborada considerando, por exemplo, a existência de notificação por suspeita de desvio da qualidade, número de unidades vendidas, os medicamentos considerados estratégicos para o SUS e os produtos de programas do MS de fomento à acesso à medicamento como: Farmácia Básica, Farmácia Popular, Aqui tem Farmácia Popular (ANVISA, 2016d). Quanto à etapa analítica, além das análises de doseamento e dissolução, cujos dados foram utilizados no estudo, nesta versão do Provenme, as amostras foram avaliadas quanto à rotulagem, aspecto, variação de massa e volume, identificação de ativo, uniformidade de conteúdo, impurezas, entre outros parâmetros (ANVISA, 2016d).

No período contemplado no estudo, 15/09/2016 a 12/06/2017, foram recebidos, na ANVISA, 263 laudos relativos a análises do Programa, dos quais 240 foram incluídos na pesquisa.

No grupo selecionado, os produtos P44 e P39 tiveram as maiores frequências (7,92 % e 6,25 %, respectivamente) e a empresa C25 foi a que teve maior frequência (10,42 %). O comprimido foi a forma farmacêutica mais utilizada (63,33 %), enquanto a suspensão injetável foi a menos utilizada (1,25 %). Além disso, a classe BDDCS 1 (30,60 %) foi a que teve maior amostragem. A Tabela 3 sintetiza quantitativamente os laudos recebidos no período estabelecido, avaliados, incluídos e excluídos, conforme a forma farmacêutica dos medicamentos.

TABELA 3: Laudos recebidos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Laudos Recebidos		Aplicação dos critérios de inclusão e exclusão					LV	%*
Forma farmacêutica	N	LCT	LNF	LAT	LAD	LAP		
Cápsula gelatinosa dura	34	0	1	0	1	0	32	13,33
Cápsula gelatinosa mole	1	0	0	1	0	0	0	-
Comprimido	137	2	2	2	3	4	124	63,33
Comprimido revestido	31	0	1	2	0	0	28	
Pó para suspensão injetável	3	0	0	0	0	0	3	1,25
Pó para suspensão oral	5	0	0	0	0	0	5	6,67
Suspensão Oral	13	0	2	0	0	0	11	
Solução Injetável	11	0	1	0	0	0	10	4,17
Solução Oral	28	0		1	0	0	27	11,24
Total	263						240	

*: % sobre o número total de laudos viáveis para a pesquisa. LCT: Laudos de amostra de contraprova ou testemunha; LNF: Laudos não finalizados; LAT: Laudos com ausência de valores de doseamento; LAD: Laudos com ausência de valores de dissolução; LAP: Laudos com ausência de valores pontuais de dissolução; LV: Laudos viáveis para a pesquisa.

Foi observado um valor médio de teor de 99,43 % para a análise de doseamento, com desvio padrão de 3,85 e valores mínimo e máximo de 81,53 % e 118,70 %, respectivamente. Quanto à dissolução, foi observada uma média de 96,59 %, desvio padrão de 8,39 e seus valores mínimo e máximo foram 56,15 % e 114,02 %, respectivamente. A Tabela 4 mostra a descrição das variáveis doseamento e dissolução.

TABELA 4: Descrição das variáveis doseamento e dissolução.

Variáveis	N	Média	DP	Mín.	1ºQ	2ºQ	3ºQ	Máx.
Doseamento (%)	240	99,43	3,85	81,53	97,22	99,08	101,47	118,70
Dissolução (%)	184	96,59	8,39	56,15	93,51	97,81	101,32	114,02

N: número de laudos; Q: quartil; DP: desvio padrão.

Dos 240 laudos selecionados, 43 descreviam resultado fora de especificação para um ou mais parâmetros da qualidade avaliados na amostra. Assim, 34 laudos relatavam algum tipo de desvio relacionado exclusivamente à embalagem; 05 laudos relatavam desvio quanto à dissolução, destes 03 também citavam problemas de embalagem; 02 laudos relatavam desvio quanto ao teor de ativo, destes, 01 também citava problemas de embalagem; 02 laudos relatavam problemas quanto ao aspecto. A Tabela 5 sumariza esses dados e a Tabela 13 do material complementar apresenta detalhamento dessas informações.

TABELA 5: Descrição de dados dos laudos utilizados no estudo que reportam resultado fora de especificação para um ou mais parâmetros avaliados.

Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Parâmetro OOS (N)*				Ativo quantificado (%)**		Amostras totais (N)
				Doseamento	Dissolução	Rotulagem	Aspecto	Doseamento	Dissolução	
P02	Ácido Acetilsalicílico	100 mg	COM	-	2	2	-	-	59,35 e 56,14	2
P03	Albendazol	400 mg	COM	-	1	-	-	-	75,93	1
P08	Atenolol	100 mg	COM	-	-	-	1	-	-	1
P09	Bromazepam	3 e 6 mg	COM	-	-	2	-	-	-	2
P12	Cefalexina	500 mg	COM REV	-	-	1	-	-	-	1
P13	Cefalexina	50 mg/mL	PO SUS OR	-	-	2	-	-	-	2
P20	Cloridrato de Amitriptilina	10 e 25 mg	COM REV	-	-	3	-	-	-	3
P23	Cloridrato de Metoclopramida	10 mg	COM	-	-	3	-	-	-	3
P25	Cloridrato de Propranolol	40 mg	COM	-	-	-	1	-	-	1
P27	Diazepam	5 mg/mL	SOL INJ	-	-	2	-	-	-	2
P30	Furosemida	40 mg	COM	-	-	1	-	-	-	1
P31	Furosemida	10 mg/mL	SOL INJ	-	-	1	-	-	-	1
P32	Haloperidol	2 mg/mL	SOL OR	-	-	1	-	-	-	1
P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	-	-	2	-	-	-	2
P33	Hidroclorotiazida	50 mg	COM	-	1	-	-	-	56,25	1
P35	Lamivudina	150 mg	COM REV	-	-	1	-	-	-	1
P41	Norfloxacinó	400 mg	COM REV	-	1	1	-	-	75,62	1
P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	-	-	2	-	-	-	2
P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	1	-	-	-	81,53	-	1
P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	1	-	1	-	94,00	-	1
P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	-	-	8	-	-	-	8
P45	Prednisona	20 e 5 mg	COM	-	-	5	-	-	-	5
-	Amostras totais	-	-	2	5	38	2	-	-	43

*: As amostras foram avaliadas no âmbito do Proveme quanto à rotulagem, aspecto, variação de massa e volume, identificação de ativo, doseamento, dissolução, uniformidade de conteúdo, impurezas, entre outras. Avaliação de rotulagem executada segundo RDC 71/2009 e Portaria 344/98. Avaliação de aspecto realizada segundo informações da bula do medicamento (ANVISA, 2016d); **: Valores expressos apenas para as amostras cujos laudos reportam resultado fora de especificação para o parâmetro; OOS: fora de especificação; COM: Comprimido; COM REV: comprimido revestido; CAP DURA: Cápsula gelatinosa dura; SOL INJ: Solução injetável; PO SUS OR: Pó para suspensão oral; SOL OR: Solução Oral; SUS OR: Suspensão oral; N: Número de laudos ou amostras.

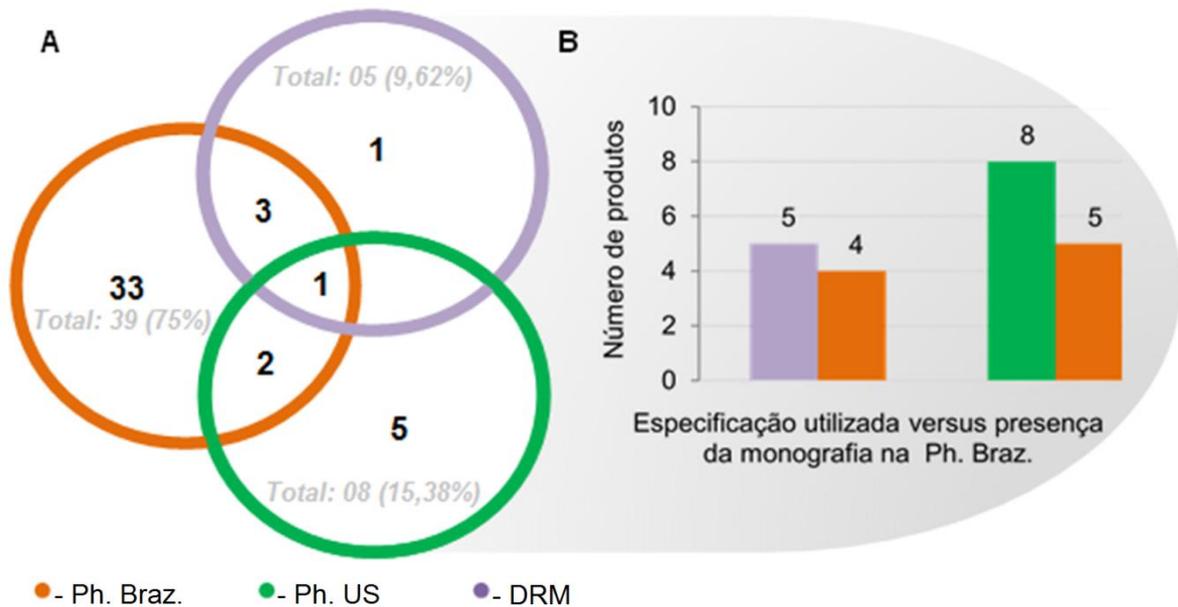
4.1.1.4 Especificações da qualidade no âmbito do Provenme

A ausência de clareza quanto aos aspectos relacionados às especificações da qualidade dos medicamentos e critérios na utilização dos compêndios reconhecidos no Brasil pode ser uma das justificativas para a ocorrência de especificações regulatórias com limites de tolerância mais amplos que o estabelecido na Ph. Braz., bem como pode justificar a utilização, pelos laboratórios da RNLVISA, de farmacopeia estrangeira mesmo existindo monografia para os medicamentos no compêndio nacional.

Para melhor visualizar tal cenário, podem ser observados os 240 laudos de análise provenientes do Provenme, cujos procedimentos orientam a triagem analítica das amostras utilizando as especificações da Ph. Braz. e, na ocorrência de resultados não conclusivos ou mesmo fora de especificação, execução de nova análise utilizando as especificações regulatórias (ANVISA, 2016d). Dos 45 diferentes produtos agrupados (Tabela 2), 05 (9,62 %), correspondendo a 13 amostras, foram analisados pelos laboratórios oficiais conforme as especificações da qualidade oriundas do dossiê de registro do medicamento, sendo que 04 desses possuem monografia específica na Ph. Braz.; 08 produtos (15,38 %), correspondendo a 19 amostras, avaliados conforme a Ph. US, uma das farmacopeias reconhecidas no Brasil, dos quais 05 desses possuem monografia no compêndio nacional; e 39 produtos (75 %), correspondendo a 208 amostras, submetidos à especificações da Ph. Braz. (Figura 2).

Foi também observado que amostras pertencentes a um mesmo grupo de dados, ou seja, a um determinado produto categorizado, foram analisadas sob diferentes especificações da qualidade, conseqüentemente, produzindo diferentes conclusões de análise para um mesmo produto. Nesta situação foram identificadas 14 amostras relacionadas a 06 produtos [amoxicilina cápsula dura (P04), bromazepam comprimidos (P09), bromoprida solução oral (P11), cefalexina suspensão oral (P13), hidroclorotiazida comprimidos (P33), piroxicam cápsula dura (P44)], cujos dados foram sumarizados no Quadro 2 e graficamente representados na Figura 2. A representação pontual destes dados pode ser observada nas Figuras 14, 15 e 16 do material complementar.

FIGURA 2: Origem das especificações da qualidade utilizadas nas análises das amostras no âmbito do Provedor. A) Índice de utilização *versus* origem das especificações da qualidade; B) Utilização de especificação de farmacopeia estrangeira ou especificação aprovada mesmo na existência monografia específica na Ph. Braz.



DRM: Dados do dossiê de registro do medicamento.

Nota: Considera-se 100 % em "A" 52 produtos, visto a existência de duplicidade na utilização das especificações da qualidade.

Conforme o Quadro 2, em razão da utilização do compêndio estrangeiro, foi aplicado, na avaliação do produto P33, limites de tolerância para a análise de doseamento mais amplos que aqueles previstos na Ph. Braz. Embora esse compêndio reporte limite de 93 % - 107 %, foi adotada a tolerância de 90 % - 110 % estabelecida na Ph. US. Uma análise quantitativa global das implicações de diferentes expectativas regulatórias no processo de avaliação da conformidade é feita adiante no item 4.3; contudo, a ocorrência dessa situação reforça a necessidade de clareza quanto à exigência no cumprimento e utilização dos requisitos estabelecidos no compêndio brasileiro, quando existente, pois ele tem a função de refletir as especificidades ou expectativas da qualidade para os medicamentos no Brasil (CALAM, 1995; WHO, 2013; DONG et al., 2015; BURDICK et al., 2017).

Em âmbito jurídico, "para minimizar a possibilidade de haver decisões diferentes, divergentes ou até mesmo opostas, quanto a direitos fundados em fatos

com a mesma origem, em um mesmo momento histórico, deve haver técnicas destinadas a uniformizar a interpretação dos órgãos judicantes” (CIMARDI, 2014). Neste caso, essa uniformização do entendimento parece ausente junto às autoridades regulatórias, entidades reguladas e até laboratórios analíticos.

Na ausência de monografia no compêndio nacional, parece lógica e mais sensata, a utilização do compêndio que se apresente mais restritivo para o produto. Contudo, não foi identificado, na legislação brasileira ou colombiana, que possuem dispositivos normativos similares no que se refere ao reconhecimento de farmacopeias estrangeiras, ferramentas regulatórias que estabeleçam algum tipo de critério neste sentido, se limitando a exigir a utilização de versão compendial atualizada (COLÔMBIA, 1995; ANVISA, 2009c).

QUADRO 2: Demonstração dos produtos categorizados analisados por diferentes especificações da qualidade.

Cód.	Princípio Ativo	Forma Farmacêutica	Dosagem	LT no laudo (%) - Teor	Especificação da qualidade
P04	amoxicilina	CAP DURA	500 mg	90-120	Ph. US
P04	amoxicilina	CAP DURA	500 mg	90-120	Ph. Braz.
P09	bromazepam	Comprimido	6 mg	93-110	Ph. Braz.
P09	bromazepam	Comprimido	6 mg	93-110	DRM
P11	bromoprida	Solução Oral	4 mg/mL	90-110	Ph. Braz.
P11	bromoprida	Solução Oral	4 mg/mL	90-110	DRM
P13	cefalexina	Pó para suspensão oral	50mg/mL	90-120	Ph. Braz.
P13	cefalexina	Suspensão Oral	50 mg/mL	90-120	DRM
P13	cefalexina	Pó para suspensão oral	50 mg/mL	90-120	Ph. US
P33	hidroclorotiazida	Comprimido	25 mg	93-107	Ph. Braz.
P33	hidroclorotiazida	Comprimido	25 mg	90-110	Ph. US
P44	piroxicam	CAP DURA	20 mg	95-105	DRM
P44	piroxicam	CAP DURA	20 mg	92,5-107,5	DRM
P44	piroxicam	CAP DURA	20 mg	95-105	Ph. Braz.

Cód.: código do produto; LT: Limites de tolerância; CAP DURA: Cápsula gelatinosa dura; DRM: Dados do dossiê de registro do medicamento.

Foi observado ainda no Quadro 2, a existência de dois pontos de doseamento para P44 à margem dos limites de tolerância estabelecidos na Ph. Braz e que ratificam essa carência de uniformização. Conforme os laudos de análise, apenas uma das amostras foi considerada não conforme em razão de ensaio de doseamento fora de especificação. Na análise da amostra considerada em conformidade, foi utilizada especificação aprovada no registro, tendo este limite de tolerância mais amplo que a especificação oficial. Na outra amostra foram utilizados os limites de tolerância previstos na Ph. Braz. Consequentemente, foram aplicados procedimentos diferentes para produtos semelhantes. Assim, a adoção desse procedimento, em vez de conferir maior eficiência e maior equidade ao processo analítico, gera dúvidas quanto à efetividade do monitoramento do mercado e, potencialmente, fomenta questionamentos quanto à intercambialidade de medicamentos (CIMARDI, 2014; PAUMGARTTEN e OLIVEIRA, 2017).

Partindo dessa premissa, não pode ser considerado opcional o cumprimento das especificações oficiais para fins de introdução no mercado ou ainda o favorecimento da utilização de farmacopeias menos restritivas (FDA, 1987; KERWER e ARTS, 2007). Deve existir a convergência entre elas, o que não ocorre no Brasil, visto que não há procedimentos institucionalizados que vinculem a elaboração, atualização ou revisão das monografias utilizando como base, entre outros, as especificações apresentadas e aprovadas pela ANVISA. Tal fato justifica a ocorrência de limites de tolerância aprovados, contudo, menos restritivos que aqueles estabelecidos na Ph. Braz.(LIMA, 2017).

Para os demais produtos reportados no Quadro 2, os limites de tolerância previstos nas especificações utilizadas coincidiram com o estabelecido na Ph. Braz. Deve ser ressaltado que para ceftriaxona pó para suspensão injetável, ceftriaxona + lidocaína pó para suspensão injetável, nimesulida suspensão oral e norfloxacino comprimido revestido não há monografia disponível no compêndio nacional, para os quais foi utilizada monografia disponível na Ph. US. A exceção foi nimesulida suspensão oral, cuja análise foi executada sendo observadas as informações aprovadas no registro.

4.1.2 EMA – UNIÃO EUROPEIA

O Espaço Econômico Europeu é constituído por 28 Estados-membros da UE, Islândia, Principado de Listenstaine e Noruega (EMA, 2016b). No que se refere à regulação de medicamentos, com o surgimento da UE foram sincronizadas as regulamentações destes países em razão da necessidade de harmonizar os interesses comerciais, contudo preservando a “autonomia” nacional. Isto resultou em uma rede de agências centralizadas de atuação descentralizada (VAN NORMAN, 2016a).

Diante disto, a visualização de normativas da UE e, conseqüentemente, compreensão das atividades e regulamentos da EMA, é essencial para o entendimento do mercado farmacêutico na região. Portanto, o sistema regulatório de medicamentos vigente é formado por uma rede descentralizada de cerca de 50 AR dos 31 países citados, a Comissão Europeia e a EMA (EMA, 2016b).

Neste contexto, a EMA, cujas atividades se iniciaram em 1995, é uma agência reguladora regional de atuação no âmbito da UE e financiada por ela, pela indústria e pelos Estados-membros. A entidade é responsável pela avaliação científica, supervisão e monitoramento da segurança dos medicamentos de sua competência¹⁸ (EMA, 2016b; VAN NORMAN, 2016a).

A atuação da EMA no processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos parte da utilização da expertise e dos laboratórios sob a responsabilidade das AR dos Estados-membro. Neste sentido, estes laboratórios integram a rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controle de Medicamentos (do inglês *Official Medicines Control Laboratories - OMCL*), cujos resultados analíticos

¹⁸ São previstos quatro tipos de procedimentos para concessão de registro ao medicamento na UE: a) o Procedimento Nacional, onde é solicitado registro no mercado para determinado produto que será disponibilizado exclusivamente naquele país; b) o Procedimento de Reconhecimento Mútuo é a solicitação do reconhecimento de registro e, é necessário quando se pretende comercializar o medicamento em um ou mais países diferente de onde ele foi inicialmente registrado. Assim, é pré-requisito para esta solicitação a existência de registro em um dos países-membros; c) o Procedimento Descentralizado é similar ao Procedimento de Reconhecimento Mútuo, contudo, é aplicável aos casos onde o medicamento ainda não possui registro em nenhum país do bloco. O Estado-membro que primeiro registrar é referência para o produto e implica em reconhecimento mútuo do registro pelos demais países do bloco, substituindo o processo de registro em cada país separadamente; d) o Procedimento Centralizado, onde a solicitação, avaliação e decisão são centralizadas no âmbito da EMA, contudo, válida em todo o bloco. O procedimento é aplicável a determinadas categorias de produtos e medicamentos de interesse da saúde pública, por exemplo, medicamentos para uso humano para o tratamento do HIV, câncer, doenças neurodegenerativas, medicamentos derivados de processos biotecnológicos, medicamentos para terapia genética, medicamentos de uso em doenças raras (UNIÃO EUROPEIA, 2001; PORTUGAL, 2006).

são reconhecidos a nível nacional e internacional no âmbito do sistema comunitário de avaliação e supervisão de medicamentos. Estes laboratórios partilham informação e reconhecimento mútuo dos resultados dos testes laboratoriais produzidos também por outros laboratórios da rede. Tal procedimento possibilita que as AR nacionais adotem as devidas providências no âmbito de sua jurisdição, quando necessário, sem a necessidade de demais testes confirmatórios (EDQM, 2016a; 2018b).

Assim, os laboratórios da OMCL executam avaliações laboratoriais em produtos atendendo a demanda nacional bem como em produtos cujo registro tenha sido centralizada na EMA (EDQM, 2016a).

O compartilhamento de relatórios de inspeção e o conseqüente reconhecimento mútuo dos certificados de BPF é outra ação prevista e que possibilita redução do custo das atividades e minimiza o retrabalho (EDQM, 2016a).

4.1.2.1 Especificações da qualidade dos medicamentos

A Diretiva 2003/63 da UE, estabelece que as monografias da Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) são aplicáveis a todas as substâncias, preparações e formas farmacêuticas previstas na farmacopeia. Quando ausente, a normativa exige que seja observada a farmacopeia nacional. É ainda exigido ao fabricante a adoção de especificações adequadas, quando uma monografia da Ph. Eur. não for o suficiente para assegurar a qualidade do produto (EMA, 1992; UNIÃO EUROPEIA, 2001; 2003; EDQM, 2017c). No que diz respeito à qualidade, seja ela química, farmacêutica ou biológica, são aplicáveis todas as monografias e capítulos gerais da Ph. Eur. Na ausência destes dados, cada Estado-membro pode requerer a observância da respectiva farmacopeia nacional (EMA, 1992; UNIÃO EUROPEIA, 2001; EDQM, 2017c).

Tal entendimento é também reiterado na própria Ph. Eur. que cita que um artigo não é de qualidade farmacopeica a menos que esteja em conformidade com todos os requisitos estabelecidos na monografia. Isso não implica que o fabricante deva executar todos os testes da monografia antes da liberação de um produto, mas pode garantir que, com base no seu planejamento de produção (validação de processo, controles intermediários, etc.) que os requisitos compendiais serão cumpridos. Além disso, é possível a utilização de métodos alternativos, mas esses

devem ser aprovados pela AR nacional e demonstrar ser compatível com o farmacopeico (EDQM, 2017b).

Neste sentido, as normativas salientam a obrigatoriedade do cumprimento dos requisitos estabelecidos nas monografias da Ph. Eur. na preparação de dossiês para os procedimentos de introdução no mercado, mesmo quando o responsável pelo produto opte internamente pela adoção de especificações da qualidade divergentes da oficial (EMA, 1992; UNIÃO EUROPEIA, 2001; EDQM, 2017c).

Entretanto, a Ph. Eur. possui um número limitado de monografias específicas para produtos acabados. Das quase 2400 monografias existentes, 1 % é relativo a produtos terminados. Apesar disso, é importante citar que o compêndio europeu é direcionado principalmente para descrição dos requisitos gerais para as diferentes formas farmacêuticas e monografias específicas de insumos ativos (EDQM, 2017b; a).

4.1.2.2 Procedimentos de atualização do compêndio europeu

Assim como diversas farmacopeias nacionais, a Ph. Eur. é elaborada coletivamente com a colaboração de especialistas voluntários de todos os Estados-membro e observadores oriundos de diversos setores, como: AR nacionais responsáveis por medicamentos; laboratórios oficiais de controle de medicamentos; setores de fiscalização; universidades; indústrias farmacêuticas e químicas (EDQM, 2018a).

O código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano [seção “3.2. *Content: basic principles and requirements*”, “(5)”] estabelece que caso a monografia da substância na Ph. Eur. ou na farmacopeia de um Estado-Membro não estabeleça especificações suficientemente adequadas, as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa devem ser provocadas para a devida adequação. Nesse sentido, o detentor do registro do medicamento deve fornecer as informações necessárias para a devida atualização da farmacopeia (UNIÃO EUROPEIA, 2001). Portanto, a Ph. Eur. é atualizada, entre outros, com base em propostas das autoridades nacionais de farmacopeia. O objetivo é que todas as substâncias de uso significativo na Europa tenham monografias específicas na farmacopeia regional (EDQM, 201-; UNIÃO EUROPEIA, 2001).

4.1.2.3 Avaliação da qualidade pós-comercialização

Anualmente, no âmbito da UE e sob a responsabilidade geral da EMA, são realizadas amostragem de medicamentos para o processo analítico de avaliação da conformidade em produtos disponíveis no mercado cujo registro tenha sido centralizada na EMA. O programa é patrocinado pela EMA e coordenado em conjunto com a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos (do inglês *European Directorate for the Quality of Medicines - EDQM*). As amostras a serem analisadas são recolhidas do mercado ao longo da cadeia de distribuição, preferencialmente o mais próximo possível do usuário. Cada produto é analisado por um ou dois laboratórios e os resultados são mutuamente reconhecidos por todos os Estados-membro (EDQM, 2014; 2016a). A relação dos produtos a serem analisados é elaborada pela EMA, em colaboração com seus comitês científicos, considerando uma abordagem baseada em risco. Assim, são considerados os riscos em relação à fabricação do produto (tipo de ativo e produto acabado), à categoria do produto, ao seu impacto na segurança dos pacientes e da população alvo, entre outros fatores. Caso necessário, dependendo do número, tipo e risco de produtos de interesse, pode ser acionado um programa específico para avaliar determinado produto (EDQM, 2014; 2016a; b).

É importante destacar que a seleção de produtos baseada no risco é essencial para que os laboratórios possam concentrar seus recursos nas áreas ou produtos que realmente podem representar um dano potencial quando da ocorrência de desvios de qualidade. Neste sentido, uma avaliação laboratorial pós-mercado pode exigir a utilização de técnicas analíticas divergentes da utilizada pelo fabricante. Assim, o laboratório pode utilizar os métodos constantes do dossiê de registro do medicamento ou outros métodos. Na análise são avaliados, pelo menos, os parâmetros relacionados à identidade e doseamento de ativo. A avaliação de impurezas é realizada caso se identifique a necessidade, considerando as características do insumo ativo e a respectiva documentação apresentada à AR. Outros parâmetros podem ser avaliados, considerando a forma farmacêutica do produto acabado, exigências compendiais, dados de vigilância pós-mercado, especificações constantes do dossiê de registro do medicamento, entre outros (EDQM, 2016b).

Os testes realizados pelos laboratórios da rede são realizados por meio de amostragens aleatórias, em tamanho reduzido, ou seja, estatisticamente não representativas do lote, e possuem três objetivos: a) verificar se o controle da qualidade realizado pelo fabricante é funcional e confiável; (b) verificar se as especificações da qualidade utilizadas pelo detentor do registro do medicamento são adequadas, quando este adota especificações não oficiais; e, (c) confirmar que a qualidade dos medicamentos é mantida ao longo de sua vida útil na cadeia de distribuição (EDQM, 2016b).

Voltando à questão da execução do programa de avaliação da conformidade pós-comercialização, a EMA é também responsável por solicitar, aos detentores do registro do medicamento, o envio das especificações de análise ao EDQM. Tais informações devem apresentar detalhamento suficiente de modo que seja possível sua reprodução pelos laboratórios da rede. Além disso, os responsáveis pelos produtos são ainda solicitados a confirmar as informações técnicas disponíveis bem como atualizarem tais dados, caso isto ainda não tenha ocorrido. Acrescenta-se ainda a necessidade de apresentação de informações relativas à projeções quanto à distribuição dos produtos, estimativas de estoques, entre outras informações pertinentes, de modo a agilizarem os procedimentos de coleta (EDQM, 2014).

Para otimização, a lista de produtos a serem avaliados é categorizada em grupos, considerando a substância ativa, forma farmacêutica, fabricante, forma polimórfica, genéricos e seu respectivo referência. Cada grupo categorizado é considerado “idêntico”, ou seja, será submetido aos mesmos procedimentos de análise (EDQM, 2014). Portanto, para fins de construção do protocolo analítico, é estabelecido um conjunto de ensaios (do inglês *Common Test Procedure*) a serem executados em cada grupo de amostras categorizadas. A definição destes testes é realizada considerando a monografia na Ph. Eur., quando existente, a variabilidade dos ensaios descritos nos dossiês de registro, as variações de procedimentos conforme a dosagem e métodos desenvolvidos e validados pelos laboratórios da rede, sendo essa última situação aplicável principalmente a insumos ativos (EDQM, 2014).

A EDQM é responsável por coordenar as operações de amostragem (em média, em três países diferentes) e teste. A etapa analítica é executada pelos laboratórios nacionais de controle da qualidade, de acordo com protocolos estabelecidos e derivados das informações constantes nos dossiês de registro do

medicamento. Assim, a EDQM é também a responsável por disponibilizar as informações relevantes constantes nestes dossiês de modo a possibilitar a execução da análise (EDQM, 2014).

Os laboratórios da rede não são solicitados a revalidarem os métodos analíticos indicados no protocolo, uma vez que tal procedimento já foi realizado, seja por se tratar de método farmacopeico, método de empresa ou método desenvolvido e validado internamente pelos OMCL. No entanto, é necessário demonstrar que a transferência foi bem sucedida, por meio do cumprimento dos critérios de adequação do sistema definidos (WHO, 2010; EDQM, 2014).

Ainda segundo este programa de avaliação da conformidade pós-comercialização, os resultados dos ensaios das análises devem ser devidamente avaliados de modo a identificar, investigar e tratar adequadamente os dados discrepantes e fora de especificação. As análises realizadas utilizando o procedimento comum são vistas como triagem. Neste sentido, quando os resultados da investigação não forem conclusivos ou quando não é possível a identificação de uma causa óbvia para a ocorrência de tal resultado, uma nova análise, utilizando a especificação aprovada para fins de registro, deve ser executada. Caso a investigação demonstre a coerência dos dados ou ocorra persistência nos resultados discrepantes, mesmo com a utilização da especificação aprovada pelo EMA, o produto é considerado não conforme (EDQM, 2014).

Não foi identificado, no âmbito da EMA, dispositivo legal que possibilite, às entidades reguladas, apresentarem contra-argumentos frente um laudo oficial conclusivo quanto à não conformidade.

Os últimos dados identificados relativos ao programa de avaliação da conformidade pós-comercialização patrocinado pela EMA foram emitidos em 2016, referentes às análises do programa de 2014, e citam que 45 dos 47 produtos testados cumpriram com suas especificações e dois produtos foram considerados não conforme (EMA, 2016c).

4.1.3 FDA – ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

A FDA é o órgão federal norte-americano responsável pelas atividades relacionadas à proteção da saúde pública, à eficácia e à segurança de fármacos e medicamentos de uso humano e veterinário, produtos biológicos, bem como de

dispositivos médicos, entre outros. A entidade tem sua origem datada de 1862, sendo que a denominação atualmente utilizada é vigente desde o ano de 1930 (FDA, 201--b). Na Agência, a função de avaliação dos medicamentos para introdução no mercado é de responsabilidade do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (do inglês *Center for Drug Evaluation and Research* - CDER). Isto inclui tanto medicamentos inovadores (medicamentos de marca) como os produtos genéricos (FDA, 2013).

No aspecto legal, as principais diretrizes relacionadas à regulação de medicamentos encontram-se na seção 21 do consolidado americano dos regulamentos federais (do inglês *Code Of Federal Regulations* - CFR), sendo essa, a lei federal básica de alimentos, medicamentos e cosméticos (USA, 1906). Com base nessa normativa legal, a FDA elabora guias e orientações a serem observados na execução das suas atividades. Assim, existem procedimentos específicos para introdução de um medicamento novo no mercado (*New Drug Application* - NDA) e procedimentos abreviados (*Abbreviated New Drug Applications* - ANDA) quando se tratam das versões genéricas destes produtos, sendo o último caso aplicável após a expiração das patentes dos respectivos medicamentos novos (FDA, 2014).

4.1.3.1 Especificações da qualidade dos medicamentos

A FDA expressa, em seus guias, a distinção entre as especificações de liberação de lote, especificações aprovadas e os parâmetros farmacopeicos da qualidade, citando que, embora interligados, esses podem ser diferentes (FDA, 1987). Segundo a Seção 3.10 das Normas e Requisitos Gerais da Ph. US 39-NF34 (*“General Notices: 3. Conformance to standards”*), as especificações da qualidade fornecidas na Farmacopeia não levam em consideração planos estatísticos de amostragem. O padrão farmacopeico se aplica apenas à amostra a ser testada e refere-se a toda vida útil do produto, desde a produção até a expiração (BURDICK et al., 2017; USP, 2018).

Portanto, segundo a FDA, as especificações de liberação de lote é parte integrante das BPF dos produtos farmacêutico. Estas especificações são cientificamente desenvolvidas com base em planos adequados de amostragem e aspectos do projeto de fabricação. Assim, devem considerar cada etapa do processo produtivo incluindo seus potenciais riscos e falhas e devem estar de acordo com as

especificações aprovadas (FDA, 1987; 2017). A FDA cita as especificações aprovadas como aquelas apresentadas e aceitas no processo de registro do medicamento, ou seja, os limites dentro dos quais os resultados dos testes analíticos devem se encontrar quando da execução da análise. Neste campo, encontra-se também incluída a metodologia aprovada, ou seja, o procedimento ou conjunto de procedimentos, também aprovados e vinculados às especificações regulatórias, que descrevem a execução da análise (FDA, 1987).

O processo de registro do medicamento exige do interessado, além da apresentação das especificações a serem aprovadas para o produto, os dados de validação deste procedimento analítico e sua equivalência quanto aos parâmetros da qualidade estabelecidos na farmacopeia, no caso a Ph. US. Caso o interessado opte pela adoção dos parâmetros da qualidade oficiais, é necessária a comprovação de que tais parâmetros são adequados ao produto, conforme exigido no capítulo geral <1226> da Ph. US, que trata da verificação dos procedimentos compendiais (FDA, 2014; USP, 2018). É importante destacar que as especificações aprovadas devem incluir, mas não se limitar, ao previsto na Farmacopeia (FDA, 2014; USP, 2018). Assim, havendo monografia oficial, as especificações e testes podem ou não ser suficientes na avaliação dos requisitos mais relevantes. Contudo, a definição de testes e limites de tolerância adicionais, como testes de impurezas, teste indicativos de estabilidade, um segundo teste de identidade, podem ser necessários ao produto (FDA, 1987).

Diante disto, limites mais amplos que os descritos nas monografias oficiais da Ph. US não são normalmente aprovados (FDA, 1987). E testes e especificações a serem submetidos para aprovação devem ser projetados para garantir a qualidade físico-química e terapêutica do produto durante todo o seu período de validade e normalmente inclui todos os critérios relacionados a forma farmacêutica do produto, embalagem e indicativos de degradação, por exemplo (FDA, 1987).

Embora a Ph. US seja a única farmacopeia admitida nos Estados Unidos, as empresas podem fazer uso de Ph. Brit., Ph. Eur. e Farmacopeia Japonesa para subsidiar o desenvolvimento dos seus controles internos da qualidade, bem como as solicitações junto à FDA. Isto se aplica a solicitações relacionadas ao estudo de novos fármacos, bem como para introdução de medicamentos novos no mercado (FDA, 2007). Segundo a AR, é razoável a utilização das Ph. Brit., Japonesa e Ph. Eur. como referência de padrão de qualidade para um excipiente, ativo ou

medicamento acabado, se os parâmetros da qualidade são equivalentes ou melhores que o padrão correspondente na Ph. US. Entende-se como padrões equivalentes neste contexto: mesmos limites de tolerância; procedimentos analíticos baseados em princípios similares (por exemplo, métodos cromatográficos, espectroscópicos, titulação); e características de desempenho (por exemplo, especificidade, exatidão, precisão) (FDA, 2007). Os parâmetros da qualidade podem ser considerados melhores por diversas razões como: possuir faixas mais restritas para os limites de tolerância; ou, ainda, apresentar melhor desempenho analítico, como por exemplo, melhor especificidade, maior precisão, entre outros (FDA, 2007).

Por fim, os parâmetros farmacopeicos da qualidade aceitos nos Estados Unidos são aqueles estabelecidos na Ph. US. Portanto, como regra geral, os laboratórios da FDA (*FDA's laboratories*) avaliam os medicamentos quanto à sua conformidade utilizando as especificações estabelecidas na farmacopeia nacional. Caso o medicamento não possua monografia específica, é avaliado utilizando as especificações aprovadas (FDA, 201--a; 2015).

4.1.3.2 Procedimentos de atualização do compêndio americano

A Ph. US é uma organização científica, sem fins lucrativos, fundada em 1820 e que define os parâmetros da qualidade para garantir identidade, potência, qualidade e pureza, para medicamentos, suplementos alimentares e produtos fitoquímicos, distribuídos e consumidos nos Estados Unidos. Além disso, a Ph. US é reconhecida e admitida em vários países como referência na avaliação da qualidade de produtos de interesse na saúde (USP, 2018).

Conforme a lei federal de alimentos, medicamentos e cosméticos e seus regulamentos [FDCA 501(b) e 502(e)(3)(b); FDA 21 CFR 299.5 (a e b)], um medicamento poderá ser considerado adulterado caso não esteja em conformidade com a versão atual dos regulamentos ou procedimentos normalizados considerados oficiais pela Ph. US (USA, 1906; USP, 2018). Neste sentido, a entidade busca disponibilizar monografias de substâncias ativas e produtos acabados para todos os medicamentos aprovados pela FDA, incluindo produtos biológicos, e alguns produtos terapêuticos não aprovados pela FDA. Para tanto, utiliza as informações relativas aos produtos aprovados pela Agência e disponibilizadas voluntariamente pelos detentores de registro de medicamentos (USP, 2016; 2017; 2018).

Quando novos métodos desenvolvidos pela empresa são equivalentes ao método Ph. US, ou são um aprimoramento desse, a empresa é encorajada a enviar seu método à Convenção da Farmacopeia dos Estados Unidos (USPC) de modo que o método farmacopeico seja revisto, podendo resultar em alteração ou modificação da metodologia na monografia (FDA, 1987). Embora o envio de dados à Ph. US seja voluntário, a explícita obrigatoriedade do cumprimento dos requisitos oficiais (como identidade do ativo, concentração, qualidade e pureza), implica a necessidade de adequação das especificações aprovadas pela Farmacopeia ou o envio dos procedimentos analíticos à Ph. US, o que retroalimenta o sistema regulatório americano (USP, 2016; 2017; 2018). Além disso, existem ainda procedimentos estabelecidos que permitem que, na identificação de discrepâncias entre um produto aprovado pela FDA e a monografia da Ph. US, isto resulte em revisão da monografia vigente (USP, 2016; 2017; 2018). Consequentemente, as monografias da Ph. US são geralmente baseadas em produtos aprovados pela FDA.

4.1.3.3 Avaliação da qualidade pós-comercialização

A FDA possui programa analítico ativo de avaliação da conformidade dos medicamentos em comercialização no país (FDA, 201--a). O programa americano busca avaliar produtos previamente selecionados, considerando modelos de avaliação de risco e indicações das unidades descentralizadas da FDA, com base na inteligência regulatória e denúncias de consumidores. A avaliação leva em consideração também o quanto determinado produto indicado representa risco potencial para a saúde pública em termos de qualidade. Neste sentido, são incluídos, no programa, produtos terminados, insumos ativos e excipientes (FDA, 2015). A definição do elenco de produtos é realizada anualmente e o número de produtos a serem avaliados é variável, conforme recursos financeiros disponibilizados para o programa. Contudo, segundo a entidade, o monitoramento laboratorial é apenas parte integrante de outros programas de conformidade, sendo portando, inerente às atividades gerais de vigilância de produtos farmacêuticos pós-comercialização da FDA. (FDA, 2015).

Até poucos anos atrás o programa coletava amostras relacionadas a medicamentos prescritos e sujeitos a procedimentos de registro na FDA, principalmente dos fabricantes, distribuidores e atacadistas. Contudo, em razão da

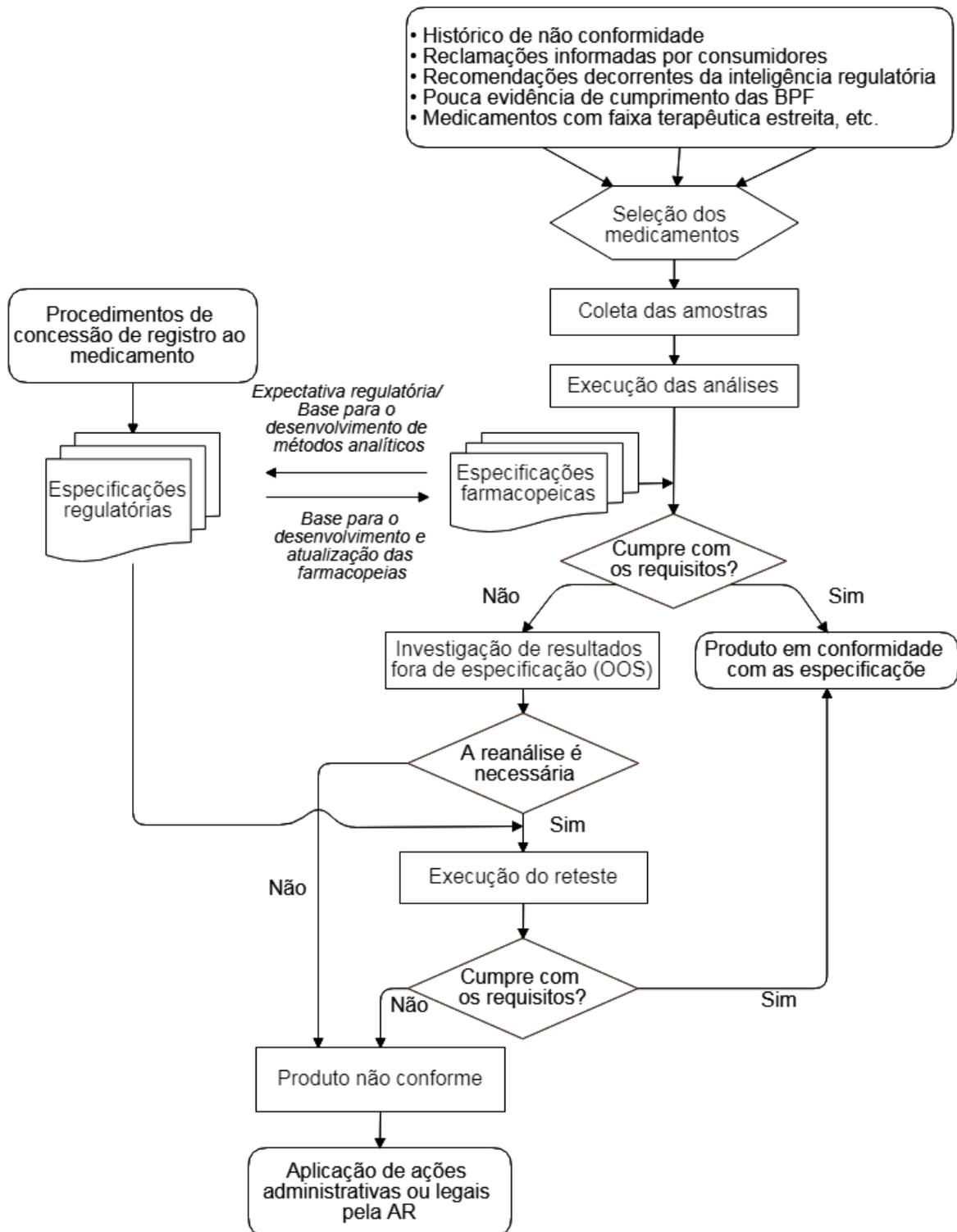
globalização dos produtos farmacêuticos, o programa tem sido reformulado para inclusão de produtos e insumos isentos de prescrição, medicamentos não sujeitos aos procedimentos de registro, produtos de interesse em razão de adulterações, medicamentos importados, entre outros, e para incluir as farmácias como locais de coleta (FDA, 2015).

Existem ainda procedimentos que possibilitam o desenvolvimento de protocolos, coletas e análises para circunstâncias específicas (FDA, 2015). Via de regra, o parâmetro de qualidade utilizado nas análises é aquele presente na versão atual da Ph. US. Contudo, caso necessário, pode ser feita a opção pela utilização das especificações aprovadas, como por exemplo, nos casos de inexistência de monografia na Ph. US., ou a ocorrência de situações que exijam o desenvolvimento e validação de métodos a serem aplicados ao produto, como ocorre no caso de medicamentos e insumos não aprovados na FDA (FDA, 2015). Tais entendimentos são descritos nos manuais dos laboratórios da FDA (*Office of Regulatory Affairs (ORA)'s Laboratory Manual*), que citam que o método padrão (*Standard method*), deve ser utilizado nas análises laboratoriais a menos que seja especificado de outra forma pelo programa analítico de avaliação da conformidade ou pelo solicitante da análise (FDA, 2015). No caso de medicamentos, os métodos aceitos pela FDA são aqueles descritos na Ph. US, sendo considerados oficiais. Além da Ph. US podem ser citados, por exemplo, os métodos da *Association of Official Analytical Chemists (AOAC) International* e da *American Public Health Association (APHA)* (FDA, 2003), bem como aqueles métodos presentes nos dossiês de registro do medicamento (FDA, 201--a; 2003; 2015).

Foram identificados no portal eletrônico da FDA dados do programa analítico de avaliação da conformidade relativos ao período de 2013 a 2016 onde 2,8 % das 286 amostras testadas falharam na análise. Além disso, de 2003 a 2013 foram avaliados quase 4.000 medicamentos dos quais aproximadamente 1,0 % apresentou resultados fora de especificação (FDA, 201--a).

A Figura 3 ilustra o procedimento geral para amostragem e teste de medicamentos, ressaltando a seleção dos medicamentos, o emprego das especificações farmacopeicas e especificações regulatórias, bem como a atualização farmacopeica.

FIGURA 3: Procedimento geral para amostragem e teste de medicamentos empregando as especificações farmacopeicas e especificações regulatórias.



OOS: resultado fora de especificação; BPF: boas práticas de fabricação; AR: autoridade regulatória.

4.1.4 INFARMED – PORTUGAL

Criado em 1993¹⁹, o INFARMED é um organismo do Ministério da Saúde Português, integrado à administração indireta do Estado, que tem por missão regular e supervisionar os setores de medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde. Embora o INFARMED seja um organismo central com jurisdição sobre todo o território português, é prevista a colaboração dos órgãos próprios das Regiões Autônomas (arquipélagos dos Açores e da Madeira), de acordo com as suas atribuições. (PORTUGAL, 1993; 2012).

O Laboratório de Comprovação da Qualidade do INFARMED é o único que possui competência legal para executar as análises necessárias de comprovação da qualidade de medicamentos em território português (PORTUGAL, 2011; 2012).

Por ser um Estado-membro da UE, a autoridade portuguesa é uma das 50 AR nacionais que formam a rede descentralizada com atuação nesta região, partilhando das normativas do Espaço Econômico Europeu e, conseqüentemente, da EMA (EMA, 2016b; VAN NORMAN, 2016a). Neste contexto, por integrar a rede europeia de OMCL, executa avaliações laboratoriais dos produtos portugueses e para a AR regional, tendo seus resultados analíticos reconhecidos a nível nacional e internacional no âmbito do sistema comunitário de avaliação e supervisão de medicamentos (EDQM, 2016a; 2018b). No que se refere a este reconhecimento, há o reconhecimento mútuo dos certificados de BPF (EDQM, 2016a).

4.1.4.1 Especificações da qualidade dos medicamentos

Conforme destaca a legislação portuguesa, mais especificamente o Decreto-Lei nº 128/2013 (que altera o Decreto-Lei nº 176/2006 - regime jurídico dos medicamentos de uso humano), e em conformidade com a Diretiva 2003/63 da UE, as monografias da Ph. Eur. são aplicáveis a todas as substâncias, preparações e formas farmacêuticas previstas na farmacopeia. Quando ausente, a normativa exige que seja observada a Ph. Port. É ainda exigido, do detentor do registro do medicamento, a adoção de especificações adequadas, quando uma monografia da Ph. Eur. ou da Ph. Port. não seja suficiente para assegurar a qualidade do produto (EMA, 1992; UNIÃO EUROPEIA, 2001; PORTUGAL, 2013; EDQM, 2017c). Neste

¹⁹ Criado com o nome de Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento.

sentido, é possível compreender que a farmacopeia apresenta os requisitos mínimos e obrigatórios a serem cumpridos pelo produto introduzido no mercado português.

Observando a Ph. Port., estes aspectos tornam mais evidentes. Segundo o compêndio, no título “Prescrições Gerais” (generalidades), salvo indicação em contrário neste título ou nas monografias específicas, as especificações das monografias constituem exigências obrigatórias. Os aspectos relacionados aos capítulos gerais, são de aplicação obrigatória desde que uma monografia lhes faça referência (INFARMED, 2008).

O compêndio ainda destaca que para que determinado produto seja considerado de qualidade, deverá satisfazer todas as exigências prescritas nas monografias oficiais. Embora não seja obrigatório ao fabricante executar todos os ensaios para a liberação do lote, ele deve possuir dados que subsidiem a qualidade do produto, como estudos de validação do processo ou ensaios de controle em processo. Contudo, o texto do compêndio é enfático quanto à farmacopeia ser o padrão de qualidade de referência. Neste sentido “os ensaios e doseamentos descritos são os métodos oficiais a partir dos quais são estabelecidas as normas da Farmacopeia”. Assim, embora outros métodos de análise possam ser adotados para fins de controle, com a concordância da autoridade sanitária, estes métodos devem satisfazer as exigências descritas na monografia oficial. Em caso de dúvida ou litígio, prevalecem os métodos de análise da *Ph. Port.* (INFARMED, 2008).

É importante destacar que, para fins de registro, o responsável pelo medicamento deve apresentar à AR todos os procedimentos e métodos utilizados na fabricação e controle tanto da substância ativa como do produto acabado. Estes dados devem ser descritos detalhadamente, de modo a serem reproduzíveis pela autoridade sanitária competente, quando necessário (PORTUGAL, 2013).

4.1.4.2 *Procedimentos de atualização do compêndio português*

Considerando o descrito no item anterior, a *Ph. Port.* é o código oficial que estabelece os parâmetros obrigatórios para garantir a qualidade dos medicamentos (PORTUGAL, 2013; CONCEIÇÃO et al., 2014). A elaboração, revisão e atualização da Farmacopeia é de responsabilidade da Comissão da Farmacopeia Portuguesa do INFARMED que considera, nesta atividade, os parâmetros preexistentes na Ph. Eur. (PORTUGAL, 2013; CONCEIÇÃO et al., 2014).

Para substâncias, a legislação portuguesa estabelece que caso a monografia farmacopeica não estabeleça especificações suficientemente adequadas, as autoridades responsáveis pela Ph. Port. devem ser provocadas para a devida adequação. Neste sentido, o detentor do registro do medicamento deve fornecer as informações necessárias para a devida atualização da farmacopeia (PORTUGAL, 2006). Contudo, não foi identificado procedimento detalhando como este tipo de provocação deve ser realizado, nem exigência similar quando se tratar de produto acabado.

4.1.4.3 Avaliação da qualidade pós-comercialização

O art. 176 do Decreto-Lei n.º 176/2006 e o art. 17 do Decreto-Lei n.º 46/2012 destacam a existência de procedimentos nacionais relativos ao processo analítico de avaliação da conformidade dos medicamentos. Segundo estes regulamentos, as empresas ou quaisquer outras pessoas ou entidades, públicas ou privadas, sujeitas à atividade decorrente das atribuições do INFARMED, devem prestar informação ou colaboração necessária para o desempenho das suas atribuições de fiscalização. Nesse sentido, os trabalhadores do órgão, em funções de fiscalização e inspeção, podem obter amostras de medicamentos para efeitos de avaliação laboratorial da qualidade em território português. Assim, realizando a coleta de amostras, é lavrado auto que descreve o produto e os valores referentes aos custos do exercício de fiscalização (PORTUGAL, 2006; 2012).

O INFARMED possui um plano anual de amostragem de medicamentos para análises que incorporam uma abordagem baseada no risco. Assim, são adotados critérios visando contemplar diferentes variáveis como características da substância ativa, processo de fabricação, via de administração, população alvo, número de unidades vendidas, medicamentos com faixa terapêutica estreita, indicação terapêutica, duração do tratamento e complexidade do processo de fabricação e/ou da formulação. Além disso, é observada a existência de alertas de farmacovigilância, entre outros critérios (INFARMED, 201-).

O processo analítico de avaliação da conformidade dos medicamentos leva em consideração as especificações estabelecidas e aprovadas quando da solicitação de introdução no mercado (INFARMED, 201-). No âmbito da supervisão do mercado nacional, em 2017 o laboratório do INFARMED analisou

aproximadamente 1000 medicamentos, dos quais cerca de 1,5 % apresentaram resultados fora de especificação, associados principalmente ao ensaio de dissolução e ao aspecto da forma farmacêutica (INFARMED, 2017).

Não foi identificado dispositivo legal que possibilita às entidades reguladas apresentarem contra-argumentos frente um laudo oficial de amostra não conforme²⁰.

4.1.5 INVIMA – COLÔMBIA

Criado em 1993, o INVIMA é o órgão vinculado ao Ministério da Saúde da Colômbia, com autonomia administrativa e responsável pela garantia da saúde pública exercendo atividade de inspeção, vigilância e controle sanitário de caráter técnico-científico sobre os produtos cosméticos, medicamentos, produtos alimentícios, entre outros assuntos de sua competência no País (COLÔMBIA, 1993). No que se refere especificamente ao processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos, o INVIMA atua também como laboratório nacional de referência na execução das análises necessárias de comprovação da qualidade deste produtos (COLÔMBIA, 2012a). Caso necessário, há ainda previsão legal para que esta AR conceda autorização a terceiros para a execução de análises de vigilância e controle sanitário (COLÔMBIA, 2015).

4.1.5.1 Especificações da qualidade dos medicamentos

A Colômbia não possui farmacopeia própria; assim são admitidos no país a Ph. US, Ph. Brit., Ph. Eur., Ph. Int., além das Farmacopeias Francesa e Alemã (COLÔMBIA, 1995; WHO, 2018a). O processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos no país envolve a utilização de especificações das farmacopeias admitidas ou técnicas de análise validadas anexas aos dossiês do registro aprovado pela INVIMA (INVIMA, 2017).

É importante destacar que para fins de introdução no mercado é exigida, à empresa, a metodologia de análise do produto acabado segundo uma das farmacopeias aceitas no país, ou metodologia validada. Para formas farmacêuticas sólidas, caso o teste de dissolução seja ausente na farmacopeia escolhida, é exigido teste de dissolução segundo a Ph. US (COLÔMBIA, 1995; INVIMA, 2017).

²⁰ Questionamento ao INFARMED, conforme perdido de informação n° 1677-ID25870.

Entretanto, não foi identificado dispositivo legal que aborde a problemática relacionada às divergências entre as especificações descritas nos diferentes compêndios.

4.1.5.2 Avaliação da qualidade pós-comercialização

Desde 2004 encontra-se em vigência no INVIMA o programa *DeMuestra La Calidad* que possui como objetivo verificar o cumprimento dos requisitos de qualidade dos medicamentos no País, conforme competência estabelecida no Decreto 2078/2012 (COLÔMBIA, 2012a). O referido programa possui dois enfoques: a) programa de vigilância prospectivo, baseado no risco inerente ao produto, onde ingredientes ativos são identificados e amostras de mercado são coletadas observando um planejamento pré-estabelecido; b) programa de vigilância reativa, onde o INVIMA realiza amostragem e analisa amostras no âmbito de ações de inspeção, fiscalização e controle, bem como em decorrência da existência de reclamações, alertas, entre outros (INVIMA, 2017). As análises laboratoriais necessárias são executadas pelo laboratório do INVIMA e pelas empresas fabricantes ou detentores de registro sob a supervisão da AR (INVIMA, 2017).

No âmbito do programa de vigilância prospectivo de 2016 foram considerados, para a elaboração do elenco, os medicamentos objeto de denúncias por problemas de qualidade, medicamentos com faixa terapêutica estreita, alertas da farmacovigilância relacionados ao uso, medicamentos descritos nas farmacopeias aceitas no país, e medicamentos com antecedentes de não conformidade nas análises da qualidade. As amostragens dos medicamentos avaliados foram realizadas em estabelecimentos farmacêuticos de varejo ou atacado, entidades e serviços de saúde, entre outros, sendo que esta etapa equivale à Fase I do programa. Nessa etapa, as amostras são analisadas pelo laboratório do INVIMA sendo observados os parâmetros analíticos previstos na Ph. US (INVIMA, 2017).

Para as amostras nas quais tenham sido identificados resultados fora de especificação, dá-se prosseguimento à Fase II do processo. Nesta fase são executadas análises nas amostras de retenção dos respectivos lotes presentes nos laboratórios fabricantes. O INVIMA considera que tal procedimento é necessário para garantir que o resultado identificado é decorrente do processo de fabricação e não do transporte, armazenamento, método de análise ou outros fatores

correlacionados (INVIMA, 2017). Assim, na Fase II, a amostra é analisada pelo laboratório do INVIMA ou pelo laboratório fabricante, sob a supervisão da AR, considerando as respectivas técnicas analíticas descritas no dossiê de registro do medicamento, quais sejam: a) metodologia de análise farmacopeica adequada, caso essa não seja a Ph. US; ou b) método validado pelo laboratório farmacêutico. No caso de método validado, os resultados conclusivos deverão estar em concordância com as especificações definidas nas farmacopeias adotadas no País (COLÔMBIA, 2012b; INVIMA, 2016; 2017). Não foi identificado dispositivo legal que possibilite, às entidades reguladas, apresentarem contra-argumentos frente um laudo oficial com resultado insatisfatório.

No programa de vigilância reativa, após o recebimento da queixa sobre a qualidade, é realizada avaliação sobre a pertinência do caso, sua recorrência, entre outras ações. Caso necessário, são estabelecidas ações de investigação, inspeção ou ainda ações de amostragem e avaliação laboratorial da qualidade. Nesta situação, a etapa analítica é realizada em fase única com amostras coletadas junto aos fabricantes ou detentores de registro empregando procedimentos farmacopeicos ou procedimentos disponibilizados pela empresa no ato da apreensão das amostras (INVIMA, 2017).

Foi identificado no portal eletrônico do INVIMA dados relativos ao andamento do programa de monitoramento de 2004 a 2016. Os dados de 2017 (relativos às análises executadas em 2016) indicaram a análise de 361 amostras de medicamentos, o que correspondeu a 53 diferentes princípios ativos e 136 registros de medicamentos. Cerca de 10 % dos produtos analisados no âmbito do programa de vigilância prospectivo apresentaram resultados fora de especificação, dos quais podem ser destacados problemas relacionados à quantificação de princípio ativo, uniformidade e pH. No programa reativo, o índice de produtos não conforme chegou a 14 %, sendo relativos a resultados de dissolução e aspecto fora de especificação (INVIMA, 2017).

4.1.6 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS

Embora não se trate de uma AR, a OMS possui procedimentos que visam garantir o acesso, entre outros, de medicamentos considerados essenciais por meio do Fundo Estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde, no caso, da região

das Américas (PAHO, 2000; 2006). Além disso, as recomendações e guias da OMS no que se refere aos procedimentos regulatórios, de controle da qualidade, de monitoramento de mercado, entre outros, são utilizados como base para o desenvolvimento regulatório de seus Estados-membro.

Em termos práticos, no que se refere à qualidade dos medicamentos disponibilizados pela OMS, a entidade adota procedimentos específicos para qualificação dos fabricantes de insumos ativos ou produtos farmacêuticos acabados a serem adquiridos pelos Países-membros, por meio deste organismo internacional. Tal avaliação envolve, entre outros, a observação do cumprimento das BPF com a consequente avaliação da unidade fabril, avaliação do fabricante junto às respectivas AR nacionais e internacionais, avaliação laboratorial dos produtos farmacêuticos fornecidos, tratamento de reclamações e recalls reportados à OMS, bem como o monitoramento de reclamações de agências e países (WHO, 2011).

Procedimentos similares são também adotados para a qualificação dos laboratórios interessados em fornecer serviços de controle da qualidade de produtos farmacêuticos à OMS. Neste sentido são considerados, entre outros, a acreditação do laboratório na ISO/IEC17025 e, conseqüentemente, a avaliação geral da garantia da qualidade e o cumprimento das recomendações das boas práticas laboratoriais para laboratórios de controle (WHO, 2010; 2017). Na região das Américas encontram-se pré-qualificados 06 laboratórios de controle (01 no México, 01 no Uruguai, 03 no Brasil, 01 no Canadá e 01 na Bolívia). No Brasil são pré-qualificados pela OMS o INCQS, o LACEN/MG (FUNED) o LACEN/GO (WHO, 2018d).

4.1.6.1 Especificações da qualidade dos medicamentos

Segundo a Ph. Int., existe distinção entre as especificações da qualidade farmacopeicas e as especificações de liberação adotadas pelos fabricantes. Os parâmetros farmacopeicos são especificações públicas e independentes para a avaliação da conformidade dos produtos em qualquer momento da sua vida útil, enquanto as especificações de liberação adotadas ou mesmo desenvolvidas pelas empresas, embora devam ser compatíveis com as especificações farmacopeicas, podem diferir destas em vários aspectos. De modo geral, as especificações do fabricante devem ser mais rigorosas do que as exigidas nas farmacopeias, uma vez que devem estar em conformidade com a referência oficial, bem como avaliar outros

aspectos não contemplados no compêndio oficial, como impurezas, por exemplo. Assim, é um direito do fabricante usar outras referências analíticas para as avaliações de rotina, mas também, assegurar que estas análises contemplem os requisitos estabelecidos na monografia oficial (WHO, 2018b).

Segundo as orientações da OMS para os laboratórios de controle da qualidade de produtos farmacêuticos, caso não haja solicitação em contrário, a análise destes produtos deve considerar a especificação da farmacopeia nacional reconhecida oficialmente (WHO, 2010). Entretanto, a entidade destaca a possibilidade da utilização da especificação contida no dossiê de registro do medicamento ou, ainda, de especificações estabelecidas pela própria empresa com base nas informações publicadas. De qualquer forma, qualquer outro procedimento implementado deverá ser validado pelo laboratório de controle (WHO, 2010).

4.1.6.2 Procedimentos de atualização do compêndio internacional

A Ph. Int. possui, como um dos seus princípios, servir como fonte de referência a qualquer Estado-membro da OMS que deseje estabelecer requisitos farmacêuticos para os medicamentos disponibilizados em seus territórios. Contudo, assim como as farmacopeias nacionais, somente será juridicamente válida na existência de uma normativa nacional ou regional que expressamente atribua a ela legitimidade como padrão de qualidade (WHO, 2018b). Este compêndio internacional é baseado nas decisões e recomendações do Comitê de Especialistas em Especificações para Preparações Farmacêuticas da OMS (do inglês *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - ECSPP*) e prioriza a inclusão de monografias relacionadas a medicamentos considerados essenciais pela entidade. Assim, as monografias da Ph. Int. são resultado do trabalho de membros de comitês da entidade, especialistas colaboradores de AR, indústria e outras instituições (WHO, 2018b).

O procedimento para o desenvolvimento de monografias e outros textos para a Ph. Int. envolve diversas etapas tais como: a identificação dos produtos para os quais as especificações precisam ser desenvolvidas; a solicitação das especificações de controle da qualidade e amostras junto aos fabricantes destes medicamentos; a atuação junto aos laboratórios colaboradores para a elaboração destas especificações e realização das etapas analíticas necessárias; e as fases de

discussão subsequente (WHO, 2015). Não há uma periodicidade característica para a publicação de novas edições da Ph. Int. A primeira edição surgiu em 1951, sendo a mais recente em 2017 (WHO, 2018a).

4.1.6.3 Avaliação da qualidade de medicamentos

Conforme destaca a OMS, a realização de análises laboratoriais de controle em medicamentos exige recursos consideráveis, sendo sempre necessária a ponderação quanto à sua real necessidade. Neste sentido, a decisão sobre a análise e a consequente seleção dos testes deve agregar valor ao processo regulatório e se concentrar em produtos que apresentem probabilidade de representar um risco para os pacientes. Exemplo disso são os medicamentos oriundos de fabricantes com poucas evidências quanto ao cumprimento das BPF ou com histórico de não conformidades, produtos com suspeitas de desvios ou baixa qualidade, com suspeita de reações adversas em razão de desvios de qualidade, entre outros. Portanto, a entidade reforça que a amostragem para testes pós-comercialização deve ser baseada na avaliação de risco e projetos de vigilância e monitoramento (WHO, 2018c).

Partindo deste princípio, os testes a serem realizados e as especificações a serem utilizadas devem observar os motivos para uma amostra específica ser testada e devem possuir um racional lógico. Assim, avaliar impurezas ou dissolução sem que o doseamento não seja executado não é razoável. Do mesmo modo, se o objetivo é verificar a conformidade de um produto com as especificações declaradas para fins de introdução no mercado, as informações aprovadas no respectivo dossiê devem ser usadas. Mas, se o objetivo é avaliar produtos contendo os mesmos ingredientes ativos na mesma forma farmacêutica, mas relacionados a diferentes fabricantes, especificações farmacopeicas são recomendadas. No entanto, nessa situação, a não conformidade em relação às especificações farmacopeicas não implica, necessariamente, no não cumprimento com as especificações aprovadas; contudo, indica a necessidade de uma observação mais aprofundada sobre o produto e das condições da concessão de seu registro (WHO, 2016; 2018c).

A OMS destaca também que, apesar dos esforços para harmonização das farmacopeias, ainda existem muitas diferenças entre elas. Assim, quando uma monografia para um determinado fármaco ou medicamento está disponível em mais

de uma farmacopeia, deve ser considerada a monografia e a farmacopeia adequada (WHO, 2016; 2018c).

Diante de todos estes fatores, entre outras informações necessárias, o laboratório deve ser minimamente informado da especificação a ser aplicada nas análises e, conseqüentemente, dos limites de tolerância e métodos analíticos a serem utilizados (WHO, 2018c).

O Quadro 3 apresenta comparativo entre as AR no processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos. De modo geral, foram observadas muitas semelhanças entre essas autoridades e as recomendações da OMS, seja pela utilização de abordagem baseada em risco para a seleção de produtos (FDA, 2015) (INFARMED, 201-; EDQM, 2014; FDA, 2015; ANVISA, 2016d; EDQM, 2016b; INVIMA, 2017; WHO, 2018c), seja pela utilização da especificação aprovada como parâmetro decisivo na avaliação da qualidade (FDA, 201--a; 2015). A existência de programas institucionalizados e com periodicidade definida também foi constatada, exceto no sistema regulatório brasileiro (INFARMED, 201-; BRASIL, 2013b; EDQM, 2014; FDA, 2015; EMA, 2016c; INVIMA, 2017).

A presença de laboratórios analíticos diretamente vinculados à estrutura organizacional da AR é um facilitador mas não pré-requisito para a execução de programas (WHO, 2010; PRIBLUDA et al., 2014) e está presente no INVIMA, FDA e INFARMED, enquanto que a ANVISA e EMA atuam por meio de laboratórios designados, vinculados a entes da federação - no caso do Brasil (BRASIL, 2015; 2017b), e de laboratórios de responsabilidade de Estados-membro da EU - no caso da AR europeia (EDQM, 2016a). Nos processos regulatórios norte-americanos foram identificados dispositivos bem estabelecidos que promovem a convergência entre as especificações regulatórias e as especificações oficiais, minimizando a possibilidade de divergências entre elas (USP, 2016; 2017). Em contrapartida, esta convergência não é planejada institucionalmente no contexto latino-americano (LIMA, 2017) e, no sistema europeu é dependente de cada Estado-membro, não existindo, até onde é sabido, uma ferramenta disponível para promover a convergência entre especificações analíticas nas monografias individuais das 16 farmacopeias nacionais existentes do bloco (EDQM, 2016a; EMA, 2016b; WHO, 2018a).

QUADRO 3: Comparativo entre os procedimentos das autoridades regulatórias no processo analítico de avaliação da conformidade de medicamentos.

País/ Autoridade Regulatória → Itens ou questões avaliadas ↓ ^a	Brasil/ ANVISA	UE/ EMA	Portugal/ INFARMED	Colômbia/ INVIMA	EUA/ FDA
Sobre a AR:					
Ano de criação.	1999	1995	1993	1993	1862
Foi evidenciada a existência de laboratório com competência legal para analisar medicamentos disponibilizados no mercado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Quando existente, o laboratório é diretamente vinculado à AR?	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Sobre os programas de monitoramento da qualidade de medicamento					
Há programa institucionalizado para monitoramento de produtos após a concessão de registro ao medicamento?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
O programa institucionalizado, quando existente, possui periodicidade definida?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Foram identificados dados analíticos que evidenciem continuidade do programa institucionalizado?	Não ^b	Sim	Sim	Sim	Sim
O programa existente possui critérios definidos para a seleção dos produtos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Há regulamento público ou guia que descreva como deve ser realizado o procedimento de colheita de amostras de medicamentos para fins de fiscalização da qualidade?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Conforme processo analítico de avaliação da conformidade, como regra geral, é adotada especificação farmacopeica como referência de qualidade na análise inicial das amostras?	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Conforme processo analítico de avaliação da conformidade, como regra geral, é adotada especificação aprovada como referência de qualidade na análise inicial das amostras?	Não	Não	Sim	Não	Não

Continua

Continuação

País/ Autoridade Regulatória → Itens ou questões avaliadas ↓ ^a	Brasil/ ANVISA	UE/EMA	Portugal/ INFARMED	Colômbia/ INVIMA	EUA/ FDA
Conforme processo analítico de avaliação da conformidade, como regra geral, é adotado especificação desenvolvida pelo laboratório como referência de qualidade na análise inicial das amostras?	Não	Sim	Não	Não	Não
Conforme processo analítico de avaliação da conformidade, como regra geral, as amostras que apresentaram dados analíticos discrepantes, fora de especificação, sem identificação de uma causa óbvia para a ocorrência de tal resultado, por exemplo, são submetidas à reavaliação utilizando o método aprovado para fins de concessão de registro do produto?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Existem normativas ou regulamentos que possibilitam às entidades reguladas apresentarem contra-argumentos frente um laudo insatisfatório produzido em um laboratório oficial de controle?	Sim	Não	Não	n.i.	n.i.
Sobre a farmacopeia:					
Existe farmacopeia nacional?	Sim	n.a.	Sim	Não	Sim
Nacionalmente, além da farmacopeia nacional, se houver, outras farmacopeias estrangeiras são reconhecidas pela AR?	Sim	n.a.	Não	Sim	Não
Se farmacopeias estrangeiras são reconhecidas pela AR, é permitido adotá-las como alternativa à farmacopeia nacional, se houver, mesmo havendo monografia específica na farmacopeia nacional?	Não	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
É permitido adotar farmacopeias estrangeiras em complemento à farmacopeia nacional / regional?	Sim	n.a.	n.i.	n.a.	Sim
Se monografia específica for inexistente na farmacopeia nacional, se houver, existem critérios de priorização para o uso das farmacopeias não nacionais reconhecidas?	Não	n.a.	n.a.	Não	n.a.

Continua

Conclusão

País/ Autoridade Regulatória → Itens ou questões avaliadas ↓ ^a	Brasil/ ANVISA	UE/ EMA	Portugal/ INFARMED	Colômbia/ INVIMA	EUA/ FDA
Existe farmacopeia regional?	Não ^c	Sim	Sim	Não ^c	Não
Se as farmacopeias regionais são reconhecidas pela AR, ela possui prioridade de uso frente à farmacopeia nacional (se houver), mesmo havendo monografia específica no compêndio nacional?	n.a.	Sim	Sim	n.a.	n.a.
É permitido adotar farmacopeias nacionais em complemento à farmacopeia regional?	n.a.	n.a.	Sim	n.a.	n.a.
Existem procedimentos institucionalizados na AR que promovam a convergência entre as especificações regulatórias e a oficial, minimizando as divergências entre elas?	Não	Sim	Sim	n.a.	Sim
Sobre os parâmetros de qualidade:					
Há normativas que expressam a finalidade e a distinção entre as especificações da qualidade para fins de solicitações de registro do medicamento <i>versus</i> especificações de liberação de lote e, aquelas previstas na farmacopeia?	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Para fins de solicitação de registro do medicamento, há normativas ou regulamentos que impedem ou dificultam a aprovação de limites de tolerância mais amplos ou métodos e técnicas analíticas aquém daqueles estabelecidos na farmacopeia nacional/regional, quando existente?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Há normativas que expressam como regra para os programas de monitoramento da qualidade de medicamentos a adoção das especificações da qualidade (limites de tolerância e métodos de análise) descritas na farmacopeia nacional?	Sim	Sim	Sim	n.a.	Sim
Há normativas que expressam a prevalência de especificações da qualidade (limites de tolerância e métodos de análise) descritas na farmacopeia nacional para fins de monitoramento de mercado, inclusive em casos de litígio?	Não	Sim	Sim	n.a.	Sim

a - Para referências, veja texto. b - Conforme dados do TCU sobre a descontinuidade do Programa e ausência de dados públicos. Os dados de 2001/2003, 2004/2006, 2007/2012 e 2016/2017 citados no texto são baseados em artigos, apresentações e notícias sobre o assunto (SILVA, 2003; SINDUSFARMA, 2016; TCU, 2016; ANVISA, 2018c). c - A Farmacopeia MERCOSUL não foi considerada neste item pela escassez de informações sobre ela e por não ser relatada pela OMS (WHO, 2018a). AR: Autoridade Regulatória; n.i.: Item não identificado nos documentos consultados; n.a.: Não aplicável; TCU: Tribunal de Contas da União.

4.1.7 OUTRAS FARMACOPEIAS E ENTIDADES

Conforme a metodologia adotada neste estudo, foram também consultadas as Ph. Arg. e Ph. Brit. no desenvolvimento deste trabalho.

Segundo o compêndio argentino, os procedimentos analíticos de avaliação da conformidade de medicamentos adotados no País envolvem a avaliação da conformidade destes produtos com base nas especificações farmacopeicas ou especificações anexas ao dossiê de registro do produto. Neste sentido, conforme a Ph. Arg., seu objetivo principal é promover a saúde pública por meio do estabelecimento das especificações necessárias para definir a qualidade física, química ou biológica de substâncias medicinais e excipientes destinados ao uso humano. Partindo desta premissa, o uso deste compêndio é obrigatório, devendo os produtos comercializados no país atender às especificações nele descritas (ANMAT, 2013).

A Ph. Arg. expressamente manifesta alguns aspectos importante nesta questão das especificações da qualidade. Segundo o compêndio, os ensaios, quantificações e limites de tolerância adotados são subsidiados pelos métodos descritos. Além disso, é recomendado que as especificações de liberação de lotes sejam mais restritivas que aquelas descritas na Farmacopeia. É citado também que, por se tratar de especificações oficiais, testes alternativos podem ser utilizados desde que comprovem ser mais adequados que o oficial do ponto de vista da precisão, seletividade, especificidade ou, ainda, da simplificação de processo. Contudo, destaca que em caso de indecisão ou litígio, os testes farmacopeicos são conclusivos ou definitivos (ANMAT, 2013).

De modo semelhante, a Ph. Brit. cita que um artigo destinado a uso medicinal descrito no compêndio deve obedecer os requisitos da monografia, exceto quando o próprio compêndio indicar de outra forma, durante todo o prazo de validade estabelecido (MHRA, 2019). O compêndio britânico também destaca que o fabricante não é obrigado a realizar, em sua rotina produtiva, todos os testes previstos na monografia ou utilizar os métodos descritos. Contudo, deve assegurar, por outros meios, que estes requisitos serão cumpridos. Neste sentido, cita a validação, controle do processo de fabricação, bem como a utilização de métodos alternativos de análise para atingir tal propósito (MHRA, 2019). É destacado ainda que os limites de tolerância indicados nas monografias não devem ser ampliados,

uma vez que nestes já estão inclusos erros analíticos gerais. Além disso, cita que requisitos adicionais podem ser necessários, em razão das especificidades de cada produto, ativo ou formulação (MHRA, 2019). É importante destacar que a Ph. Brit. incorpora as monografias da Ph. Eur. (MHRA, 2019).

No que se refere ao processo analítico de avaliação da conformidade, por razões diversas como limitação de recursos financeiros, regulamentos fracos, pessoal insuficiente ou laboratórios com infraestrutura precária, alguns países apresentam dificuldades para a estruturação de um programa robusto de monitoramento dos medicamentos disponíveis no seu mercado. Neste sentido, uma abordagem desenvolvida pelo programa de Promoção da Qualidade de Medicamentos (do inglês *Promoting the Quality of Medicines* - PQM), financiado pela Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional (do inglês *United States Agency for International Development* - USAID) em colaboração com a Ph. US e que está presente particularmente em países em desenvolvimento, tenta contornar tal situação. Este protocolo, denominado de Abordagem de Três Níveis (do inglês *Three-level Approach*), propõe a realização de triagens que se complementam, minimizando os custos das análises (PRIBLUDA et al., 2014).

O primeiro nível de triagem inclui inspeção visual e física dos produtos buscando identificar medicamentos vencidos com informações insuficientes, errôneas, fraudulentas, produtos com danos à embalagem ou com danos ou alterações visuais nos produtos. O segundo nível consiste na execução de testes analíticos rápidos que avaliem um número limitado de atributos da qualidade. Dentre os testes podem ser destacados a avaliação de identidade, conteúdo, impurezas e desintegração, para forma farmacêutica sólida, aplicando técnicas de cromatografia em camada delgada, reações colorimétricas e espectroscopia. O terceiro nível envolve testes de controle da qualidade de acordo com as especificações de registro do produto e exige condições laboratoriais adequadas e pessoal qualificado (PRIBLUDA et al., 2014).

A Abordagem de Três Níveis fortalece os sistemas de garantia da qualidade de medicamentos, permitindo uma melhor regulação do mercado farmacêutico, o que acaba reduzindo a prevalência de medicamentos de baixa qualidade (PRIBLUDA et al., 2014). Um levantamento no banco de dados do Programa de Promoção da Qualidade de Medicamentos indicou que 5,6 % de um total de 15.063 amostras coletadas e testadas, foram consideradas não conforme. A proporção de

não conformidades por região foi de 11,5 %, 10,4 % e 2,9 % para América do Sul, África e Ásia, respectivamente. Destaca-se que são dados relativos ao período de 2003-2013 e as amostras presentes neste banco de dados incluem principalmente medicamentos antibióticos, antimaláricos e antituberculosos (HAJJOU et al., 2015).

4.2 DADOS ANALÍTICOS COMO FERRAMENTAS PARA SELEÇÃO DOS PRODUTOS A SEREM INVESTIGADOS

4.2.1 SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS E EMPRESAS

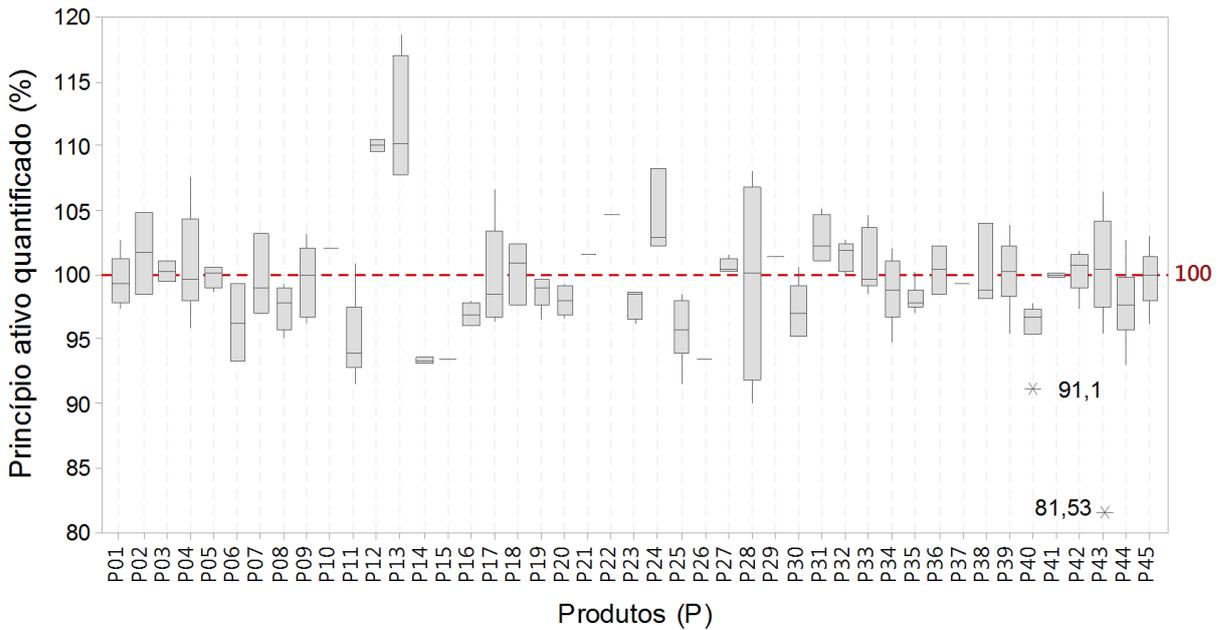
Uma característica comum identificada entre as AR citadas nesse estudo é a utilização de uma abordagem baseada em risco como critério de seleção e priorização dos medicamentos a serem incluídos em programas de avaliação da conformidade (INFARMED, 201-; EDQM, 2014; FDA, 2015; INVIMA, 2017; WHO, 2018c).

Os resultados desse trabalho mostraram que uma avaliação mais apurada dos dados analíticos pode fornecer uma informação adicional ao histórico de não conformidade dos medicamentos e a essa abordagem. Segundo observado, mesmo em conformidade, alguns produtos apresentaram valores de doseamento abaixo do rotulado em quase todas, ou na totalidade das amostras de lotes submetidos à análise. Isto pode constituir um problema, principalmente no que se refere a medicamentos de uso contínuo ou cuja atividade farmacológica seja altamente influenciada pela concentração plasmática, como é o caso dos antibióticos (HAJJOU et al., 2015; DAS et al., 2017).

Para medicamentos na forma farmacêutica comprimidos, foram identificados nesta situação aqueles a base de atenolol (P08) e propranolol (P25), onde 100 % das amostras dos lotes apresentaram valores de teor abaixo do rotulado; furosemida (P30), em 86 % das amostras; hidroclorotiazida (P33), em 67 %; e metildopa (P38), em 67 % das amostras. Todos, agentes anti-hipertensivos. Para o produto P38 – em razão do número de amostras avaliadas (três), e os valores quantificados para o princípio ativo, foi observado um deslocamento do gráfico de *Boxplot* ou diagrama de caixa próximo aos 100 % (Figura 4).

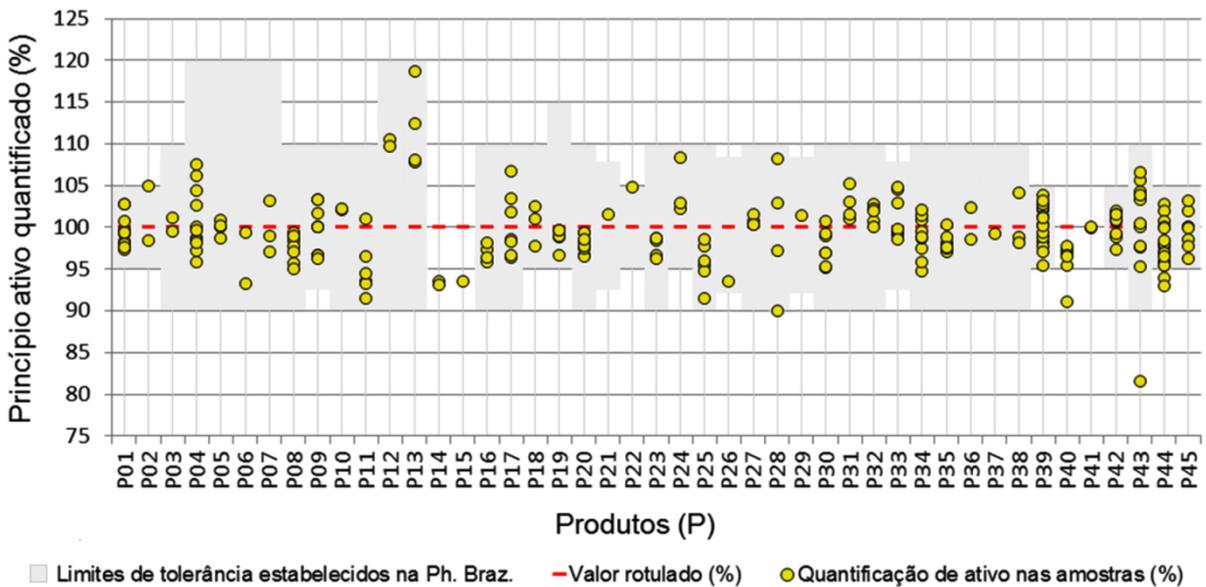
FIGURA 4: Representação da distribuição dos valores de doseamento das diferentes amostras de lotes dos produtos avaliados: A) Representação em *Boxplot* ou diagrama de caixa; B) Representação dos valores pontuais e considerando-se os limites de tolerância estabelecidos na Ph. Braz.

A - Análise de doseamento das amostras - Boxplot



* - Outliers

B - Análise de doseamento das amostras e limites de tolerância da Ph. Braz.



Pode ser enquadrado neste cenário o antidepressivo tricíclico amitriptilina (P20), o antifúngico cetoconazol (P16), e o antiemético metoclopramida (P23), todos com 100 % das amostras dos lotes com teor de ativo abaixo do rotulado. Em 86 % das amostras de lamivudina (P35), um antirretroviral integrante do protocolo de tratamento contra o HIV, o teor esteve abaixo do esperado. Para o agente antiviral aciclovir (P01), o antibiótico beta-lactâmico ampicilina (P07) e o ibuprofeno (P34), um anti-inflamatório não esteroidal, entre 67 % e 70 % das amostras dos lotes estavam nesta situação, conforme laudos de análise.

Nos casos da metildopa (P38) e ampicilina (P07), deve ser levado em consideração que apenas três amostras de lotes de cada um destes produtos foram submetidas ao processo analítico de avaliação da conformidade. Mesmo nesta situação, a mediana destas amostras estava abaixo do valor rotulado.

As formas farmacêuticas líquidas (suspensão ou solução oral e injetável) não apresentaram um comportamento diferente, uma vez que não foram raros os produtos que se concentravam à margem do valor rotulado, tendendo aos limites de tolerância superior ou inferior, quando se considera os limites estabelecidos na Ph. Braz.

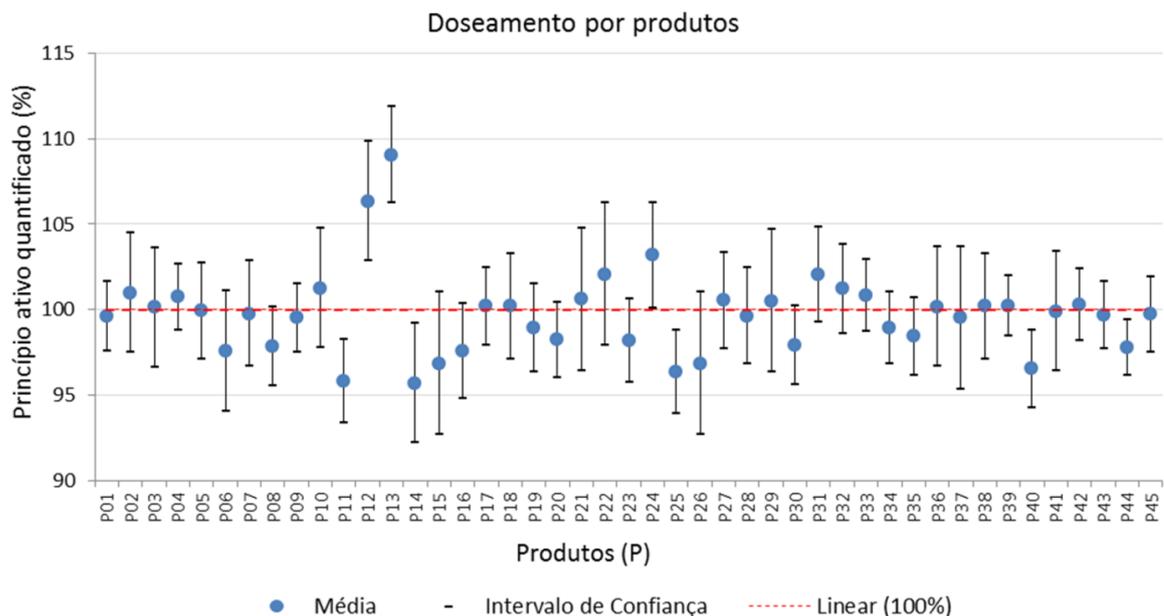
Considerando apenas os produtos com 04 ou mais amostras avaliadas e onde 80 % destas se concentravam em um dos extremos dos limites de tolerância, é possível destacar a bromoprida solução oral (P11), clonazepam solução oral (P19) e nimesulida suspensão oral (P40), cujos valores de teor se concentraram no limite inferior da tolerância. Para os produtos cefalexina pó para suspensão ou suspensão oral (P13), diazepam solução injetável (P27), furosemida solução injetável (P31) e haloperidol solução oral (P32), os valores se concentraram próximos ao limite superior da tolerância (Figura 4).

Para a forma farmacêutica cápsula gelatinosa dura, relacionada aos produtos amoxicilina (P04), ampicilina (P06) e piroxicam (P44), apesar das poucas amostras de lotes avaliadas (32 amostras), houve distribuição relativamente homogênea, com exceção feita ao produto P06, cujos primeiro e terceiro quartis se confundiram com os valores mínimo e máximo relatados nos laudos. Contudo, para esse produto foram avaliadas apenas duas amostras.

Embora esta avaliação individual seja válida e útil, considerando o IC de 95 %, é possível destacar apenas os produtos P11 (antiemético), P14 (antibiótico beta-lactâmico), P25 (anti-hipertensivo), P40 e P44 (anti-inflamatório não esteroidal), que

apresentaram níveis de quantificação para doseamento, em média, menores que o valor rotulado, ao passo que os produtos P12, P13 (antibiótico beta-lactâmico) e P24 (anti-histamínico) apresentaram valores, em média, acima desse nível. A Figura 5 mostra a distribuição dos valores de doseamento considerando o intervalo de confiança citado. Caso necessário, a Tabela 8 do material complementar apresenta detalhamento desses dados.

FIGURA 5: Distribuição dos valores de doseamento segundo os laudos de análise avaliados – IC 95 %.



Nota: % "Média" estimada pelo modelo misto. "Linear (100%)" se refere ao valor rotulado. IC: Intervalo de confiança.

Portanto, os dados indicaram que as categorias terapêuticas dos medicamentos são um fator importante que deve ser considerado em um programa de monitoramento pós-comercialização. Contudo, a identificação dos grupos de produtos se mostrou mais factível com a uso de estatística descritiva via diagrama de caixas do que com um modelo mais complexo de estatística inferencial.

Este mesmo raciocínio pode ser direcionado às empresas fabricantes. Com o conjunto de dados disponíveis foi possível sugerir a existência de características de fabricação comuns a determinados laboratórios farmacêuticos no que se refere à qualidade de medicamentos. Neste sentido, foram observadas tendências de produção de lotes de medicamento com valores de doseamento de ativo abaixo do rotulado por alguns fabricantes. Neste cenário, considerando apenas empresas com 4 ou mais amostras de lotes analisadas, destacaram-se os fabricantes C04, C07,

C14, C18, C28, C37 e C48, para os quais, entre 75 % e 100 % dos lotes produzidos e avaliados, o ativo quantificado apresentou teor abaixo do valor rotulado. No sentido inverso, somente para as empresas C11 e C20 entre 75 % e 100 % das amostras analisadas o valor de princípio ativo foi quantificado acima de 100 % (Figura 6).

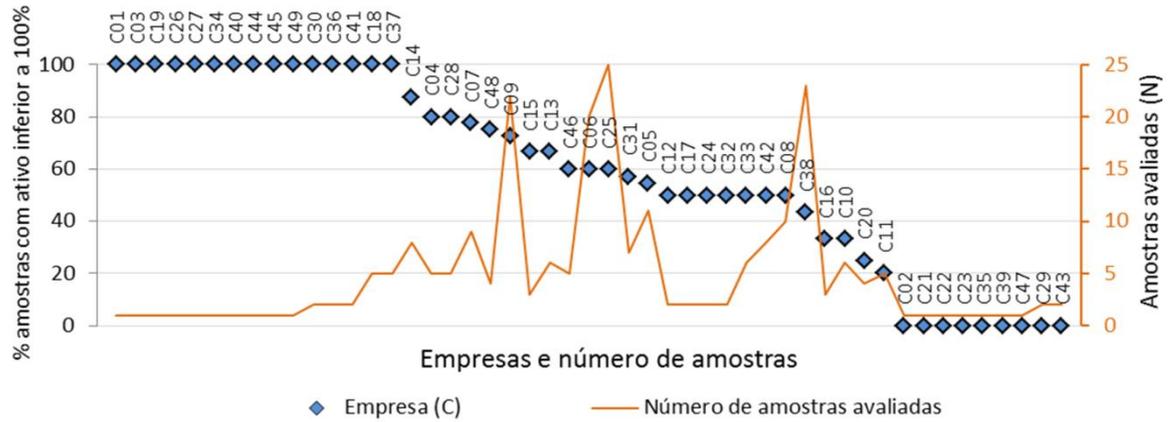
Para as empresas C28 e C48, em razão do número de amostras avaliadas, cinco e quatro respectivamente, e os valores encontrados para os ativos, foi observado um deslocamento na representação por *Boxplot* em direção aos 100 %. Apesar disso, a mediana para a empresa C48, permaneceu abaixo do valor rotulado. A empresa C14 pode ser destacada devido à tendência de identificação de lotes com valores que se concentram abaixo do ideal, ou seja, 100%, conforme pode ser visualizado na Figura 6. Caso necessário, as Tabelas 9 e 10 do material complementar apresentam a descrição dos valores representados.

Embora essa tendência observada na avaliação individual seja considerada válida e útil, não foi estatisticamente significativa, uma vez que todas as empresas alcançaram o valor rotulado de 100 % no IC 95 %, conforme também observado na Figura 6. Apesar disso, a tendência ao limite inferior da tolerância foi confirmada quando foi considerada a média dos lotes, sendo ela a mínima de 99,04 % e máxima de 99,76 %. Tal aspecto, além de reforçar a necessidade de monitoramento de empresas específicas, confirma a estatística descritiva via diagrama de caixas como ferramenta útil e de simples aplicação para a seleção de empresas em programas de monitoramento.

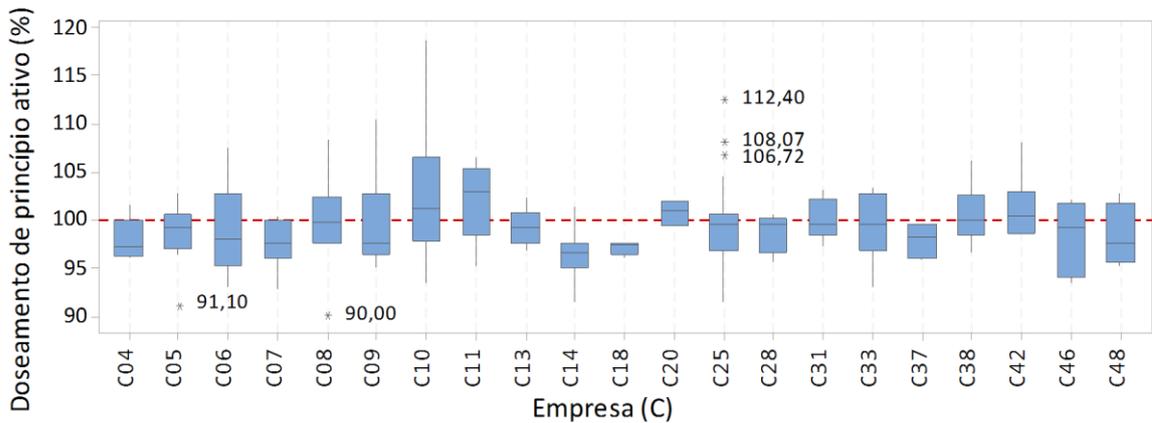
É importante acrescentar que embora as análises utilizadas para subsidiar esse estudo sejam decorrentes de amostragens aleatórias, portanto, estatisticamente não são representativas do lote do produto ou do mercado farmacêutico, essa tendência importante ao limite inferior da tolerância no agrupamento de dados por empresa fornece indícios de descumprimento com as BPF. Fazendo analogia com um processo produtivo sob controle, onde deve ser observada a menor variabilidade possível, e uma variação aleatória estável dos pontos em torno do alvo do processo, neste caso 100 % (MONTGOMERY, 2016), os resultados (obtidos se mostraram incompatíveis com essa lógica. Assim, sugerem que a seleção de medicamentos para os programas de monitoramento e priorização para reavaliação de certificação de BPF deve se concentrar nessas empresas e em seu portfólio.

FIGURA 6: Representação da distribuição dos valores de doseamento das diferentes amostras por empresa: A) Empresas com amostras avaliadas, número total de amostras de lotes por empresa e, o número de amostras (%) com quantificação de ativo inferior ao rotulado; B) Representação em *Boxplot* das empresas com quatro ou mais lotes avaliados; C) Distribuição dos valores de doseamento por empresa considerando-se IC 95 %.

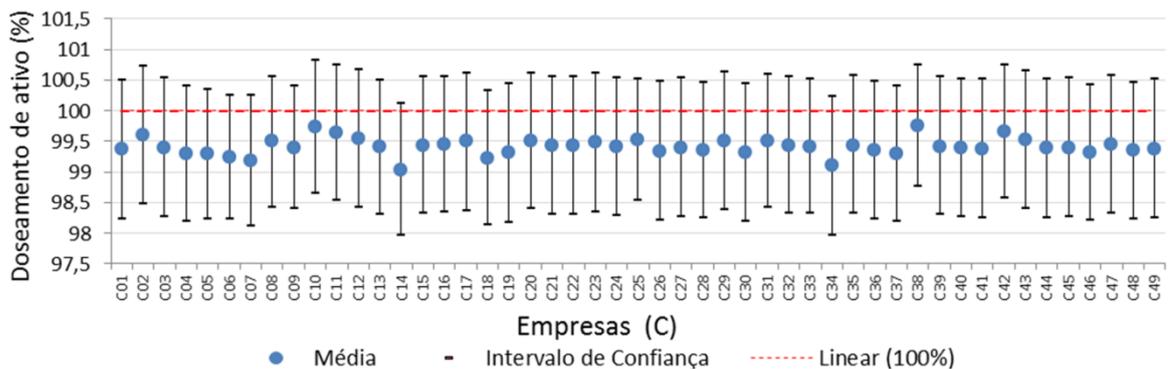
A - Amostras com quantificação de ativo inferior ao rotulado por empresa



B - Ativo quantificado nos produtos por empresa - Boxplot



C - Princípio ativo quantificado nos produtos por empresa - IC 95 %



Nota: % "Média" estimada pelo modelo misto. "Linear (100%)" se refere ao valor rotulado. N: número; * - *Outliers*; IC: Intervalo de confiança.

Outro ponto a ser considerado é que, embora a tendência ao limite inferior da tolerância observada no conjunto de dados utilizados não sejam suficientes para fazer inferências sobre seu o impacto clínico, e não é o objetivo desse trabalho, é um aspecto que carece de um estudo mais aprofundado uma vez que, além das características intrínsecas ao ativo à formulação, a ampla variação nos parâmetros da qualidade dos medicamentos pode efetivamente resultar em subatividade do produto, influenciando no resultado da terapia medicamentosa. Assim, mesmo que se demonstre a bioequivalência dos produtos, quando aplicável, a baixa qualidade desses implica em potenciais consequências clínicas adversas (MOET et al., 2009; PRIYANKA e JAYSHREE, 2016; DAS et al., 2017). Exemplo disso é que alguns autores têm reportado que a variabilidade entre lotes de medicamentos, com uma tendência de desempenho subpotente, tem resultado em diminuição no efeito terapêutico ou alta taxa de resistência a antibióticos (MOET et al., 2009; DAS et al., 2017), bioinequivalência de produtos de uso inalatórios para tratamento da asma (BURMEISTER GETZ et al., 2016; BURMEISTER GETZ et al., 2017), ou ainda, diferenças no perfil de coagulação em produtos biológicos a base de enoxaparinas (FAREED et al., 2011).

Contudo, uma ressalva se faz necessária. Deve ser mencionado que apesar do inegável avanço promovido pelos genéricos no que se refere à garantia de acesso aos medicamentos, equivocadamente, alguns autores correlacionam medicamentos de baixa qualidade com produtos genéricos, principalmente casos de subdosagem e alta variabilidade entre os lotes (MENDIS et al., 2007; LEVÊQUE, 2017). Fato é que, a variabilidade farmacocinética, bem como variabilidade entre lotes, existe e pode influenciar negativamente na eficácia medicamentosa, independentemente de se tratar de um medicamento de marca ou medicamento genérico (BURMEISTER GETZ et al., 2016; BURMEISTER GETZ et al., 2017).

A qualidade do medicamento é essencial para sua efetividade (MENDIS et al., 2007; LEVÊQUE, 2017). Portanto, a existência de um monitoramento contínuo da cadeia farmacêutica de suprimentos e monitoramento pós-mercado é essencial para garantir que os produtos, sejam genéricos ou produtos inovadores, cumpram com os requisitos de qualidade (BENNETT et al., 2017; LEVÊQUE, 2017). Consequentemente, boa parte dos problemas relacionados à qualidade dos medicamentos poderiam ser minimizados na existência de um sistema regulatório eficaz (RATANAWIJITRASIN e WONDEMAGEGNEHU, 2002).

Embora alguns países ainda necessitem estabelecer políticas claras quanto à substituição de medicamentos de marca por produtos genéricos (EL-JARDALI et al., 2017), e alguns autores apresentem algumas ressalvas à substituição genérica para determinadas categorias de medicamentos [como aqueles que possuem dose crítica, medicamentos com faixa terapêutica estreita, produtos com mecanismos especiais de liberação, produtos proteicos, produtos hormonais, medicamentos imunossupressores, entre outros (MANOLAKIS, 2007; ROTTEMBOURG e ROSTOKER, 2018)], tais fatos não são consenso. Mesmos nos casos clássicos, como medicamentos de índice terapêutico baixo, esta contraindicação é discutível. Em um levantamento de dados de estudos de bioequivalência apresentados à FDA, foi apontado diferença média nos parâmetros farmacocinéticos, concentração máxima atingida (C_{max}) e área sob a curva (AUC), entre produtos genéricos e inovadores, de 4,35 % e 3,56 %, respectivamente. Além disso, somente em cerca 2 % dos estudos, a área sob a curva do produto genérico diferiu do produto inovador em mais de 10 % (DAVIT et al., 2009).

Portanto, o foco na qualidade e monitoramento pós-mercado deve ser prioridade entre as AR.

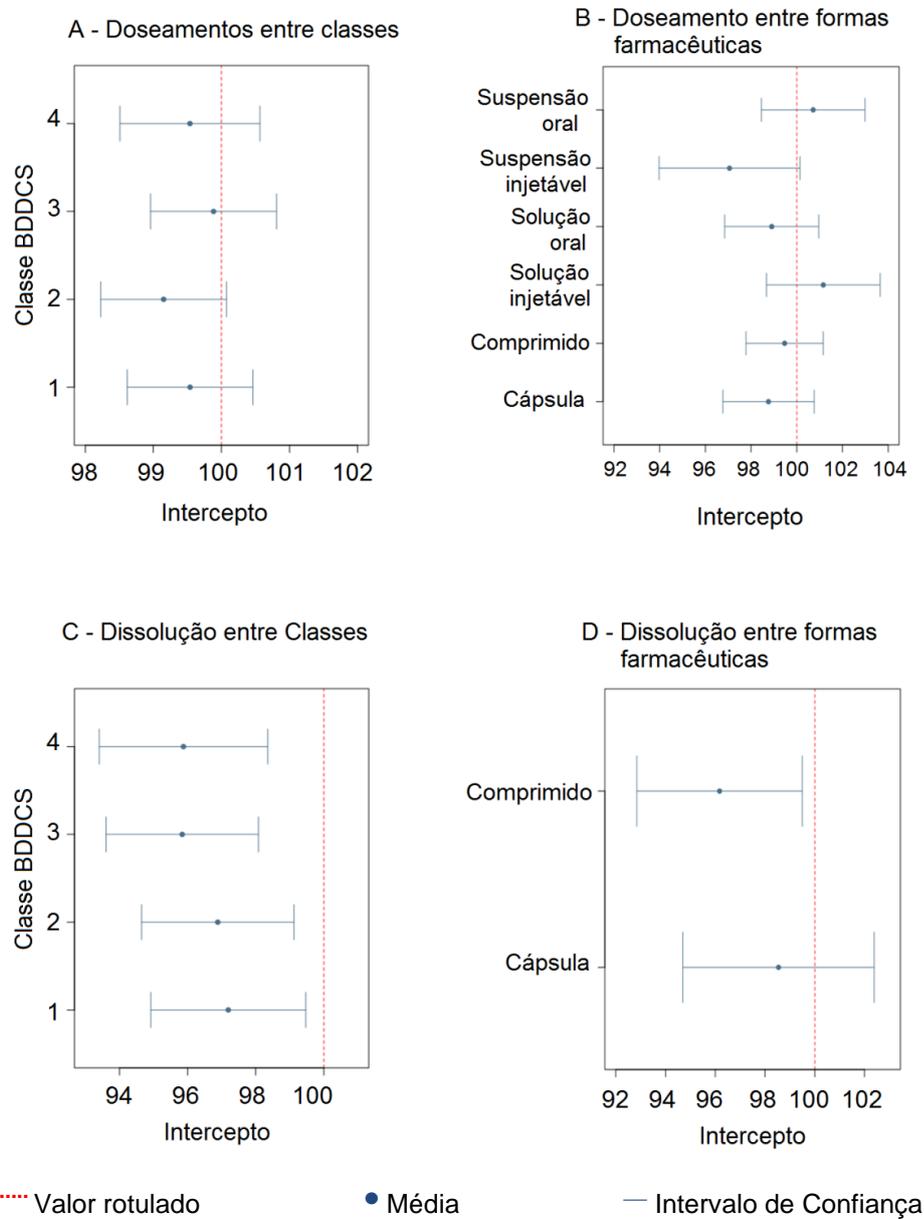
4.2.2 DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES QUANTIFICADOS DE PRINCÍPIO ATIVO NAS ANÁLISES DE DOSEAMENTO E DISSOLUÇÃO SEGUNDO A FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO E CLASSIFICAÇÃO BDDCS

Os valores de quantificação de princípio das análises de doseamento e dissolução reportados nos laudos de análise foram também agrupadas segundo a forma farmacêutica do produto e a classificação BDDCS. Os laudos de medicamentos relacionados à classe 2, suspensões injetáveis e cápsulas, relataram uma maior tendência ao limite inferior da tolerância (Figura 7). Contudo, quando foi considerado o IC 95 %, os níveis de doseamento, segundo a forma farmacêutica e classe BDDCS, estavam de acordo com valor rotulado.

Quando a avaliação foi feita com base nos valores quantificados de princípio ativo nos ensaios de dissolução, esta distribuição foi ainda mais homogênea (IC 95 %) tendendo à liberação integral do ativo, principalmente em cápsula gelatinosa dura. Os valores pontuais destes dados podem ser observados nas Tabelas 11 e 12 do material complementar. Diante disso, não foi observada uma correlação direta

entre quantificação de ativos nas análises de doseamento e dissolução *versus* forma farmacêutica e classificação BDDCS que pudesse ser indicada como ferramenta de priorização de produtos, diferentemente do ocorrido quando da comparação entre doseamento de princípio ativo por produto ou por empresa fabricante (Figura 7).

FIGURA 7: Distribuição dos valores quantificados de princípio ativo nos ensaios de doseamento e dissolução considerando a classificação BDDCS e a forma farmacêutica das amostras.



Nota: Amostras cuja classificação BDDCS é ausente, não foram representadas. Nesta ilustração gráfica as formas farmacêuticas pó para suspensão oral e suspensão oral foram agrupadas. % “Média” estimada pelo modelo misto. BDDCS: Sistema de classificação biofarmacêutica de disposição de fármacos.

4.3 DIFERENTES EXPECTATIVAS REGULATÓRIAS E SUAS IMPLICAÇÕES

A necessidade de harmonização dos requisitos de qualidade teve início entre 1930-1950, sendo inerente ao processo de fabricação de medicamentos em larga escala e a consequente necessidade de legislações mais robustas quanto à segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, 1999).

Em 2016, um relatório da EMA descreveu um levantamento sobre a regulamentação internacional de medicamentos. Seja com abrangência regional ou internacional, foi possível citar diversos esforços de harmonização dos sistemas regulatórios, alguns dos quais com objetivos semelhantes, vinculados ou ainda redundantes. Foram destacadas iniciativas regionais que envolvem países de uma área geográfica comum e tendem a ter como objetivos, além da harmonização regulatória, a partilha de trabalho, algumas vezes incluindo elementos de reconhecimento mútuo. Exemplo disso são os trabalhos desenvolvidos pela Organização Pan-americana da Saúde (OPAS), a Comunidade da África Oriental (EAC), a Comunidade para o Desenvolvimento da África Austral (SADC), a Associação de Nações do Sudeste Asiático (ASEAN), a Cooperação Econômica Ásia-Pacífico (APEC), a Rede de Autoridades Competentes de Medicamentos dos Países Ibero-Americanos (Rede EAMI), o MERCOSUL (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, 1999; EMA, 2016a; REGGI, 2017).

Dentre as iniciativas internacionais, que envolvem múltiplos países e regiões e podem ter diferentes objetivos, além daqueles descritos acima, o relatório citou as iniciativas desenvolvidas pela OMS, pelo ICH, pelo Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), pelo Fórum Internacional de Reguladores Farmacêuticos (IPRF), pela Coligação Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA), entre outros (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, 1999; EMA, 2016a; REGGI, 2017).

Tratando especificamente da harmonização dos padrões analíticos da qualidade, além das orientações da OMS, é importante destacar o impacto global do ICH e, conseqüentemente, das iniciativas de harmonização do Grupo de Discussão Farmacopeica (do inglês *Pharmacopeial Discussion Group* - PDG) (DAVANI, 2017). Criado em 1990, o ICH é um conselho constituído por autoridades regulatórias e representantes da indústria farmacêutica que proporciona discussões sobre os aspectos científicos e técnicos relacionados a qualidade e harmonização mundial

dos parâmetros da qualidade de medicamentos, incluindo nisso a harmonização de documentos farmacopeicos (CALAM, 1995; ICH, 2007; GÖRÖG, 2008). Assim, um esboço harmonizado pelo PDG é transmitido ao grupo de interesse do ICH para avaliação do ponto de vista da conformidade regulatória (DAVANI, 2017).

Contudo, aspectos relacionados ao arcabouço legal de cada país, a necessidade de flexibilização quanto às especificidades regionais, bem como temores quanto à perda da soberania nacional, limitam os processos de harmonização, inclusive aqueles relacionados aos padrões da qualidade (EMA, 2016a; SILVA e TAGLIARI, 2016). Assim, não raramente fatores políticos regionais podem superar a abordagem científica prevista na harmonização farmacopeica (DAVANI, 2017). Dessa forma, embora o processo de harmonização seja fundamentado no conhecimento científico, seu grande impulso é decorrente da internacionalização do mercado de produtos farmacêuticos e a possibilidade de reduzir custos (DAVANI, 2017). Pode ser acrescentado, ainda, que o consenso internacional sobre os procedimentos regulatórios, padrões de qualidade, segurança e eficácia pode impulsionar a introdução de novos medicamentos bem como aumentar a disponibilidade de produtos farmacêuticos seguros, eficazes e de boa qualidade, como os medicamentos genéricos, por exemplo, por meio de concorrência leal e redução nos preços. Portanto, a OMS tende a apoiar ações de harmonização nos níveis nacional, regional, inter-regional e internacional (RÄGO e SANTOSO, 2008).

É importante também destacar a existência de algumas desvantagem e limitações quando se trata de harmonização farmacopeica. Trata-se de uma atividade altamente trabalhosa e dispendiosa, visto o grande volume de monografias que são afetadas e que necessitarão de atualização após harmonização. Além disso, como é demandada a participação de especialistas provenientes de diferentes setores e AR, comumente é necessária a realização de dispendiosas reuniões presenciais. Além disso, vários aspectos não são passíveis de harmonização como, por exemplo, parâmetros de temperatura de armazenamento e aspectos relacionados à rotulagem das formas farmacêuticas (DAVANI, 2017).

Embora seja observada a existência de 59 farmacopeias no mundo (55 nacionais, 03 regionais ou sub-regionais e 01 internacional), os movimentos relacionados à harmonização farmacopeica têm focado principalmente na harmonização de monografias de insumos farmacêuticos e nos requisitos gerais da

qualidade de produtos acabados como determinação de peso, uniformidade conteúdo e massa, testes de desintegração e dissolução para cápsulas e comprimidos e os respectivos critérios de avaliação. Semelhantemente, para produtos líquidos, tem sido observada harmonização quantos aos procedimentos de determinação de volume e critérios de avaliação (TEJA et al., 2011; DONG et al., 2015; WHO, 2018a). Alguns autores têm avaliado comparativamente os procedimentos para avaliação da qualidade presentes na Ph. Brit., Ph. US, Ph. Eur., Farmacopeias Indiana e Japonesa e, descreveram que, embora ainda persistam diferenças, de modo geral, os parâmetros gerais são bastante semelhantes (TEJA et al., 2011; CHAVAN et al., 2018). Contudo, harmonizar não significa tornar iguais os diferentes compêndios, mas sim, que alguns requisitos ou atributos sejam iguais ou equivalentes (DAVANI, 2017).

Os resultados obtidos neste trabalho indicam que os limites de tolerância estabelecidos nas monografias individuais das diferentes farmacopeias são ponto importante a ser considerado quando se trata da harmonização. Tal conclusão é possível em razão diferença entre estes limites e a sua influência nas decisões quanto à conformidade ou não das amostras.

4.3.1 IMPACTOS DOS DIFERENTES CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO NA EXECUÇÃO E AVALIAÇÃO DO TESTE DE DISSOLUÇÃO

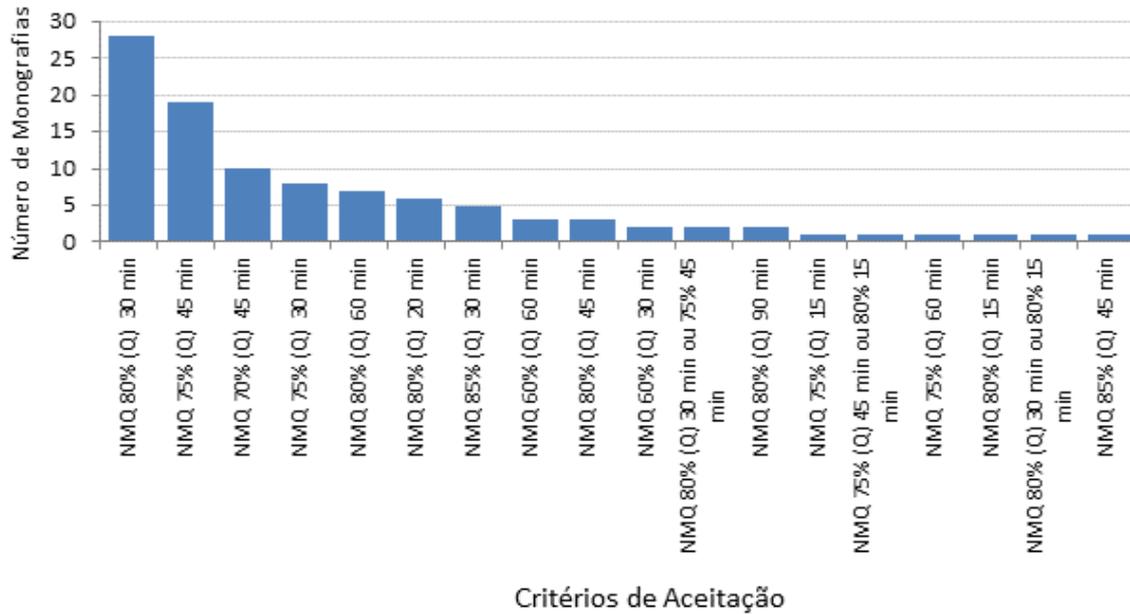
Focando nos testes de dissolução e considerando os produtos relatados nos laudos de análise utilizados na pesquisa, o mínimo 80 % de dissolução após 30 minutos é o critério de aceitação citado em 28 das 101 monografias consultadas que descrevem a avaliação do parâmetro; 75 %, após 45 minutos, em 19 monografias; e 70 % após 45 minutos em 10 monografias. Além destes três critérios, é ainda possível identificar doze outros critérios de aceitação nas farmacopeias utilizadas neste estudo, conforme pode ser visualizado na Figura 8.

A Ph. Braz. foi o compêndio para o qual foi observada maior variabilidade desses critérios de aceitação seguida da Ph. US, Ph. Arg., Ph. Por., Ph. Brit. e Ph. Int. Contudo, o elenco de produtos utilizados neste trabalho foi baseado no programa brasileiro, de modo que dos 31 produtos onde esta avaliação é aplicável, a Ph. Braz possui monografia para 30, a Ph. US para 27, a Ph. Brit. para 10, a Ph.

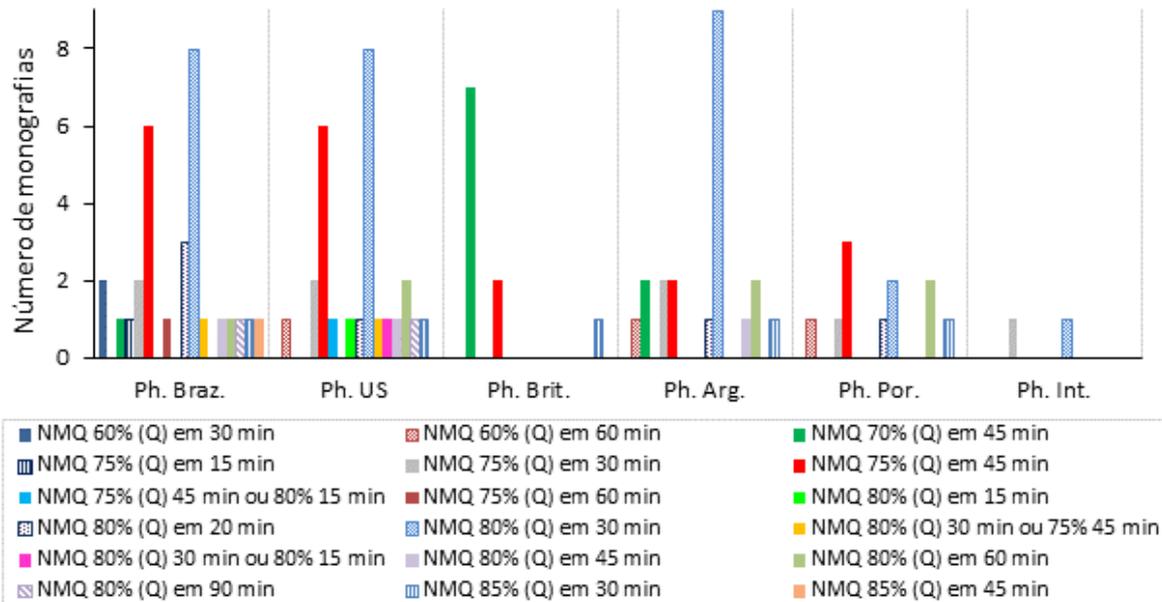
Arg. para 21, a Ph. Por. para 11 e a Ph. Int. para 2., o que justifica essa variabilidade.

FIGURA 8: Critérios de aceitação na avaliação da dissolução dos medicamentos. A) Frequência geral dos critérios de aceitação para o teste de dissolução nas monografias farmacopeicas; B) Critérios de aceitação descritos pelas diferentes farmacopeias utilizadas no estudo.

A - Frequencia dos diferentes critérios de aceitação - Dissolução



B - Critérios de aceitação adotados por farmacopeia - Teste de dissolução



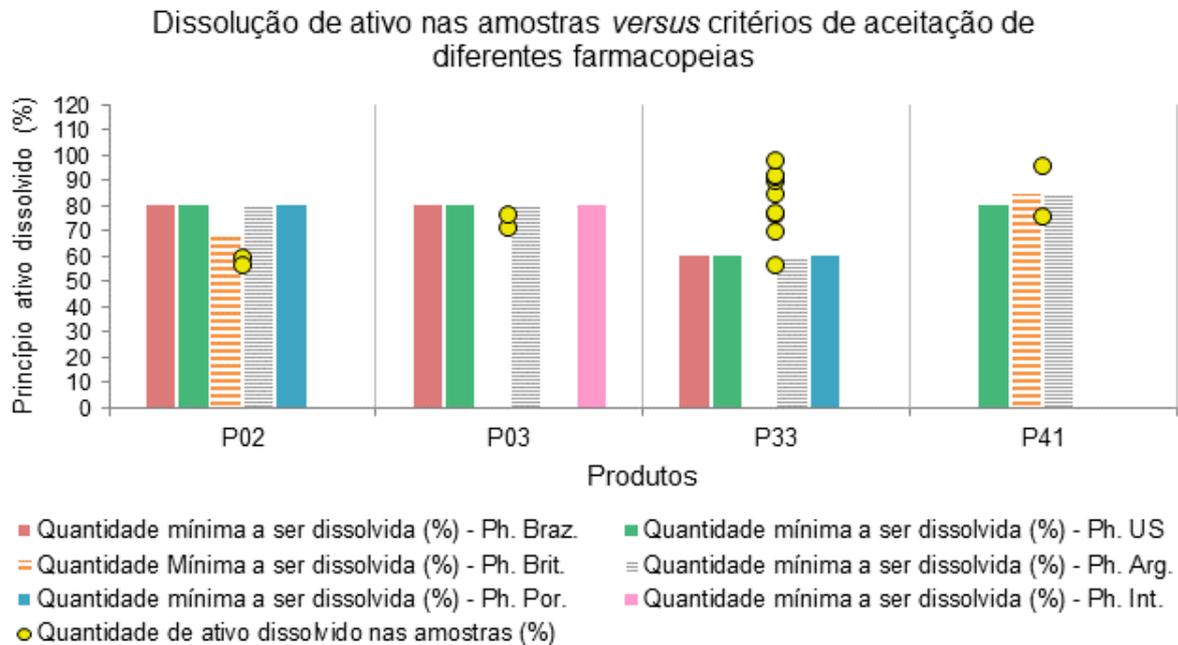
Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana; NMQ: Não menos que; Q: Quantidade dissolvida de fármaco; min: minuto.

Conforme os laudos de análise utilizados nesse trabalho, para cinco dos produtos avaliados (duas amostras de P02 e uma amostra de P03, P33 e P41) foram relatados resultados fora de especificação para o ensaio de dissolução, sendo quantificados 59,35 %, 56,14 %, 75,93 %, 56,25 % e 75,62 % de ativo dissolvido, respectivamente. As duas primeiras amostras foram avaliadas com base na Ph. Braz., enquanto as demais com base em especificações aprovadas. Entretanto, utilizando os resultados destas análises, mas empregando os critérios de aceitação descritos nas diferentes farmacopeias, foram observadas diferentes conclusões para as análises, conforme pode ser visto na Figura 9 e na Tabela 6. Na Figura 9 estão representados apenas os produtos cujas variações nos critérios de aceitação produziram diferentes conclusões para a análise. A representação da totalidade das amostras pode ser observada na Figura 17 do material complementar.

Assim, utilizando as especificações da Ph. Braz., foram identificadas cinco amostras com resultado fora de especificação para o teste de dissolução (duas amostras P02, duas P03 e uma P33). Segundo a Ph. Por., foram identificadas três amostras em desacordo (duas amostras P02 e uma P33). Quando foram considerados os dados da Ph. Arg. duas amostras foram insatisfatórias em P02, duas P03, uma P33 e uma P41; e pela Ph. US, duas amostras P02, duas P03, uma P33 e uma P41. Considerando a Ph. Int., duas amostras P03 estavam fora dos critérios de aceitação estabelecidos. Por fim, considerando a Ph. Brit., duas amostras (P02 e uma P41) estavam em desacordo com o compêndio.

Diante disto, a decisão quanto à conformidade da amostra para o teste de dissolução é influenciada pelo critérios de aceitação a ser aplicado. Dependendo do parâmetro a ser adotado, de 02 a 06 amostras podem ser consideradas não conforme em razão de teste de dissolução fora de especificação, afetando entre 02 a 05 empresas diferentes (Tabela 6).

FIGURA 9: Representação gráfica da distribuição dos valores quantificados de princípio ativo nos testes de dissolução em amostras de cápsulas e comprimidos frente aos critérios de aceitação de diferentes farmacopeias.



Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana; P: produtos.

TABELA 6: Comparação do número amostras com resultados fora de especificação para o teste de dissolução quando da aplicação dos critérios de aceitação de diferentes farmacopeias. Dados agrupados por produtos, e empresas afetadas.

Produto	Amostras e empresas afetadas – Teste de dissolução fora de especificação													
	L	C	Ph. Braz.	C	Ph. US	C	Ph. Arg.	C	Ph. Por.	C	Ph. Int.	C	Ph. Brit.	C
P02	2	C17	2	C17	2	C17	2	C17	2	C17	-	-	2	C17
P03	1	C15	2	C05 C15	2	C05 C15	2	C05 C15	-	-	2	C05 C15	-	-
P33	1	C25	1	C25	1	C25	1	C25	1	C25	-	-	-	-
P41	1	C07	-	-	1	C07	1	C07	-	-	-	-	1	C07
Total	5	4	5	4	6	5	6	5	3	2	2	2	3	2
%*	2,71	-	2,71	-	3,26	-	3,26	-	1,63	-	1,08	-	1,63	-

* - para o cálculo foram considerados os produtos com resultado fora de especificação *versus* o total de amostras nas formas farmacêuticas cápsula e comprimidos (184); L: Número de amostras conforme laudo de análise oficial; C: Empresas potencialmente afetadas, conforme a origem do limite de tolerância adotado; P: produtos. Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana.

Apesar destes dados, é importante considerar que o processo de desenvolvimento e seleção dos métodos de dissolução possui, ainda, certo caráter subjetivo em razão da gama de potenciais perfis²¹ que poderiam ser considerados aceitáveis (BREDAEL et al., 2015). Neste sentido, essa variabilidade e heterogeneidade são esperadas e foram observadas também quando comparados os parâmetros específicos dos métodos de análise descritos nas diferentes monografias, principalmente quando foi feita a correlação entre a solubilidade do fármaco e o pH do meio de dissolução, um dos conjuntos de dados mais importante para o desenvolvimento do método (BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015).

Para exemplificar, em compostos altamente solúveis (Classes 1 e 3), em razão das propriedades físicas do fármaco presente no medicamento e das condições fisiológicas do organismo, segundo a literatura, é esperada a utilização de meios ácidos (meio à base de HCl, em pH 4,5 e pH 6,8), bem como a utilização de pás em velocidade de 50 rotações por minuto (rpm) (BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015). Entretanto, comparando a classificação BDDCS de cada produto categorizado neste estudo e os parâmetros de análise descritos nas respectivas monografias presentes nas diferentes farmacopeias consultadas, mesmo quando preconizando o meio de dissolução esperado, há variabilidade na rotação, conforme pode ser observado no Quadro 4 (FDA, 1997; BREDAEL et al., 2015).

Para a utilização de cesto, a maioria das monografias descreve a velocidade de 100 rpm, que é a velocidade inicialmente a ser testada para este aparato durante o desenvolvimento do método (FDA, 1997; BREDAEL et al., 2015). Apesar dessa recomendação e, considerando que a seleção de um meio alternativo para acelerar a dissolução é preferível ao aumento na velocidade de rotação, a monografia da Ph., US para o produto P12 (Classe 3) e, a monografia da Ph. Braz. para o P34 (Classe 2) indicam a utilização de 150 rpm (BREDAEL et al., 2015).

²¹ Teste de dissolução e perfil de dissolução são duas análises similares que buscam avaliar a liberação do ativo na formulação, mas que possuem objetivos e finalidades distintas. Enquanto o primeiro determina o percentual da substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando sob condições experimentais definidas e é normalmente utilizado no controle de qualidade de rotina, o segundo permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo e é utilizado no desenvolvimento de formulações, controle de qualidade lote-a-lote, para subsidiar a isenção dos estudos de bioequivalência e alterações pós-registro. Contudo, estes testes compartilham a mesma fundamentação técnica e científica (ANVISA, 2010c; 2011a).

QUADRO 4: Demonstração da diversidade dos parâmetros específicos de análise nos testes de dissolução quando comparadas as monografias individuais entre as diferentes farmacopeias.

Classe BDDCS	Produtos	Parâmetros específicos do método de análise descritos nas monografias por produto					Comparação dos parâmetros **				
		Aparato	Rotação (rpm)		Meio de Dissolução*		1 - Aparato e rotação	2 - Meio de dissolução e faixa de pH	3 - BDDCS, meio de dissolução e rotação	4 - Meio entre as farmacopeias	5 - Aparato e forma farmacêutica
1	P02	P, C	50	-	Tampão acetato 0,05M pH 4,5 - 500mL	-	✓	✓	✓	✓	✓
1	P09	P	50	-	Fluido gástrico simulado (sem enzima) - 900mL	-	✓	✓	-	✓	✓
1	P18	P, C	75	100	Água - 900mL	-	✓	✓	-	✓	✓
1	P20	C	100	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	✓	✓	±	✓	✓
1	P24	C	100	-	HCl 0,01 M - 900mL	-	✓	✓	±	✓	✓
1	P25	C	100	-	HCl 1% - 1000mL	-	✓	✓	±	✓	✓
1	P26	C	100	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	✓	✓	±	✓	✓
1	P28	P	50	-	Água - 900mL	-	✓	✓	-	✓	✓
1	P29	C	100	-	Água - 900mL	-	✓	✓	-	✓	✓
1	P36	P	50	-	Tampão fosfato pH 6,8 - 900mL	Água - 900mL	✓	✓	✓	∅	✓
1	P42	P	50	-	Tampão fosfato pH 5,8 - 900mL	-	✓	✓	-	✓	✓
2	P03	P	50	75	HCl 0,1 M - 900mL	HCl 0,365% - 900mL	✓	✓	n.a.	±	✓
2	P16	P	50	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	✓	✓	n.a.	✓	✓
2	P34	P, C	50	150	Tampão fosfato pH 7,2 - 900mL	-	∅	∅	n.a.	✓	✓
2	P39	P	75	-	Tampão fosfato de potássio pH 7,4 + polissorbato 80 a 2% - 900mL	-	✓	∅	n.a.	✓	✓
2	P44	C	50	100	HCl 0,1 M - 900mL	Fluido gástrico simulado (sem enzima) - 900mL	✓	✓	n.a.	∅	✓

Continua

Conclusão

Classe BDDCS	Produtos	Parâmetros específicos do método de análise descritos nas monografias por produto					Comparação dos parâmetros **				
		Aparato	Rotação		Meio de Dissolução*		1 - Aparato e rotação	2 - Meio de dissolução e faixa de pH	3 - BDDCS, meio de dissolução e rotação	4 - Meio entre as farmacopeias	5 - Aparato e forma farmacêutica
2	P45	P	50	-	Água - 900mL	Água - 500mL	√	√	n.a.	±	√
3	P04	P, C	75	100	Água - 900mL	-	√	√	-	√	√
3	P06	C	100	-	Água - 900mL	-	√	√	-	√	√
3	P07	C	100	-	Água - 900mL	-	√	√	-	√	√
3	P08	P	50	-	Água - 900mL	Tampão acetato 0,1N pH 4,6 - 900ML	√	√	-	∅	√
3	P12	C	100	150	Água - 900mL	-	∅	√	-	√	√
3	P17	C	100	-	Água - 900mL	HCl 0,1 N - 900mL	√	√	-	∅	√
3	P23	C	50	-	Água - 900mL	-	√	√	-	√	√
3	P33	C	100	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	√	√	±	√	√
3	P35	P	50	-	Água - 900mL	HCl 0,1 N - 900mL	√	√	-	∅	√
3	P38	P	50	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	√	√	√	√	√
4	P01	P	50	75	HCl 0,1 M - 900mL	HCl 0,4% - 900mL	√	√	n.a.	±	√
4	P30	P	50	65	Tampão fosfato pH 5,8 - 900mL	-	√	√	n.a.	√	√
4	P41	P	50	-	Tampão acetato pH 4 - 750mL	-	√	√	n.a.	√	√
∅	P10	C	50	-	HCl 0,1 M - 500mL	-	√	√	-	√	√

* A normalidade (N), embora em desuso, ainda é reportada em algumas monografias vigentes. No quadro, esta unidade de concentração foi descrita tal qual encontrado nos textos oficiais, portando, não foi substituída pelo correspondente em molaridade (mol/L).

**Foi considerada a existência de correlação quando: em "1" a monografia reporta o uso de cesto a 100 rpm ou pá a 50-75 rpm; em "2" meio de dissolução descrito possui pH entre 1,1 a 6,8; em "3" são satisfeitas as condições: a) Classe BDDCS 1 ou 3, meio de dissolução à base de HCl ou pH entre 4,5 a 6,8), utilização de pás a 50 rpm; b) Classe BDDCS 2 ou 4, meio de dissolução com pH entre 1,1 a 6,8; 4 - constituição do meio, sua concentração e/ou volume é similar entre as monografias das diferentes farmacopeias; 5 - quando se trata de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata e monografia indica a utilização de cesto ou pá na análise (FDA, 1997; BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015). rpm: rotação por minuto; C: cesto; P: pá; n.a.: Não aplicável; ∅: Classificação BDDCS ausente; ±: Presença de alguma similaridade; ∅: Ausência de similaridade; √: Presença de similaridade; -: Inutilização de campo vazio.

Para produtos de baixa solubilidade (Classes 2 e 4), esta heterogeneidade foi ainda maior, o que seria justificado pela maior dificuldade no desenvolvimento do teste de dissolução adequado para estes produtos (BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015). Exemplo disso foi a utilização de pH 7,2 e 7,4 nos produtos P34 e P39, ambos Classe 2, enquanto a faixa usual do pH no meio de dissolução é de 1,1 a 6,8, bem como a utilização de surfactantes no meio nesse último caso (BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015).

Dentre os aspectos que apresentam certa convergência na comparação das monografias entre as diferentes farmacopeias é possível destacar a priorização no uso de espectrofotometria ultravioleta e visível (UV-Vis) na quantificação do ativo dissolvido, o tipo de aparato por forma farmacêutica e a constituição dos meios de dissolução. Para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, por exemplo, 100 % das monografias indicam a utilização de cesto (aparato 1) ou pá (aparato 2) no processo de análise, tal qual preconizado na literatura (BREDAL et al., 2015). Quanto aos meios de dissolução, há similaridade deste item nas monografias relacionadas a 23 dos 31 produtos para os quais o ensaio era aplicável. Para os 08 restantes houve discrepância quanto a constituição do meio, sua concentração e/ou volume (Quadro 4).

Essa variabilidade nos parâmetros específicos de análise implica a necessidade de um olhar diferenciado para os testes de dissolução. No desenvolvimento do método, mesmo que sejam observados os dados disponíveis na literatura, incluindo as especificações oficiais, a otimização da análise com base na sensibilidade às variáveis críticas da formulação, da concentração do ativo a ser quantificado e do processo produtivo aplicado ao produto específico, podem requerer modificações nos parâmetros específicos desse teste de desempenho (BROWN et al., 2005). Assim, por ser uma ferramenta de controle da qualidade de rotina, a definição dos parâmetros de execução do teste de dissolução com base em uma projeção do seu comportamento *in vivo* acaba se tornando um critério de escolha secundário (BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015).

Portanto, embora os dados de dissolução sejam requeridos para muitas formas farmacêuticas como cápsula, comprimido, gomas mastigáveis, entre outros, e tenham como um dos objetivos simular o comportamento da liberação de substância ativa de um medicamento em sua forma farmacêutica e sua consequente absorção pelo corpo, os dados clínicos, bem como os testes de bioequivalência

apresentados para fins de concessão de registro, possuem maior valor discriminativo (BURDICK et al., 2017; EMA, 2017). Em razão disso, a avaliação da dissolução é aplicável e eficiente no auxílio do desenvolvimento de formulação, no controle em processo, para examinar e assegurar a qualidade e avaliar a consistência e desempenho de produtos farmacêuticos entre lotes. Portanto, ela nem sempre reflete o desempenho clínico do produto bem como, nem sempre, é um parâmetro analítico conclusivo sobre a qualidade do medicamento (BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015; BURDICK et al., 2017).

Neste sentido, considerando que as especificações desenvolvidas pela empresa e, conseqüentemente aprovados pela AR, refletem essas especificidades do produto, a utilização destes dados na avaliação da conformidade é essencial para, efetivamente, inferir se o produto mantém o comportamento esperado (BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015; BURDICK et al., 2017). Tal fato ratifica a necessidade de ser observada, nos programas de avaliação da conformidade de medicamentos, a especificação aprovada no registro para o produto, principalmente quando tratar da avaliação da dissolução. Aliada a isso, é compreensível a dificuldade de harmonização das monografias específicas quanto a este teste de desempenho, visto as especificidades de cada mercado e dos produtos neles disponíveis.

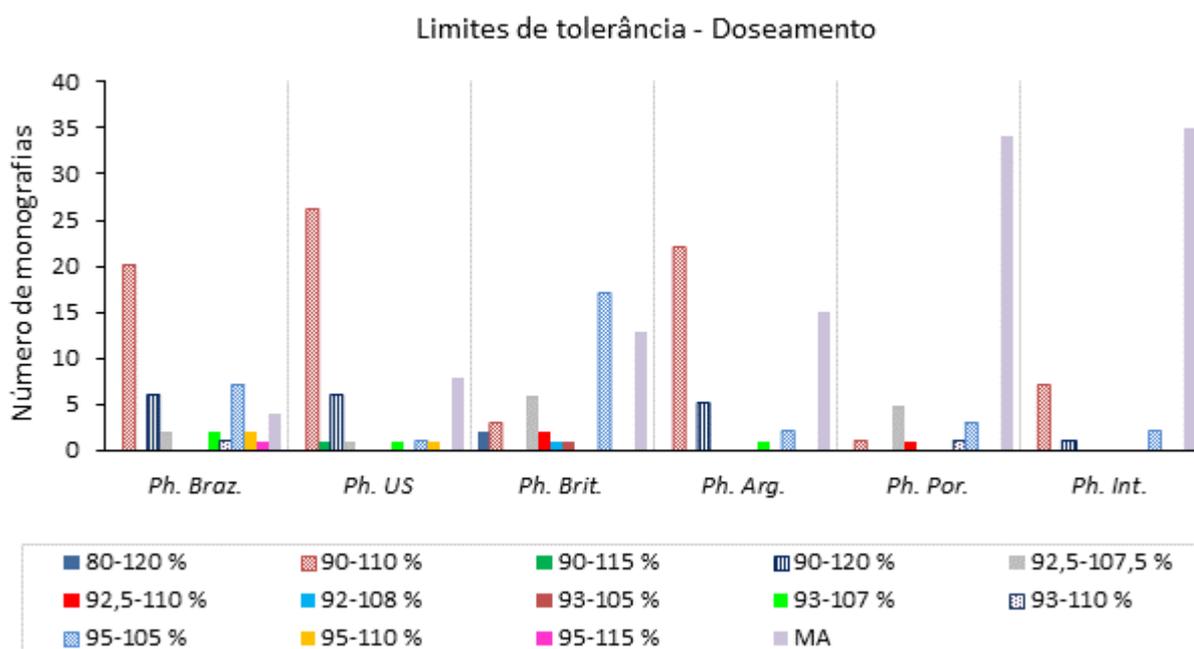
4.3.2 IMPACTOS DOS DIFERENTES LIMITES DE TOLERÂNCIA NAS ANÁLISES DE DOSEAMENTO DE PRINCÍPIO ATIVO

Concentrando nas análises de doseamento de princípio ativo e considerando o elenco de produtos objeto deste estudo, foi observado o perfil mais restritivo adotado pelos compêndios europeus. Na Ph. Brit., aproximadamente 53 % das monografias apresentam limites de tolerância entre 95 % e 105 % do rotulado. Na Ph. Port., 27 % das monografias também adotam estes limites e outras 45 % citam tolerância de 92,5 % a 107,5 %. Contudo, enquanto na Ph. Brit. foram identificadas monografias específicas para 32 dos 45 produtos avaliados, na Ph. Port. foram identificadas apenas 11 monografias (Figura 10).

Com relação aos compêndios americanos, as expectativas regulatórias são mais amplas. Assim, na Ph. US, aproximadamente 70 % das monografias adotam os limites de 90 % e 110 % para quantificação de princípio ativo; a Ph. Arg., 73 %; e na

Ph. Braz., 49 % das monografias citam esta tolerância. Ainda, na Ph. Braz., o segundo ponto de maior destaque são os limites de 95 % e 105 % do ativo (correspondendo a cerca de 17 % das monografias), enquanto que para Ph. US e Ph. Arg., é 90 % e 120 % (Figura 10).

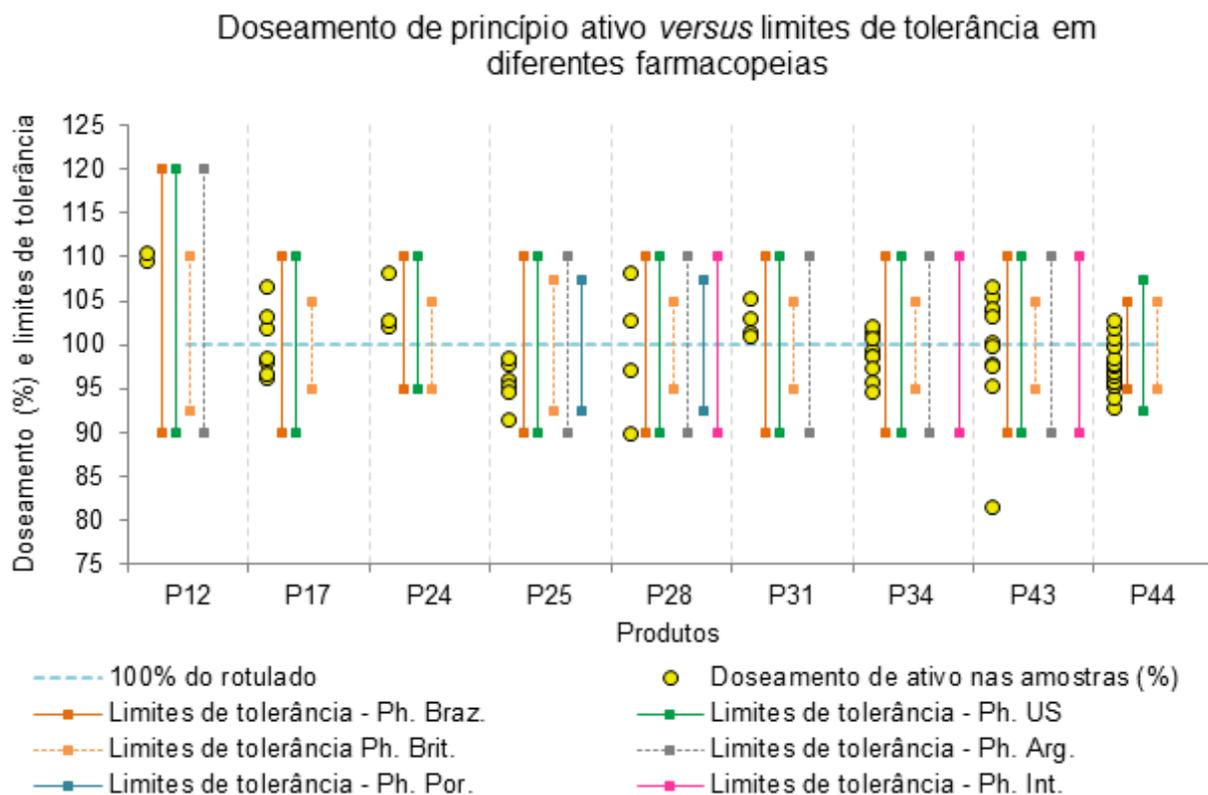
FIGURA 10: Representação gráfica dos limites de tolerância para análise de doseamento de princípio ativo reportados nas monografias das diferentes farmacopeias.



Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana; MA: Monografia ausente.

Conforme os laudos de análise utilizados nesse trabalho, dois dos produtos avaliados, P43 e P44, apresentaram amostras com resultado fora de especificação para o ensaio de doseamento (81,5 % e 94 % do teor declarado, respectivamente) sob a óptica da Ph. Braz. e das especificações aprovadas, respectivamente. Entretanto, utilizando os resultados destas análises, mas empregando os limites de tolerância descritos nas diferentes farmacopeias, diferentes desfechos foram observados, conforme mostrado na Figura 11 e Tabela 7. Estão representados, na Figura 11, apenas os produtos cujas variações nos limites tolerância produziram diferentes conclusões para a análise. A representação da totalidade das amostras pode ser observada nas Figuras 15 e 16 do material complementar.

FIGURA 11: Representação gráfica da distribuição dos valores de doseamento de princípio ativo em amostras frente aos limites de tolerância de especificações de diferentes farmacopeias.



Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana; P: produtos.

Com base nas especificações da Ph. Braz., foram identificadas três amostras com resultado fora de especificação para o doseamento (uma amostra do produto P43 e duas do P44). Com base na Ph. Por. foram identificadas três amostras em desacordo (uma amostra do produto P25 e duas do P28). Quando foram adotadas as especificações da Ph. Arg. e Ph. Int., apenas a amostra do produto P43 ficou fora dos limites de tolerância estabelecidos. Considerando os limites previstos na Ph. Brit., 13 amostras apresentaram resultado fora de especificação: uma amostra relacionada a cada um dos produtos P12, P17, P24, P25, P31, P34; duas amostras relacionadas a cada um dos produtos P28 e P44; e três amostras relacionadas ao produto P43. Segundo os parâmetros da Ph. US, apenas uma amostra relacionada ao produto P43 apresentou resultado fora de especificação para a análise de doseamento.

Diante disto, a decisão quanto à conformidade da amostra é fortemente influenciada pelo limite de tolerância a ser aplicado e em maior grau que o observado para o teste de dissolução. Dependendo do parâmetro a ser adotado, de 01 a 13 amostras podem ser consideradas não conforme em razão de resultado fora de especificação para a análise de doseamento, afetando entre 1 e 10 empresas diferentes (Tabela 7).

TABELA 7: Comparação do número amostras com resultados fora de especificação para o ensaio de doseamento quando da aplicação de limites de tolerância de especificações de diferentes farmacopeias. Dados agrupados por produtos, e empresas afetadas.

Produto	Amostras e empresas afetadas - Doseamento fora de especificação													
	L	C	Ph. Braz.	C	Ph. US	C	Ph. Arg.	C	Ph. Por.	C	Ph. Int.	C	Ph. Brit.	C
P12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	C09
P17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	C25
P24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	C08
P25	-	-	-	-	-	-	-	-	1	C25	-	-	1	C25
P28	-	-	-	-	-	-	-	-	2	C08 C42	-	-	2	C08 C42
P31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	C43
P34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	C14
P43	1	C34	1	C34	1	C34	1	C34	-	-	1	C34	3	C09 C11 C34
P44	1	C06	2	C06 C07	-	-	-	-	-	-	-	-	2	C06 C07
Total	2	2	3	3	1	1	1	1	3	3	1	1	13	10
%*	0,83	-	1,25	-	0,42	-	0,42	-	1,25	-	0,42	-	5,41	-

* - para o cálculo foram considerados os produtos com resultado fora de especificação *versus* o total de amostras (240); L: Número de amostras conforme laudo de análise oficial; C: Empresas potencialmente afetadas, conforme a origem do limite de tolerância adotado; P: produtos. Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana.

Não é possível afirmar que os achados deste estudo são inesperados, visto que as diretrizes da OMS para a realização de programas de monitoramento da qualidade dos medicamentos citam que quando uma monografia para um

determinado medicamento, que está sendo testado, é disponível em mais de uma farmacopeia, a capacidade dos diferentes métodos e especificações em revelar problemas na qualidade deve ser considerada, ou seja, podem expressar resultados distintos (WHO, 2016). Assim, embora essas amostras não tenham sido reanalisadas neste trabalho, os limites de tolerância previstos remetem a três pontos interligados, a harmonização farmacopeica, a necessidade de convergência entre as especificações regulatórias e oficiais e a admissibilidade de compêndios estrangeiros; conseqüentemente, demandam uma atenção especial.

Sob a óptica do regulador, um dos objetivos na utilização das farmacopeias no processo de avaliação da qualidade dos medicamentos é a racionalização desta atividade, uma vez que possibilita a avaliação de medicamentos com o mesmo princípio ativo e mesma forma farmacêutica mas de diferentes fabricantes sem a necessidade de, num primeiro momento, personalizar a análise por meio da especificação aprovada, dando eficiência a esta atividade de monitoramento (WHO, 2016). A especificação oficial, além de ser uma das principais formas de triagem de medicamentos, tem força regulatória, que é ausente quando do uso de um método desenvolvido internamente para essa finalidade (CALAM, 1995; WHO, 2013). Contudo, se esse racional se mostra altamente variável em função da discrepância dos resultados, a farmacopeia perde a razão de ser como ferramenta de triagem. Daí a importância na harmonização destes limites de tolerância, bem como do estabelecimento de critérios claros e objetivos na utilização de compêndios estrangeiros. Tal aspecto se aplica particularmente a países desprovidos de farmacopeia própria ou que possuem normas de admissibilidade como o Brasil e Colômbia (COLÔMBIA, 1995; ANVISA, 2009c).

Do ponto de vista do detentor do registro, a opção por comercializar o produto em diferentes países, deve contornar essas “barreiras não-tarifárias” ou, diferentes métricas de qualidade, produzindo vários dossiês diferentes para fins de registro do medicamento, bem como repetindo os testes para cada ambiente regulatório (STRACHAN, 2017).

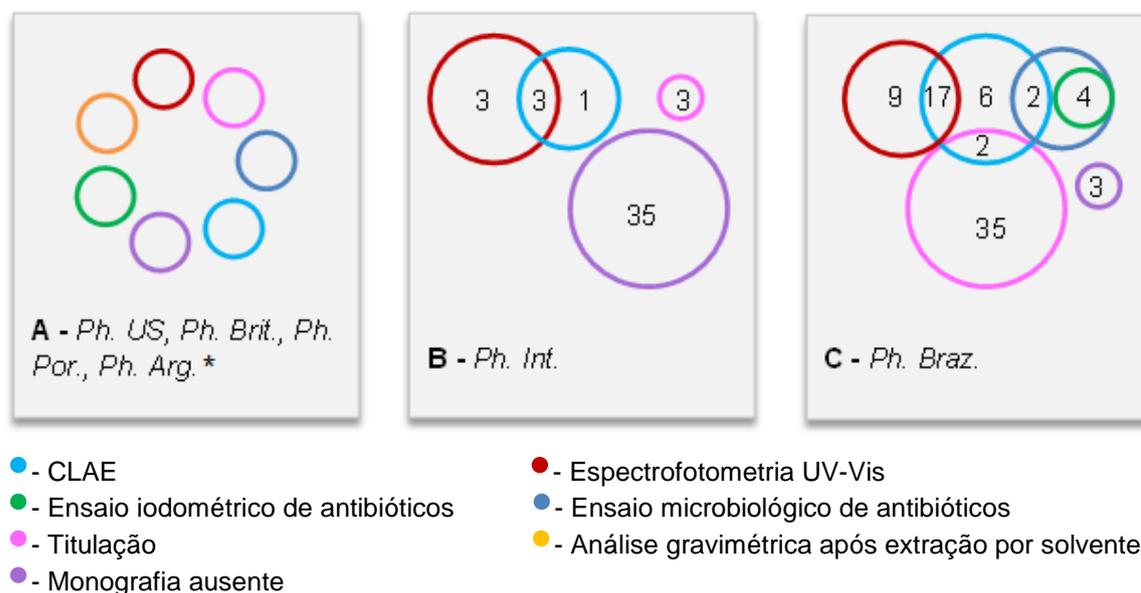
Apesar das limitações para harmonização dos critérios de aceitação nos ensaios de dissolução entre as diferentes farmacopeias, visto as peculiaridades desta avaliação, essas parecem mais amenas quando se referem aos ensaios de doseamento, uma vez que são menores as variáveis envolvidas na construção de método de análise deste parâmetro de qualidade (ICH, 1994).

4.3.3 ADMISSIBILIDADE DE FARMACOPEIAS ESTRANGEIRAS COMO INSTRUMENTO NO AUMENTO DA CAPACIDADE ANALÍTICA PARA EXECUÇÃO DE ANÁLISES DE MEDICAMENTOS

Observando as monografias relativas ao elenco de produtos avaliados nas diferentes farmacopeias, foi possível identificar dados que refletiram o modo de atuação ou forma trabalho impressa pelas comissões de elaboração e atualização destes diferentes compêndios. Para os 45 produtos avaliados, enquanto a Ph. US, Ph. Brit., Ph. Por. e Ph. Arg. descrevem apenas uma técnica analítica para doseamento nas respectivas monografias, quando existente, a Ph. Braz. e Ph. Int. descrevem mais de um uma opção de análise. Foi ainda observado que a Ph. US e a Ph. Arg. priorizam a utilização de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), enquanto que a Ph. Braz. e Ph. Brit., focam em espectrofotometria UV-Vis e CLAE.

Neste contexto, na Ph. Braz., por exemplo, das 27 monografias que citam CLAE como técnica de análise de doseamento, em 17 é descrito também o ensaio por espectrofotometria UV-Vis como alternativa; em 02, o ensaio microbiológico de antibióticos, ou seja, a determinação da potência ou atividade; e, em outras 02, a titulação. Somente 06 monografias apresentam exclusivamente CLAE como técnica de análise. Dentre os 06 produtos cujas monografias indicam a execução do ensaio microbiológico de antibióticos, uma segunda opção, em 04 destas, é o ensaio iodométrico de antibióticos e CLAE, em outras 02. Por fim, 26 monografias reportam a utilização de espectrofotometria UV-Vis e 17 destas compartilham também a indicação de CLAE. Uma dupla opção de análise espectrofotométrica é também fornecida em 01 monografia. Portanto, a espectrofotometria UV-Vis é indicação exclusiva em 09 monografias. Situação similar é observada na Ph. Int., onde as análises de doseamento de 03 produtos podem ser executadas tanto por CLAE como por espectrofotometria UV-Vis. Essa variabilidade de opções de técnicas analíticas é representada na Figura 12.

FIGURA 12 Representação da forma de elaboração de monografias nas diferentes farmacopeias considerando a variabilidade de técnicas analíticas para análise de doseamento inseridas em cada monografia específica.



*O Número de monografias que descrevem determinada técnica analítica não se encontra expresso na ilustração "A" visto que ela apresenta quatro diferentes farmacopeias. Caso necessário, a representação quantitativa destes dados pode ser observada na Figura 13.

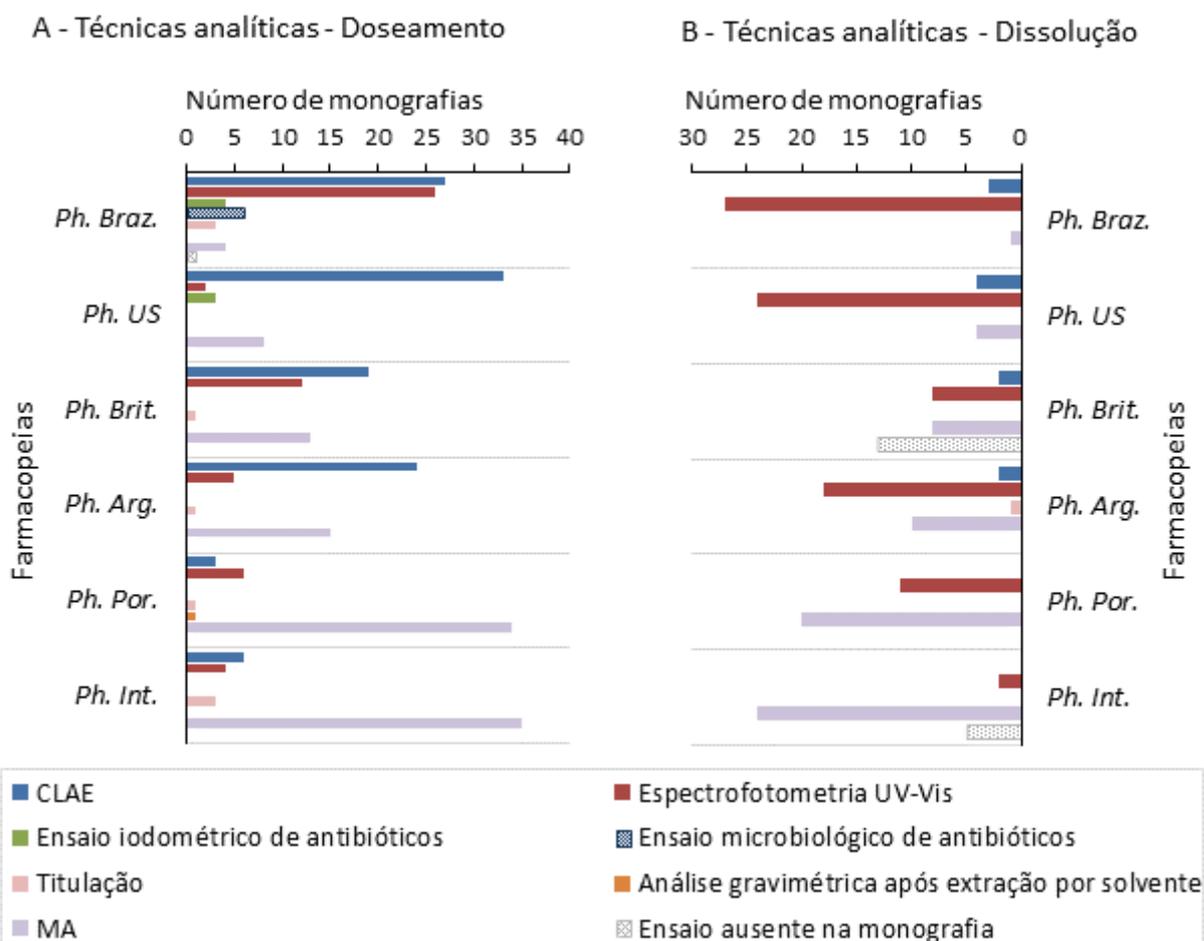
CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência; UV-Vis: Ultravioleta ou visível; Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana.

Na análise de dissolução, como regra geral, as diferentes farmacopeias listam espectrofotometria UV-Vis para a quantificação do ativo dissolvido. A Figura 13 ilustra o número de monografias *versus* as opções de técnicas analíticas para a avaliação de doseamento de princípio ativo e análise de dissolução nos diferentes compêndios consultados.

A partir desses dados foi observado que, ao longo dos anos, houve a priorização pelo uso de técnicas cromatográficas mais seletivas como CLAE, em detrimento ao uso técnicas clássicas, de modo geral menos seletivas, como titulação, gravimetria e métodos espectrofotométricos, que eram inicialmente inseridas nas farmacopeias (CALAM, 1995; GÖRÖG, 2005; VERGOTE et al., 2009; GÖRÖG, 2012). Considerando que a construção das monografias compendiais têm como um dos suportes os dossiês de registro de medicamentos, é possível sugerir que isto seja um reflexo das próprias exigências regulatórias quanto à utilização de técnicas mais modernas e seletivas (FDA, 2007; VERGOTE et al., 2009; GÖRÖG, 2012). Apenas para exemplificar, a *Ph.US* 27 (2004) descrevia a utilização de CLAE

nas análises de doseamento em 44 % das monografias para insumos ativos, titulação em 40,5 %, espectrofotometria em 8,5 %, avaliação microbiológica em 2,5 %, cromatografia gasosa em 2,5 % e outros métodos em 2 % (GÖRÖG, 2005). Na versão atual da *Ph.US* (USP 41-NF 36) e com base nos 38 produtos desse estudo, os quais possuem monografia no referido compêndio, 33 monografias (86,8 %) indicam a utilização de CLAE, 03 monografias (7,9 %), avaliação microbiológica e 02 monografias (5,3 %), espectrofotometria. Quando são consideradas as monografias dos 31 insumos farmacêuticos ativos relacionados a estes produtos, 26 (83,9 %) indicam a análise por CLAE e 5 (16,1 %) reportam análise por titulação para a análise de doseamento (USP, 2018).

FIGURA 13: Representação gráfica das técnicas analíticas reportadas nas monografias das diferentes farmacopeias para a análise de doseamento de princípio ativo de medicamentos (A) e teste de dissolução (B).



CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência; UV-Vis: Ultravioleta ou visível; MA: Monografia ausente; Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana.

Embora as técnicas mais modernas tragam consigo vantagens metodológicas, instrumentais, facilidades nos processos de automatização com consequente redução do tempo para a preparação e o processamento das amostras, a efetividade quanto a esta substituição não é de todo um consenso (GÖRÖG, 2005; ZAZA et al., 2015). É citado, por exemplo, que a determinação do teor de um princípio ativo pelo conceito do balanço de massas seria mais precisa do que a obtida com a utilização de CLAE (GÖRÖG, 2005; HOFER et al., 2007; GÖRÖG, 2008; BAERTSCHI et al., 2013). Apesar disso, a tendência ao uso de técnicas analíticas mais modernas é uma realidade, cabendo aos profissionais da área analítica, às AR e ao setor produtivo a adequação a essa necessidade de produção de dados analíticos em massa e a uma nova realidade de avaliação laboratorial que prioriza o tratamento de dados à prática analítica (GÖRÖG, 2012).

No entanto, as dificuldades enfrentadas por algumas autoridades reguladoras na implementação de padrões de qualidade complexos, se não aumentou, permanece (RATANAWIJITRASIN e WONDEMAGEGNEHU, 2002; WHO, 2003; RÄGO e SANTOSO, 2008; PRIBLUDA et al., 2014). Neste contexto, a possibilidade de reconhecimento de farmacopeias que propiciem mais de uma alternativa de análise ou que descrevam técnicas analíticas tradicionais - como o Ph. Braz., Ph. Brit. e Ph. Int. - é viável para contornar suas limitações laboratoriais para a execução das análises dos produtos lançados no mercado. Vale ressaltar que o objetivo da Ph. Int. é justamente o de servir como uma fonte de referência para os países que desejam estabelecer requisitos de qualidade para produtos farmacêuticos (WHO, 2018b).

4.4 LIMITAÇÕES E DIFICULDADES DA PESQUISA

Neste trabalho, foram comparados os resultados analíticos dos ensaios de doseamento e teste de dissolução provenientes do Proveme com as especificações farmacopeicas. As amostras não foram reanalisadas usando as especificações dos compêndios citados nos estudos. Apesar disso, considerando que os procedimentos analíticos oficiais são validados e, conseqüentemente, são avaliados quanto a sua seletividade, linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção e quantificação, robustez e intervalo (ICH, 1994; ANVISA, 2017b), e que os laboratórios relacionados à execução destas análises cumpriram com os requisitos das boas práticas

laboratoriais (WHO, 2010), é razoável acreditar que o estudo executado nas suas condições ideais não teria resultados discrepantes do observado. É importante citar também que os resultados analíticos descritos neste estudo são decorrentes de amostragens aleatórias, portanto, estatisticamente, não são representativas do lote do produto ou do mercado farmacêutico brasileiro.

Outro aspecto a ser considerado é que, embora não seja o objetivo deste estudo, uma das grandes dificuldades observadas foi a obtenção de dados oriundos de fontes primárias de informação. Não foram identificados, para algumas AR nacionais, dados claros ou relatórios públicos relativos, entre outros, aos procedimentos de avaliação da conformidade de medicamentos. No Brasil, por exemplo, embora a transparência regulatória seja regra, a limitada classificação ou padronização dos documentos quanto ao grau e prazos de sigilo, bem como a sistematização de informações a serem disponibilizadas ao público, foi um agente limitador (BRASIL, 2011a; SOUSA et al., 2016). Este aspecto foi também abordado pelo TCU nas auditorias de 2011 e 2016 que, embora destacasse a existência de diferentes ferramentas de comunicação, como o Serviço de Informação ao Cidadão (SAT), o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), Ouvidori@tende (canal específico para ouvidoria) entre outros, esses possuem alcance limitado para a para execução da vigilância pós-comercialização e interface com à sociedade, uma vez que não possibilitam divulgação de resultados de investigação de forma sistematizada, não geram relatórios (ou geram relatórios insatisfatórios), não possibilitam a extração e análise de dados acerca das demandas e dos resultados das unidades técnicas e, apresentam pouca efetividade de comunicação a todos os interessados, sejam reguladores, setor regulado, profissionais de saúde, acadêmicos ou comunidade (TCU, 2016). Além disso, é preciso admitir que existem procedimentos regulatórios não tornados públicos ou interpretações não explícitas nas diretrizes que não puderam ser referenciados, uma vez que não puderam ser validados. Portanto, a transparência regulatória ainda permanece frágil e fragmentada.

A ausência de monografias para os produtos em estudo nas farmacopeias utilizadas foi outro fator que limitador. Na existência destas, os resultados provavelmente seriam mais evidentes.

Por fim, foram apresentados resultados limitados relacionados às especificações desenvolvidas pelas empresas e aprovadas pela ANVISA, as

especificações regulatórias. Por se tratarem de dados protegidos por direitos de propriedade intelectual e industrial, foi reduzido o número de empresas que concordaram no envio de dados para a pesquisa (Apêndices A e B). Dos 46 formulários encaminhados, 35 empresas não se manifestaram, 04 informaram não ter interesse em participar da pesquisa, e 07 empresas encaminharam os dados de forma total ou parcial, correspondendo a 11 amostras relacionadas a 08 diferentes produtos (P02, P03, P08, P25, P35, P41, P42 e P43). Contudo, na avaliação dos dados encaminhados, não foram observadas diferenças significativas em relação às informações já descritas no trabalho, seja em razão do reduzido número de dados, da descrição de limites de tolerância idênticos ao estabelecido no compêndio oficial - que foi o mais comum, ou pela descrição de limite de tolerância mais restritivo que o oficial – reportado para apenas uma amostra.

5 CONCLUSÃO

Nesse trabalho foi possível observar uma grande similaridade entre procedimentos de diferentes autoridades regulatórias para amostragem e teste de medicamentos introduzidos no mercado, podendo ser destacada a utilização de uma abordagem baseada no risco para a seleção de medicamentos ou grupos de produtos a serem investigados, bem como a utilização dos parâmetros farmacopeicos como ferramenta de triagem no processo de avaliação da conformidade.

Entretanto, os dados analíticos evidenciaram a produção de medicamentos tendendo consistentemente ao limite inferior da tolerância, embora ainda dentro dos limites de tolerância. Nesta condição, foi possível identificar fabricantes específicos e categorias de produtos como anti-hipertensivos, antibacterianos, antieméticos, anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos antirretrovirais e antifúngicos. Assim, além de reforçar a utilização da abordagem baseada no risco, os dados sugeriram a importância de ser considerado o histórico dos resultados analíticos dos produtos, não se atendo apenas aos dados de não conformidade.

Foi observada, ainda, uma considerável diferença entre os limites de tolerância ou critérios de aceitação para ensaios de doseamento de princípio ativo e teste de dissolução nas diferentes farmacopeias e, conseqüentemente, potencial impacto na triagem executada na avaliação da conformidade. Há um impacto associado principalmente ao ensaio de doseamento, visto que, devido a peculiaridades do teste de dissolução, as especificações do fabricante para este parâmetro são essenciais para a tomada da decisão final quanto à conformidade dos produtos.

Contudo, a problemática quanto aos limites de tolerância produz reflexos principalmente em países como Brasil e Colômbia, cujos regulamentos admitem a utilização de compêndios estrangeiros e não são claros quanto à limitação ao uso de especificações menos restritivas no processo de registro do medicamento. No caso do Brasil, pode ser acrescentada, ainda, a ausência de procedimentos consolidados para atualização compendial, de modo que o compêndio nacional esteja em sintonia com as especificações autorizadas no registro.

Embora seja consenso que a harmonização farmacopeica seja uma ferramenta importante no fortalecimento da atividade reguladora bem como na

uniformização o mercado, ela tem se concentrado nos métodos gerais. Em razão disso, a harmonização de monografias também com foco nos critérios de aceitação ou limites de tolerância, é imprescindível tanto para as atividades do setor produtivo como para o ente regulador. Na ausência desta harmonização, é altamente recomendável que os fabricantes definam seus limites internos de tolerância, preferencialmente baseando-se em compêndios mais restritivos, de modo que não estejam condicionados à expectativas regulatórias de uma AR específica. Agindo desta forma, seu campo de atuação comercial será menos influenciável pelos limites territoriais.

Focando no cenário regulatório brasileiro, é preciso contornar a problemática relacionada ao grande número de normativas vigentes, suas alterações em série, e a habitual edição de novos regulamentos, que em conjunto, desviam o foco e pulverizam a força do que é essencial nas normativas. Neste sentido, de modo a existir um entendimento unificado e coerente, desburocratizar e dar efetividade às ferramentas já disponíveis, torna-se imperativo:

1. Consolidar e unificar as normas que direta ou indiretamente tratam da qualidade de medicamentos.
2. Fortalecer as boas práticas regulatórias focando na elaboração de normas com um olhar a médio e longo prazo, treinando os profissionais envolvidos para o uso adequado da técnica legislativa e consequente minimização da ocorrência de duplicidades, redundâncias e contradições.
3. Estabelecer clara hierarquização na utilização das especificações da qualidade.
4. Fortalecer a Farmacopeia Brasileira como ferramenta para expressão do pensamento regulatório do SNVS, agregando e consolidando os conceitos de uso no âmbito regulatório Brasileiro, e como padrão mínimo de qualidade efetivamente a ser seguido.
5. Atualizar periodicamente a Farmacopeia Brasileira de modo a contemplar as especialidades farmacêuticas presentes no mercado nacional.
6. Institucionalizar a atividade de monitoramento analítico, definindo sua periodicidade, recursos financeiros, atribuições dos entes ou áreas técnicas envolvidas, bem como desburocratizando os procedimentos para a contratação de laboratórios especializados.

7. Adequar o recém-criado Sistema Harpya (Sistema de Gerenciamento de Amostras e emissão de laudos utilizado pelos laboratórios de vigilância sanitária), às reais necessidades quanto ao monitoramento nacional ou regional dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, por meio do uso de vocabulários controlados e protocolos em conformidade com as recomendações da OMS sobre monitoramento e análise de produtos tendo interface e interagindo com os sistemas de registro sanitário de produtos, sistemas de notificação nacional e internacional de desvios de qualidade de produtos; gerando relatórios consubstanciados de resultados e dados analíticos que subsidiem as tomadas de decisões, englobando por exemplo, informações estatísticas sobre o comportamento de produtos e empresas com base nas amostras submetidas à análise.

6 REFERÊNCIAS

ABBOTT, K. W.; SNIDAL, D. International 'standards' and international governance. **Journal of European Public Policy**. v. 8, n. 3, p. 345-370, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1080/13501760110056013>.

ABIQUIFI. **O desempenho da indústria química em 2017**. 2017. Disponível em: < https://abiquim.org.br/uploads/guias_estudos/desempenho_industria_quimica_2017.pdf >. Acesso em: 19 nov. 2018.

ABNT. **NBR ISO 9000:2015. Sistemas de gestão da qualidade - Fundamentos e vocabulário**. ed. Rio de Janeiro (RJ), 2015.

ANMAT. **Farmacopea Argentina - Séptima Edición**. 2013. Disponível em: < http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/fna_pdfs.asp >. Acesso em: 23 ago. 2018.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 201--a. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia> >. Acesso em: 17 set. 2018.

_____. **Perguntas Frequentes**. 201--b. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/relacoes-internacionais/perguntas-frequentes> >. Acesso em: 31 ago. 2018.

_____. **Produtos irregulares - Pesquisa em Base de Dados**. 201--c. Disponível em: < [http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/> >. Acesso em: 20 ago. 2018.](http://portal.anvisa.gov.br/produtos-irregulares#/)

_____. **Resolução - RE nº 119**, de 12 de abril de 2004. Considerações sobre drágea e comprimido revestido quando se tratarem de liberação imediata. Diário Oficial da União, Brasília, v. 02 jun., n. Seção 1, p. 66, 2005. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0119_12_04_2004.html >. Acesso em: 28 ago. 2018.

_____. **Resolução - RE nº 4/CEANVISA**, de 02 de outubro de 2009. Dispõe sobre a orientação aos agentes públicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Anvisa quanto à conduta e aos procedimentos para participação em eventos. Boletim de Serviço Anvisa, Brasília, v. 47, n. -, p. 76-77, 2009a. Disponível em: < <https://goo.gl/R3uvvQ> >. Acesso em: 14 jun. 2018.

_____. **Resolução - RE nº 3/CEANVISA**, de 02 de outubro de 2009. Dispõe sobre a prevenção, identificação e tratamento de situações que possam suscitar conflito de interesses em relação às atividades desempenhadas pelos agentes públicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Anvisa. Boletim de Serviço Anvisa, Brasília, v. 47, n. -, p. 74-75, 2009b. Disponível em: < <http://goo.gl/qe58qp> >. Acesso em: 14 jun. 2018.

_____. **Resolução - RDC nº 37**, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da União, Brasília, v. 08 jul., n. Seção 1, p. 40, 2009c. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0037_06_07_2009.html >. Acesso em: 22 jun. 2018.

_____. **Resolução - RDC nº 49**, de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 24 nov., n. Seção 1, p. 80, 2010a. Disponível em: <

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0049_23_11_2010.html >. Acesso em: 02 ago. 2018.

_____. **Resolução - RDC nº 17**, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, v. 19 abr., n. Seção 1, p. 94-110, 2010b. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RDC_17_2010_COMP.pdf/5b0e7a28-d29d-4265-8921-34c9b138ae54 >. Acesso em: 23 jul. 2018.

_____. **Farmacopéia Brasileira 5ª Edição**. 2010c. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeias-virtuais> >. Acesso em: 23 ago. 2018.

_____. **Resolução - RDC nº 37**, de 03 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 05 ago., n. Seção 1, p. 117, 2011a. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0037_03_08_2011.html >. Acesso em: 27 abr. 2019.

_____. **Nota Técnica COFAR nº 01, de 09 de junho de 2011 - Esclarecimentos sobre o Art. 2º da RDC 49, de 23 de novembro de 2010, que aprova a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira - FB 5**. 2011b. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/NT%20da%20FB-5%20set11.pdf> >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. **Resolução - RDC nº 11**, de 16 de fevereiro de 2012. Dispõe sobre o funcionamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos sujeitos à vigilância sanitária e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 22 fev., n. Seção 1, p. 23-24, 2012. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0011_16_02_2012.html >. Acesso em: 01 set. 2018.

_____. **Portaria nº 452**, de 25 de fevereiro de 2013. Aprova o Regimento Interno da Comissão da Farmacopeia Brasileira, revoga a Portaria nº 1.015, de 20 de julho de 2011 e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 26 fev., n. Seção 1, p. 102-103, 2013. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/0/Portaria+452-2013.pdf> >. Acesso em: 08 out. 2018.

_____. **Agência inicia teste de 1.800 amostras de medicamento**. 2016a. Disponível em: < <http://goo.gl/4FSqgZ> >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. **Anvisa é novo membro do ICH**. 2016b. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3080115 >. Acesso em: 11 out. 2018.

_____. **Resolução - RDC nº 73**, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 08 abr., n. Seção 1, p. 32-41, 2016c. Disponível em: < portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/RDC_73_2016_COMP.pdf >. Acesso em: 07 nov. 2018.

_____. **Orientações gerais do Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos (2013-2017) - Laboratórios e Coordenações de Visa**. 5. ed. Documento interno da Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (Gelas): Gelas, 2016d. 33p.

_____. **Perfil analítico dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública**. 2016e. Disponível em: < <https://goo.gl/Q3k9xS> >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. **Banco de dados do Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos (Proveme) - Período 15/09/2016 a 12/06/2017**. ed. Dados internos da Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (Gelas), 2017a.

_____. **Resolução - RDC nº 166**, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 25 jul., n. Seção 1, p. 87-90, 2017b. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0166_24_07_2017.pdf >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. **Resolução - RDC nº 200**, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 29 jan., n. Seção 1, p. 67-71, 2018a. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/RDC_200_2017_COMP.pdf >. Acesso em: 22 jun. 2018.

_____. **Perguntas & Respostas - Registro de medicamentos genéricos, novos e similares: Tecnologia Farmacêutica**. 2018b. Disponível em: < <http://goo.gl/q4Aq3e> >. Acesso em: 07 nov. 2018.

_____. **Registro de medicamentos genéricos faz 18 anos**. 2018c. Disponível em: < <https://bit.ly/2Ju2THW> >. Acesso em: 09 maio 2019.

_____. **Consulta Pública nº 632, de 19 de março de 2019**. Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que estabelece os critérios, requisitos e procedimentos para o funcionamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos e serviços sujeitos ao regime de vigilância sanitária, 2019. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5391173/%281%29Consulta+P%C3%BAblica+n%C2%BA+632.pdf/5052ad0b-8dde-4696-a762-7fcc9c63df2b> >. Acesso em: 17 abr. 2019.

BAERTSCHI, S. W. et al. Assessing mass balance in pharmaceutical drug products: New insights into an old topic. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**. v. 49, p. 126-136, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.06.006>.

BENET, L. Z.; BROCCATELLI, F.; OPREA, T. I. BDDCS Applied to Over 900 Drugs. **The AAPS Journal**. v. 13, n. 4, p. 519-547, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9290-9>.

BENNETT, C. L. et al. Generic drugs in oncology – Authors' reply. **The Lancet Oncology**. v. 18, n. 2, p. e64, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30016-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30016-5).

BRASIL. Presidência da República. **Decreto Lei nº 986**, de 21 de outubro de 1969. Institui normas básicas sobre alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, v. 21 out., n. Seção 1, p. 8935, 1969. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/Del0986.htm >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. Presidência da República. **Lei nº 5.991**, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 19 dez., n. Seção 1,

p. 13049-, 1973. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L5991.htm >. Acesso em: 01 set. 2018.

_____. Presidência da República. **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 União, Brasília, v. 24 set., n. Seção 1, p. 12647-, 1976. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm >. Acesso em: 08 maio 2018.

_____. Presidência da República. **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 União, Brasília, v., n. Seção 1, p., 1977a. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm >. Acesso em: 14 jun. 2018.

_____. Presidência da República. **Decreto nº 79.094**, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. Diário Oficial da União, Brasília, v. 07 jan., n. Seção 1 Supl., p. 11, 1977b. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D79094.htmimpresao.htm >. Acesso em: 29 jun. 2018.

_____. **Constituição da República Federativa do Brasil**. 1988. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm >. Acesso em: 22 jun. 2018.

_____. Presidência da República. **Lei nº 8.142**, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 31 dez., n. Seção 1, p. 25694-, 1990a. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8142.htm >. Acesso em: 22 jun. 2018.

_____. Presidência da República. **Lei nº 8.080**, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 20 set., n. Seção 1, p. 18055-, 1990b. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm >. Acesso em: 14 jun. 2018.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916**, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, v. 10 nov., n. Seção 1, p. 18, 1998. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html >. Acesso em: 14 jun. 2018.

_____. Presidência da República. **Lei nº 9782**, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 27 jan., n. Seção 1, p. 1, 1999. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm >. Acesso em: 14 jun. 2018.

_____. Presidência da República. **Decreto nº 3.961**, de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto no 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976. Diário Oficial da União, Brasília, v. 11 out., n. Seção 1, p. 15, 2001.

Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2001/D3961.htm >. Acesso em: 25 out. 2018.

_____. Presidência da República. **Lei nº 12.527**, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 18 nov., n. Seção 1 Edição extra, p. 1, 2011a. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12527.htm >. Acesso em: 26 jun. 2018.

_____. Presidência da República. **Decreto nº 7.508**, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 29 jun., n. Seção 1, p. 1, 2011b. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm >. Acesso em: 22 jun. 2018.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.797**, de 06 de dezembro de 2012. Institui incentivo financeiro para fortalecimento dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública da Região da Amazônia Legal para fins de análise de medicamentos utilizados no tratamento da malária, leishmaniose, hanseníase e tuberculose no âmbito da vigilância sanitária. Diário Oficial da União, Brasília, v. 07 dez., n. Seção 1, p. 144, 2012. Disponível em: < http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2012/prt2797_06_12_2012.html >. Acesso em: 25 jun. 2018.

_____. **Câmara dos Deputados. Projeto de Lei nº 6.763 de 14 de novembro de 2013.** Dispõe sobre a adoção obrigatória de sistema de controle de qualidade e de boas práticas de fabricação na produção dos medicamentos comercializados no território nacional, 2013a. Disponível em: < <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=601044> >. Acesso em: 26 jun. 2018.

_____. Presidência da República. **Decreto nº 8.077**, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 15 aug., n. Seção 1, p. 18-19, 2013b. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm >. Acesso em: 22 jun. 2018.

_____. Presidência da República. **Decreto nº 8.243**, de 23 de maio de 2014. Institui a Política Nacional de Participação Social - PNPS e o Sistema Nacional de Participação Social - SNPS, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 26 maio, n. Seção 1, p. 6, 2014. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Decreto/D8243.htm >. Acesso em: 08 out. 2018.

_____. Presidência da República. **Lei nº 13.097**, de 19 de janeiro de 2015. Altera, entre outras, a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976 e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 20 jan., n. Seção 1, p. 01-12, 2015. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/l13097.htm >. Acesso em: 22 jun. 2018.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 6**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais

para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, v. 03 out., n. Seção 1 Supl., p. 569-713, 2017a. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html >. Acesso em: 21 ago. 2018.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 4**, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, v. 03 out., n. Seção 1 Supl., p. 288-360, 2017b. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2004/prt2031_23_09_2004.html >. Acesso em: 08 ago. 2018.

BREDAEL, G. M.; LIANG, S.; HAHN, D. A strategy for quality control dissolution method development for immediate-release solid oral dosage forms. **Dissolution Technologies**. v. 22, n. 3, p. 10-16, 2015. DOI: <https://doi.org/10.14227/DT220315P10>.

BROWN, C. K. et al. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. **Dissolution Technologies**. v. 12, n. 4, p. 6-12, 2005. DOI: <https://doi.org/10.14227/DT120405P6>.

BURDICK, R. K. et al. Specifications. *In: Statistical Applications for Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) in the Pharmaceutical Industry*. 1 ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing. cap. 7, p.227-267, 2017.

BURMEISTER GETZ, E. et al. Batch-to-batch pharmacokinetic variability confounds current bioequivalence regulations: A dry powder inhaler randomized clinical trial. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 100, n. 3, p. 223-231, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.373>.

BURMEISTER GETZ, E. et al. Between-batch pharmacokinetic variability inflates type I error rate in conventional bioequivalence trials: A randomized advair diskus clinical trial. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 101, n. 3, p. 331-340, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.535>.

CALAM, D. H. Design and international harmonization of pharmacopoeial standards. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 14, n. 1, p. 1-5, 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0731-7085\(95\)01578-7](https://doi.org/10.1016/0731-7085(95)01578-7).

CHAVAN, H. et al. Comparative study of In-process and finished products quality control test for tablet and capsules according to pharmacopoeias. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**. v. 6, n. 3, p. 60-68, 2018. DOI: <https://doi.org/10.22270/ajprd.v6i3.370>.

CIMARDI, C. A. **A jurisprudência uniforme como elemento estruturante do sistema jurídico brasileiro**. Orientador: WAMBIER, T. C. A. A. 2014. 372 p. Tese (Doutorado em Direito na área de concentração Efetividade do Direito). Programa de Estudos Pós-Graduados em Direito, Pontífca Universidade Católica de São Paulo, São Paulo - SP, 2014.

COLÔMBIA. **Ley nº 100**, de 23 de diciembre de 1993. Crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial, Bogotá, v. 23 dic., n. -, p. 1, 1993. Disponível em: < <http://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?id=1635955> >. Acesso em: 17 ago. 2018.

_____. **Decreto nº 677**, de 26 de abril de 1995. Reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales,

productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. *Diario Oficial*, Bogotá, v. 28 abr., n. -, p. 20-, 1995. Disponible em: < <http://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?id=1145388> >. Acceso em: 17 ago. 2018.

_____. Ministerio de Salud y Protección Social. **Decreto nº 2.078**, de 08 de outubro de 2012. Establece la estructura del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA y se determinan las funciones de sus dependencias. *Diario Oficial*, Bogotá, v. 08 oct., n. -, p. 3, 2012a. Disponible em: < <http://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?id=1396472> >. Acceso em: 16 ago. 2018.

_____. **Decreto nº 19**, de 10 de janeiro de 2012. Por el cual se dictan normas para suprimir o reformar regulaciones, procedimientos y trámites innecesarios existentes en la Administración Pública. *Diario Oficial*, Bogotá, v. 10 ener. , n. -, p. 22, 2012b. Disponible em: < <http://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?ruta=Decretos/1004430> >. Acceso em: 20 ago. 2018.

_____. Ministerio de Salud y Protección Social. **Resolución nº 1.619**, de 15 de may de 2015. Se establece el Sistema de Gestión de la Red Nacional de Laboratorios en los ejes estratégicos de Vigilancia en Salud Pública y de Gestión de Calidad. *Diario Oficial*, Bogotá, v. 20 may, n. -, p. 1-2, 2015. Disponible em: < https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n1619%20del%202015.PDF >. Acceso em: 20 ago. 2018.

CONCEIÇÃO, J. et al. As farmacopeias portuguesas e a saúde pública. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. v. 3, n. 1, p. 47-65, 2014. Disponible em: < <http://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/41/51> >. Acceso em: 20 set. 2018.

DA SILVA, J. A. Vinte e cinco anos de evolução do INFARMED, IP: Os atuais desafios. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. v. 9, n. 2, p. 45-49, 2017. Disponible em: < <http://farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/151/129> >. Acceso em: 10 dez. 2018.

DANZER, K. **Analytical Chemistry: Theoretical and Metrological Fundamentals**. 1. ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2007. p.283-305.

DAS, P. et al. Relative potency of different generic brands of Piperacillin-Tazobactam: Implications for public health. **Journal of Infection and Public Health**. v. 10, n. 6, p. 901-902, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.10.005>.

DAVANI, B. Pharmacopeias and compendial approval process. *In: Pharmaceutical analysis for small molecules*. 1 ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. cap. 2, p.14-36, 2017.

DAVIT, B. M. et al. Comparing generic and innovator drugs: A review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. **Annals of Pharmacotherapy**. v. 43, n. 10, p. 1583-1597, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.1M141>.

DONG, X.; TSONG, Y.; SHEN, M. Statistical considerations in setting product specifications. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**. v. 25, n. 2, p. 280-294, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1080/10543406.2014.972511>.

EDQM. **The content of a European Pharmacopoeia monograph or a general chapter - EDQM HelpDesk & FAQs.** 201-. Disponível em: < <https://www.edqm.eu/en/Helpdesk-1692.html?rubrique=786> >. Acesso em: 02 out. 2018.

_____. **General procedure for sampling and testing of generic centrally-authorised products - PA/PH/CAP (12) 32 11R.** 2014. Disponível em: < https://www.edqm.eu/medias/fichiers/general_procedure_for_sampling_and_testing_of_generic_centrally_authorised_products_paphcap_12_32.pdf >. Acesso em: 09 ago. 2018.

_____. **Annex 7 to the GEON Terms of Reference: Mutual Recognition of Test Results - PA/PH/OMCL (16) 49 R.** 2016a. Disponível em: < <https://www.edqm.eu/sites/default/files/geon-tor-annex7-mutual-recognition-test-results.pdf> >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. **Incorporation of a risk based approach in market surveillance testing at OMCLs - PA/PH/OMCL (06) 3 9R.** 2016b. Disponível em: < https://www.edqm.eu/sites/default/files/omcl_incorporation_of_a_rb_approach_in_ms_testing_at_omcls.pdf >. Acesso em: 11 set. 2018.

_____. **Annual Report 2017 - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).** 2017a. Disponível em: < <https://www.edqm.eu/sites/default/files/annual-report-edqm-2017.pdf> >. Acesso em: 11 set. 2018.

_____. **European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition.** 2017b. Disponível em: < <http://online6.edqm.eu/ep900/> - Subscription required >. Acesso em: 02 out. 2018.

_____. **General principles for Monographs on Finished Products (FPs) containing chemically defined active substances.** 2017c. Disponível em: < https://www.edqm.eu/sites/default/files/general_principles_for_monographs_on_finished_products_june_2017_e.pdf >. Acesso em: 14 set. 2018.

_____. **European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - Institutional Brochure.** 2018a. Disponível em: < <https://www.edqm.eu/sites/default/files/institutional-brochure-edqm.pdf> >. Acesso em: 02 out. 2018.

_____. **General European OMCL network (GEON). General document. Annex 3 to the GEON Terms of Reference: List of GEON Members - PA/PH/OMCL (09) 45 R27.** 2018b. Disponível em: < https://www.edqm.eu/sites/default/files/geon_terms_of_reference_annex_3_list_of_geon_members.pdf >. Acesso em: 08 ago. 2018.

EL-JARDALI, F. et al. Pharmacists' views and reported practices in relation to a new generic drug substitution policy in Lebanon: a mixed methods study. **Implementation Science.** v. 12, n. 1, p. 23, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0556-1>.

EMA. **Guideline 3AQ11A - Specifications and control tests on the finished product.** 1992. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003368.pdf >. Acesso em: 14 set. 2018.

_____. **Connecting the dots - Towards global knowledge of the international medicine regulatory landscape: mapping of international initiatives.** 2016a. Disponível em: < https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/connecting-dots-towards-global-knowledge-international-medicine-regulatory-landscape-mapping_en.pdf >. Acesso em: 20 nov. 2018.

_____. **The European regulatory system for medicines: A consistent approach to medicines regulation across the European Union.** 2016b. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf >. Acesso em: 24 set. 2018.

_____. **Results of the sampling and testing programme for the year 2014 - Human and veterinary products.** 2016c. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/07/WC500211428.pdf >. Acesso em: 13 ago. 2018.

_____. **Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action.** 2017. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/WC500233571.pdf >. Acesso em: 06 set. 2018.

FAREED, J. et al. Product associated variation in generic enoxaparin. Potential clinical implications. **Blood.** v. 118, n. 21, p. 1249, 2011. Disponível em: < <http://www.bloodjournal.org/content/118/21/1249> >.

FDA. **Drug quality sampling and testing programs.** 201--a. Disponível em: < <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm407277.htm> >. Acesso em: 28 ago. 2018.

_____. **The history of FDA's fight for consumer protection and public health.** 201--b. Disponível em: < <https://www.fda.gov/AboutFDA/History/FOrgsHistory/default.htm> >. Acesso em: 28 ago. 2018.

_____. **Guideline for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug products.** 1987. Disponível em: < <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm149499.htm> >. Acesso em: 30 out. 2018.

_____. **Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms.** 1997. Disponível em: < <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070237.pdf> >. Acesso em: 03 apr. out. 2019.

_____. **Methods, method verification and validation.** 2003. Disponível em: < <https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/FieldScience/LaboratoryManual/UCM092147.pdf> >. Acesso em: 20 set. de 2018.

_____. **Acceptability of standards from alternative compendia (BP/EP/JP).** 2007. Disponível em: < <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079841.pdf> >. Acesso em: 18 set. 2018.

_____. **Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Strategic plan 2013-2017.** 2013. Disponível em: < <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM376545.pdf> >. Acesso em: 27 set. 2018.

_____. **Guidance for industry ANDA submissions — Content and format of Abbreviated New Drug Applications.** 2014. Disponível em: < <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm400630.pdf> >. Acesso em: 20 set. 2018.

_____. **Drug Quality Sampling and Testing - Human Drugs. Program 7356.008.** 2015. Disponível em: < <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM273078.pdf> >. Acesso em: 28 ago. 2018.

_____. **Drug manufacturing inspections - Program 7356.002.** 2017. Disponível em: < <https://www.fda.gov/downloads/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/UCM125404.pdf> >. Acesso em: 27 set. 2018.

GÖRÖG, S. The sacred cow: the questionable role of assay methods in characterising the quality of bulk pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.** v. 36, n. 5, p. 931-937, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.06.025>.

_____. Drug safety, drug quality, drug analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.** v. 48, n. 2, p. 247-253, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.10.038>.

_____. The paradigm shifting role of chromatographic methods in pharmaceutical analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.** v. 69, p. 2-8, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.01.031>.

HAIJOU, M. et al. Monitoring the quality of medicines: Results from Africa, Asia, and South America. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.** v. 92, n. Suppl 6, p. 68-74, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0535>.

HELOU, J. H. Evolução da farmacotécnica no Brasil. **Revista da Universidade de São Paulo.** n. 3, p. 103-116, 1986. Disponível em: < <https://www.revistas.usp.br/rusp/article/download/132206/128312> >. Acesso em: 17 jul. 2018.

HOFER, J. D.; OLSEN, B. A.; RICKARD, E. C. Is HPLC assay for drug substance a useful quality control attribute? **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.** v. 44, n. 4, p. 906-913, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.04.023>.

ICH. **Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1) - ICH Harmonised Guideline.** *In:* International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 1994, Geneva, Switzerland. Disponível em: < <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/validation-of-analytical-procedures-text-and-methodology.html> >. Acesso em: 05 set. 2018.

_____. **ICH - Q6A Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances.** *In:* International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1999, Geneva, Switzerland. Disponível em: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf >. Acesso em: 05 set. 2018.

_____. **Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions: Q4B.** *In:* International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2007, Geneva, Switzerland. Disponível em: < https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q4B/Step4/Q4B_Guideline.pdf >. Acesso em: 05 set. 2018.

IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J. E. Pharmaceutical products: the international harmonization and collaboration perspective. **Pharmaceuticals Policy and Law**. v. 1, p. 25-35, 1999. Disponível em: < <https://content.iospress.com/articles/pharmaceuticals-policy-and-law/pp100003> >. Acesso em: 04 jan. 2019.

INFARMED. **Controlo laboratorial de medicamentos**. 201-. Disponível em: < <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos> >. Acesso em: 09 ago. 2018.

_____. Farmacopeia Portuguesa 9.8. Comissão da Farmacopeia Portuguesa, Versão para Windows. Lisboa, Portugal, v. 1 CD-ROM., p., 2008. ISSN. Disponível em: < >.

_____. **Supervisão do mercado**. 2017. Disponível em: < <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos/supervisao-do-mercado> >. Acesso em: 08 set. de 2018.

INVIMA. **Concepto 16135788 de 19 de dezembro de 2016. Concepto sobre la interpretación de los artículos 129 y 130 del Decreto 19 de 2012. Respuesta al radicado 16120939**. 2016. Disponível em: < https://normograma.info/invima/docs/concepto_invima_16135788_2016.htm >. Acesso em: 03 set. 2018.

_____. **Demuestra la calidad - Medicamentos**. 2017. Disponível em: < https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/INFORME-PROGRAMA-DEMUESTRA-LA-CALIDAD-2016.pdf >. Acesso em: 19 dez. 2018.

IQVIA INSTITUTE. **The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023: Forecasts and areas to watch**. 2019. Disponível em: < <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf> >. Acesso em: 15 mar. 2019.

KERWER, D.; ARTS, B. Beyond legalization? How global standards work. *In: Law and Legalization in Transnational Relations*. 1 ed. New York, NY: Routledge. cap. 8, p.144-165, 2007.

LAPORTE, J.-R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. 1. ed. Rio de Janeiro (RJ): Hucitec - Abrasco, 1989. p.21-39.

LEVÊQUE, D. Generic drugs in oncology. **The Lancet Oncology**. v. 18, n. 2, p. e63, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30033-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30033-5).

LIMA, L. M. T. R. Farmacopeia and ANVISA: A necessary symbiosis. **Brazilian Journal of Hospital Pharmacy and Health Services**. v. 8, n. 4, p. 4-7, 2017. DOI: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2017.084.001>.

LYBECKER, K. M. Social, ethical, and legal issues in drug development, marketing, and pricing policies setting priorities: pharmaceuticals as private organizations and the duty to make money/maximize profits. *In: The Power of Pills*. 1 ed. London: Pluto Press. cap. 2, p.25-31, 2006.

MANOLAKIS, P. G. Prescription drug product substitution decision support. **Journal of the American Pharmacists Association**. v. 47, n. 3, p. 328-347, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2007.07502>.

MAPA. **Manual de garantia da qualidade analítica: Resíduos e contaminantes em alimentos**. 1. ed. Brasília (DF): Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa), 2011. 227p.

MENDIS, S. et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low-and middle-income countries. **Bulletin of the World Health Organization**. v. 85, n. 4, p. 279-288, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.06.033647>.

MHRA. **British Pharmacopoeia 2019**. 2019. Disponível em: < <https://www.pharmacopoeia.com/the-british-pharmacopoeia> - Subscription required >. Acesso em: 27 out. 2018.

MOET, G. J. et al. Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**. v. 65, n. 3, p. 319-322, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.012>.

MONTGOMERY, D. C. **Introdução ao controle estatístico da qualidade**. 7. ed. Rio de Janeiro (RJ): Grupo Gen-LTC, 2016. p.528.

MORAIS, H. V. The quest for international standards: Global governance vs. sovereignty. **University of Kansas Law Review**. v. 50, p. 779, 2001. Disponível em: < <https://heinonline.org/HOL/LandingPage?handle=hein.journals/ukalr50&div=31&id=&page=> >. Acesso em: 10 out. 2018.

PAHO. **Resolutions and other actions of the fifty-third world health assembly of interest to the regional committee. 42nd Directing Council of the Pan American Health Organization**. In: 42nd Directing Council of the Pan American Health Organization, 52nd Session of the Regional Committee, 2000, Geneva, Switzerland. Disponível em: < http://www1.paho.org/English/gov/cd/cd42_30-e.pdf >. Acesso em: 05 set. 2018.

_____. **Operating principles for the regional revolving fund for strategic public health supplies. A PAHO mechanism for procurement of strategic public health supplies**. 1. ed. Washington D.C.: Pan American Health Organization, 2006. 24p.

PAUMGARTTEN, F. J. R.; OLIVEIRA, A. C. A. X. Nonbioequivalent prescription drug interchangeability, concerns on patient safety and drug market dynamics in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 22, n. 8, p. 2549-2558, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1590/1413-81232017228.04352017>

PIANETTI, G. A.; CÉSAR, I. C. Registro e autorização: atendimento aos requisitos mínimos de qualidade, eficácia e segurança. In: **Uso racional de medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da assistência farmacêutica**. 6 ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). p.1-8, 2016.

PINHEIRO, J.; BATES, D. **Mixed-effects models in S and S-PLUS**. 1. ed. New York: Springer-Verlag, 2000. 528p.

PITA, J. R. A farmácia e o medicamento em Portugal nos últimos 25 anos. **Debater a Europa**. v. 2, n. 3, p. 38-55, 2010. Disponível em: < <https://infoeuropa.euroid.pt/files/database/000046001-000047000/000046665.pdf> >. Acesso em: 15 dez. 2018.

PONTES, D. M., JR. **A seleção de medicamentos para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de**

Medicamentos. Orientador: PEPE, V. L. E. e PORTELA, M. C. 2007. 128 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro - RJ, 2007.

PORTUGAL. **Decreto - Lei nº 353**, de 07 de outubro de 1993. Aprova a orgânica do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Diário da República, Lisboa, v. 07 out., n. Série I-A, p. 5623-5631, 1993. Disponível em: < <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/353/1993/10/07/p/dre/pt/html> >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. **Decreto - Lei nº176**, de 30 de agosto de 2006. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano. Diário da República, Lisboa, v. 30 aug., n. Série I, p. 6297-6383, 2006. Disponível em: < <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/176/2006/p/cons/20130214/pt/html> >. Acesso em: 09 ago. 2018.

_____. **Decreto - Lei nº 124**, de 20 de dezembro de 2011. Lei Orgânica do Ministério da Saúde. Diário da República, Lisboa, v. 29 dez., n. Série I, p. 5491-5498, 2011. Disponível em: < <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/124/2011/p/cons/20170109/pt/html> >. Acesso em: 09 ago. 2018.

_____. **Decreto - Lei nº 46**, de 24 de fevereiro de 2012. Aprova a orgânica do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. Diário da República, Lisboa, v. 24 fev., n. Série I, p. 884-890, 2012. Disponível em: < <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/46/2012/02/24/p/dre/pt/html> >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. **Decreto - Lei nº 128**, de 05 de setembro de 2013. Altera entre outros, o Decreto-Lei n.º 176/2006. Diário da República, Lisboa, v. 05 set., n. Série I, p. 5524-5626, 2013. Disponível em: < <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/128/2013/09/05/p/dre/pt/html> >. Acesso em: 09 ago. 2018.

PRIBLUDA, V. S. et al. The three-level approach: a framework for ensuring medicines quality in limited-resource countries. **Pharmaceutical Regulatory Affairs: Open Access.** v. 3, n. 1, p. 117, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4172/2167-7689.1000117>.

PRIYANKA, P.; JAYSHREE, D. In vitro comparison of generic and branded preparations of amoxicillin with potassium clavulanate. **Journal of Clinical and Diagnostic Research.** v. 10, n. 9, p. FC07-FC09, 2016. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20009.8466>.

RÄGO, L.; SANTOSO, B. Drug regulation: history, present and future. *In: Drug benefits and risks: International textbook of clinical pharmacology.* 2 ed. Uppsala: IOS Press. cap. 6, p.65-77, 2008.

RATANAWIJITRASIN, S.; WONDEMAGEGNEHU, E. **Effective drug regulation: A multicountry study.** 1. ed. Malta: World Health Organization, 2002. p.7-16.

REGGI, V. Medicines regulatory harmonization: International collaboration as a key to improve public health. **Medicine Access @ Point of Care.** v. 1, n. 1, p. e1-e4, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5301/maapoc.0000001>.

ROTHER, E. T. Systematic literature review X narrative review. **Revista Acta Paulista de Enfermagem.** v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.

ROTTEMBOURG, J.; ROSTOKER, G. L'utilisation de génériques en transplantation : vers des solutions rationnelles et sûres! **La Presse Médicale.** v. 47, n. 3, p. 199-210, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.12.007>.

SAID, D. M. P. **Registro Sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão**. Orientador: GEMAL, A. L. 2004. 157 p. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária). Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro - RJ, 2004.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado do Meio Ambiente. **Resolução SMA nº 100**, de 17 de outubro de 2013. Regulamenta as exigências para os resultados analíticos, incluindo-se a amostragem, objeto de apreciação pelos órgãos integrantes do Sistema Estadual de Administração da Qualidade Ambiental, Proteção, Controle e Desenvolvimento do Meio Ambiente e Uso Adequado dos Recursos Naturais – SEAQUA. Diário Oficial do Estado de São Paulo, São Paulo (SP), v. 22 out., n. Seção 1, p. 41, 2013. Disponível em: < <http://www.ambiente.sp.gov.br/legislacao/resolucoes-sma/resolucao-sma-100-2013-2/> >. Acesso em: 23 out. 2018.

SILVA, A. P. J.; TAGLIARI, P. O. P. Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 39, n. 5, p. 281-287, 2016. Disponível em: < <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2016.v39n5/281-287/#> >. Acesso em: 14 fev. 2019.

SILVA, E. Receita de sucesso: Balanço de três anos mostra que genéricos vieram para ficar, mas é preciso consolidar conquistas. **Revista Nexa**. v. 3, p. 15-19, 2003. Disponível em: < http://www.faperj.br/downloads/revista/3_7.pdf >. Acesso em: 14 fev. 2019.

SINDUSFARMA. **No Sindusfarma, Anvisa diz que vai analisar 1.800 medicamentos no Provedor**. 2016. Disponível em: < http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_noticias/noticia/1476 >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. **Indicadores econômicos. Vendas mercado Farmacêutico - Pesquisa em base de dados**. 2018. Disponível em: < http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_indicadores >. Acesso em: 15 mar. 2019.

SOUSA, V. D.; RAMALHO, P. I.; SILVEIRA, D. Sharing regulatory data as tools for strengthening health systems in the Region of the Americas. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 39, n. 5, p. 245-254, 2016. Disponível em: < <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2016.v39n5/245-254/en> >. Acesso em: 14 fev. 2019.

STRACHAN, J. Harmonization: Regulation Goes Global. **The Medicine Maker**. v. Oct. 2017, n. 34, p. 20-28, 2017. Disponível em: < <https://themedicinemaker.com/business-regulation/harmonization-regulation-goes-global> >. Acesso em: 02 maio 2019.

TCU. **Auditoria operacional com objetivo de avaliar os procedimentos adotados pela Anvisa em relação ao controle posterior ao registro dos medicamentos, visando a fiscalização da manutenção da fórmula, dos efeitos esperados e de sua segurança**. 2016. Disponível em: < <https://contas.tcu.gov.br/juris/Web/Juris/ConsultarTextual2/Processos.faces?ano=2016&textoPesquisa=anvisa&numero=006.516 - Registration required> >. Acesso em: 22 jun. 2018.

TEJA, C. H. et al. Comparative study of in-process and finished products quality control tests of Indian Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia & United States Pharmacopoeia for capsules and liquid orals. **International Research Journal of Pharmacy**. v. 2, n. 9, p. 65-69, 2011. Disponível em: < <https://irjonline.com/archive-issue.php?issueid=14> >. Acesso em: 22 ago. 2018.

UNIÃO EUROPEIA. **Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council** of 06 November 2001. Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal European Union, Strasbourg, v. 06 nov., n. L311, p. 67-128, 2001. ISSN 1725-1393. Disponível em: < <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/2012-11-16> >. Acesso em: 09 ago. 2018.

_____. **Directive 2003/63/EC** of 25 June 2003. Amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal European Union, Strasbourg, v. 27 jun., n. L159, p. 46–94, 2003. ISSN 1725-1393. Disponível em: < <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj> >. Acesso em: 09 ago. 2018.

USA. **21 U.S. Code Chapter 9: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)**. 1906. Disponível em: < <http://uscode.house.gov/view.xhtml?path=/prelim@title21&edition=prelim> >. Acesso em: 18 set. 2018.

USP. **Guideline for submitting requests for revision to the USP–NF: General information for all submissions**. 2016. Disponível em: < <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/get-involved/submission-guidelines/general-information-for-all-submissions.pdf> >. Acesso em: 30 set. 2018.

_____. **Pending monograph guideline**. 2017. Disponível em: < https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/pending-monograph-guideline.pdf >. Acesso em: 20 out. 2018.

_____. **United States Pharmacopeia (USP 41-NF 36)**. 2018. Disponível em: < <https://www.uspnf.com/> - Subscription required >. Acesso em: 23 ago. 2018.

VAN NORMAN, G. A. Drugs and devices: Comparison of European and U.S. approval processes. **JACC: Basic to Translational Science**. v. 1, n. 5, p. 399-412, 2016a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.06.003>.

_____. Drugs, devices, and the FDA: Part 1: An overview of approval processes for drugs. **JACC: Basic to Translational Science**. v. 1, n. 3, p. 170-179, 2016b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.03.002>.

VERGOTE, V. et al. Quality specifications for peptide drugs: a regulatory-pharmaceutical approach. **Journal of Peptide Science**. v. 15, n. 11, p. 697-710, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/psc.1167>.

WECHSLER, J. Harmonizing standards and specifications. **Pharmaceutical Technology**. v. 26, n. 5, p. 14-22, 2002. Disponível em: < http://files.pharmtech.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/68f761bb-5362-4cb5-9334-f8f4cf41acff/article-18595.pdf >. Acesso em: 14 fev. 2019.

WEYER, K. Concept paper for discussion: A stepwise approach for pharmaceutical companies in developing countries to attain WHO GMP standards. **WHO Drug Information**. v. 30, n. 2, p. 186-198, 2016. Disponível em: < https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-2_Concept-Paper.pdf?ua=1 >. Acesso em: 15 mar. 2019.

WHO. Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality. **WHO Policy Perspectives on Medicines**. v. 7, p. 1-6, 2003. Disponível em: < <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4921e/s4921e.pdf> >. Acesso em: 08 abr. 2019.

_____. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories. Annex 1, Forty-Fourth Report. **WHO Technical Report Series**. v. 957, p. 81-129, 2010. Disponível em: < http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44291/WHO_TRS_957_eng.pdf?sequence=1 >. Acesso em: 08 abr. 2019.

_____. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Procedure for prequalification of pharmaceutical products. Annex 10, Forty-Fifth Report **WHO Technical Report Series**. v. 961, p. 373-390, 2011. Disponível em: < https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44079/WHO_TRS_961_eng.pdf >. Acesso em: 08 abr. 2019.

_____. **International meeting of world pharmacopoeias. Review of world pharmacopoeias - Working document QAS/12.512/Rev.1**. p. 20, 2013. Disponível em: < http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/resources/InternationalMeetingWorldPharmacopoeias_QAS13-512Rev1_25032013.pdf >. Acesso em: 08 ago. 2018.

_____. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO Procedure for the development of monographs and other texts for The International Pharmacopoeia. Annex 1, Forty-Ninth Report. **WHO Technical Report Series**. v. 992, p. 69-72, 2015. Disponível em: < <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js21891en/> >. Acesso em: 08 abr. 2019.

_____. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Guidelines on the conduct of surveys of the quality of medicines. Annex 7, Fiftieth Report. **WHO Technical Report Series**. v. 996, p. 227-262, 2016. Disponível em: < <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255338/9789241209960-eng.pdf> >. Acesso em: 08 abr. 2019.

_____. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Prequalification of quality control laboratories: procedure for assessing the acceptability, in principle, of quality control laboratories for use by United Nations agencies. Annex 3, Fifty-First Report. **WHO Technical Report Series**. v. 1003, p. 91-101, 2017. Disponível em: < https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_1003_full-version.pdf >.

_____. **Index of world pharmacopoeias and pharmacopoeial authorities - Working document QAS/11.453/Rev.10**. 2018a. Disponível em: < http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/index-of-pharmacopoeias_17012018.pdf?ua=1&ua=1 >. Acesso em: 02 ago. 2018.

_____. **The International Pharmacopoeia (Ph. Int.) 8th ed.**, 2018b. Disponível em: < <http://apps.who.int/phint/en/p/docf/> >. Acesso em: 15 jan. 2019.

_____. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Considerations for requesting analysis of medicines samples. Annex 3, Fifty-Second Report **WHO Technical Report Series**. v. 1010, p. 179-186, 2018c. Disponível em: < <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272452/9789241210195-eng.pdf> >. Acesso em: 08 abr. 2019.

_____. **WHO list of prequalified quality control laboratories - Version: 46th Edition.**
2018d. Disponível em: <
https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/PQ_QCLabsList_26.pdf >.
Acesso em: 08 ago. 2018.

ZAZA, S. et al. Recent advances in the separation and determination of impurities in pharmaceutical products. **Instrumentation Science & Technology**. v. 43, n. 2, p. 182-196, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1080/10739149.2014.921792>.

GLOSSÁRIO

Amostragem aleatória: Procedimento pelo qual uma parte porção, conjunto de unidades ou embalagem individual de uma matriz (substância, material, produto ou lote) é retirada para produzir uma amostra em tamanho reduzido, ou seja, estatisticamente não representativas do universo amostrado (ANVISA, 2010b; SÃO PAULO, 2013; EDQM, 2016b; ANVISA, 2017b).

Amostragem representativa: Procedimento pelo qual uma parte porção, conjunto de unidades ou embalagem individual de uma matriz (substância, material, produto ou lote) é retirada para produzir uma amostra representativa do universo amostrado. Este procedimento é utilizado, por exemplo, para fins de análise para liberação do lote de material ou produto (ANVISA, 2010b; SÃO PAULO, 2013; EDQM, 2016b; ANVISA, 2017b).

Aprovado (método ou procedimento analítico, limites de tolerância, especificações): Trata-se das especificações da qualidade do medicamento, incluindo método analítico e limites de tolerância apresentados pelo responsável pelo medicamento para fins de registro e avaliados e aprovados pela AR nacional. Normalmente são desenvolvidos e validados pela empresa responsável pelo produto. A FDA os define como “especificações regulatórias” (*regulatory specifications*) (FDA, 1987; ANVISA, 2018a).

Dossiê de registro: Conjunto de documentos técnicos e administrativos apresentados junto à AR e relacionados à solicitação de registro do medicamento, suas alterações e atualizações e da qual tenha resultado em sua manifestação (BRASIL, 2001; UNIÃO EUROPEIA, 2001; 2003; PORTUGAL, 2006; ANVISA, 2010a; FDA, 2014).

Especificações da qualidade do medicamento: Expressão geral referente a necessidade ou expectativa declarada, geralmente implícita ou obrigatória e relativa à qualidade do medicamento. Neste campo são definidos os ensaios laboratoriais a serem aplicados ao produto, os métodos analíticos e respectivos limites de tolerância. Quando um ou mais requisitos de qualidade não são atendidos, ou seja, encontram-se fora de especificação, diz que o produto apresenta não conformidade.

Em se atendendo aos requisitos, conformidade (ANVISA, 2010b; ABNT, 2015). Algumas farmacopeias e AR são claras na utilização do termo “especificação” para contemplar todos estes aspectos (FDA, 1987; ICH, 1999; USP, 2018; WHO, 2018b).

Limites de tolerância: São os intervalos ou limites numéricos utilizados para permitir a determinação dos critérios conformidade (quando dentro dos limites) e não conformidade (quando fora dos limites) de um requisito específico da qualidade. Além dos intervalos numéricos, ou outras medidas podem ser utilizadas. Podem ser reconhecidos também como faixa da variação ou limites de aceitação, critério de aceitação/tolerância (ANVISA, 2010b; ABNT, 2015; WHO, 2016).

Método analítico: Sequência lógica de operações, descritas genericamente e resumidamente, usadas na execução de uma análise química de um dado analito ou um conjunto de analitos em uma matriz, usando determinada técnica analítica (DANZER, 2007; MAPA, 2011).

Oficial (especificações, método ou procedimento analítico, limites de tolerância): Trata-se das especificações, método ou procedimento analítico, - vinculados ou não a limites de tolerância - validados e aprovados em ensaios interlaboratoriais, por organismo de normalização ou outras organizações, devidamente homologados pelo órgão legalmente competente (MAPA, 2011). Quando este método ou procedimento é descrito na farmacopeia, a expressão farmacopeico substitui as expressões: oficial e oficial (ANVISA, 2010a).

Procedimento analítico: Conjunto de operações, descritas especificamente e detalhadamente, usadas na execução da análise de um analito particular ou um conjunto de analitos, de acordo com um dado método analítico (DANZER, 2007; MAPA, 2011);

Processo analítico de avaliação da conformidade: Conjunto de atividade inter-relacionadas que visam entregar um resultado quanto a conformidade de amostras. Dentre as ações estão a etapa de amostragem, a construção do procedimento analítico constando a definição dos ensaios a serem executados e do método analítico a ser aplicado, a sequência lógica de operações analíticas e execução das análises, entre outros (FDA, 201--a; BRASIL, 1973; 1977a; EDQM, 2014; ABNT, 2015)

Registro do medicamento: Instrumento por meio do qual a AR, no uso de sua atribuição específica e mediante a avaliação do cumprimento de requisitos jurídico-administrativos e técnico-científicos, permite a introdução do medicamento no mercado, sua comercialização e consumo. No Brasil, por exemplo, este instrumento é denominado de “Registro”; na Comunidade Europeia e em outros países de língua portuguesa “Autorização de introdução no mercado” (do inglês *marketing authorisation applicant*), nos Estados Unidos, *New Drug Applications – NDA* ou *Abbreviated New Drug Applications – ANDA*, conforme o tipo de produto (BRASIL, 2001; UNIÃO EUROPEIA, 2001; 2003; PORTUGAL, 2006; ANVISA, 2010a; FDA, 2014).

Técnica analítica: Princípio físico ou químico e/ou instrumental usado na determinação de um analito. É o fenômeno que serve como base para uma medição. Aplicação analítica genérica de um princípio científico. É também citado como princípio de medição (DANZER, 2007; MAPA, 2011).

APÊNDICE A – MODELO DE FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS – MODELO PARA PREENCHIMENTO

Endereço: <https://goo.gl/forms/Az58nnvvggarmXqK02>

SOLICITAÇÃO DE DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS - EMPRESA - Formulário Modelo

À(o) Responsável Técnico da Empresa _____,

Prezado(a) Senhor(a),

Encontra-se em andamento junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade de Brasília (<https://fs.unb.br/pgcf>) projeto de pesquisa relacionado à avaliação dos impactos técnicos e jurídicos de entraves normativos no processo de fiscalização da qualidade de medicamentos.

SOBRE A PESQUISA:

O referido projeto tem como objetivo geral avaliar o impacto da adoção legal de diferentes métodos analíticos, normalizado (compêndio nacional e internacionais) e não normalizado, no processo de fiscalização e avaliação da qualidade de medicamentos.

Tal projeto possui como um dos instrumentos de pesquisa os dados do Programa Nacional de Verificação da Qualidade – PROVEME relativos ao período de 09/2016 a 06/2017.

Destacamos que a utilização dos dados do PROVEME foram devidamente solicitados e autorizados em 22/02/2017, conforme procedimentos internos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA e em consonância com as Resoluções RE nº 03 e 04 de 02/10/2009 da Comissão de Ética da ANVISA - CEANVISA (Boletim de serviço nº 47 de 05/10/2009) e, em observação à legislação vigente, em especial, Leis 9.279/1996 e 12.527/2011 e Decretos 7.727/2012 e 7.845/2012. Diante disto, eventuais publicações não poderão conter informações que possibilitem a identificação de empresas ou produtos.

Espera-se que ao final do projeto, tenham-se dados qualitativos e quantitativos consistentes sobre os impactos da utilização de diferentes referências analíticas na execução do processo de fiscalização da qualidade de medicamentos. Assim, podendo contribuir nas políticas de coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, na reavaliação dos procedimentos de fiscalização, na revisão de normativas sanitárias relacionadas ao assunto e, conseqüentemente, na qualidade dos medicamentos.

SOBRE A PARTICIPAÇÃO DA EMPRESA NA PESQUISA E ORIENTAÇÕES DE PREENCHIMENTO:

De modo a viabilizar a execução da pesquisa, solicitamos a colaboração desta empresa no fornecimento de alguns dados analíticos do controle de qualidade para formas farmacêuticas sólidas (cápsula gelatinosa dura, comprimido, comprimido revestido) do(s) dos produto(s) e lote(s) descrito(s) abaixo. São solicitadas informações relativas aos valores de doseamento, aos pontos de dissolução e informações sobre os métodos de análise utilizados na avaliação destes parâmetros.

Especificamente quanto ao método de análise, neste formulário solicitamos a indicação da farmacopeia adotada ou a descrição dos métodos, quando estes são desenvolvidos internamente. Em caso de impossibilidade do fornecimento de informações detalhadas dos métodos analíticos internos, sugerimos o fornecimento de algumas informações pontuais como: faixas de aceitação (especificações); característica da análise (doseamento por HPLC, UV/Vis, titulação, etc; dissolução com leitura por HPLC, UV, etc).

Esclarecemos ainda que por meio deste formulário é possível descrever os métodos e os valores obtidos nas análises ou anexar arquivo eletrônico relacionado a estes dados.

Destacamos que caso prefira inserir o arquivo eletrônico, você será redirecionado à esta opção. Contudo, como requisito da plataforma, será solicitado login em conta no Google. Além disso, é permitido anexar 01 arquivo por produto, com tamanho máximo de 10MB. Assim, caso necessário, sugerimos que previamente utilize programas como WinZip ou WinRAR para compactar/agrupar vários arquivos.

Após preenchimento do formulário clique no botão ENVIAR para que os dados sejam salvos e enviados. Será gerado um novo link que, caso necessário, poderá ser utilizado para editar os dados inseridos.

Destacamos que a participação é voluntária e os dados coletados serão utilizados, única e exclusivamente, para fins acadêmicos. Além disso, conforme já citado, não serão publicadas informações que possibilitem a identificação de empresas ou produtos.

De modo a melhor organizar os dados, solicitamos o envio das informações até a data de 20/04/2018.

Assim, neste formulário são solicitadas informações sobre o(s) produto(s):

- Descrição dos produtos

Certos de sua colaboração, desde já agradecemos e estamos disponíveis para esclarecimentos,

Atenciosamente

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF/FS/UnB)

Contatos:

Descrição dos contatos

*Item de resposta obrigatória.

1 - TERMO DE CONCORDÂNCIA *

Esclarecimentos: Considerando as informações descritas acima, informar a concordância ou não em fornecer dados para a pesquisa.

() SIM

() NÃO

2 - Como deseja encaminhar as informações?

Esclarecimentos: Informar como os dados serão disponibilizados, se preenchendo o formulário ou, encaminhando arquivo eletrônico.

Destacamos que, como requisito da plataforma, em se optando por realizar upload de arquivos, será solicitado login em conta no Google. Além disso, é permitido

anexar 01 arquivo por produto, com tamanho máximo de 10MB. Assim, caso necessário, sugerimos que previamente utilize programas como WinZip ou WinRAR para compactar/agrupar vários arquivos.

() Anexando arquivos eletrônicos

() Preenchendo o formulário

3 - PRODUTO(S): _____

Esclarecimentos: Descrever os valores relativos à análise de doseamento (%), os pontos obtidos na análise de dissolução (%) bem como o método de análise destes parâmetros.

3.1 - Qual o valor obtido (%) na análise de doseamento? (_____) Campo de resposta

3.2 - Ponto 1 - Análise de dissolução (%): (_____) Campo de resposta

3.3 - Ponto 2 - Análise de dissolução (%): (_____) Campo de resposta

3.4 - Ponto 3 - Análise de dissolução (%): (_____) Campo de resposta

3.5 - Ponto 4 - Análise de dissolução (%): (_____) Campo de resposta

3.6 - Ponto 5 - Análise de dissolução (%): (_____) Campo de resposta

3.7 - Ponto 6 - Análise de dissolução (%): (_____) Campo de resposta

3.8 - Pontos adicionais - Análise de dissolução (%): (_____) Campo de resposta

Esclarecimentos: Caso necessário, utilizar este campo para descrever os dados da dissolução quando o número de pontos avaliados exceder a 06 (seis).

3.9 - Adota métodos e especificações descritos em compêndio oficial? (_____)

Campo de resposta

Esclarecimentos: Caso aplicável, informar o compêndio oficial utilizado na análise.

() SIM

Descrição do Compêndio Oficial

Qual compêndio oficial?

() NÃO

Método analítico de desenvolvimento interno: (_____) Campo de resposta

Esclarecimentos: Utilize esta seção para descrever os métodos analíticos de desenvolvimento interno. Em caso de impossibilidade do fornecimento de informações detalhadas dos métodos analíticos, sugerimos o fornecimento de algumas informações pontuais como: faixas de aceitação (especificações);

característica da análise (doseamento por HPLC, UV/Vis, titulação, etc; dissolução com leitura por HPLC, UV, etc).

4 - Observações

Esclarecimentos: Caso necessário, inserir observações, justificativas, entre outras informações.

(_____) Campo de resposta

5 - Responsável pela informação/ Setor *

Esclarecimentos: Informar o responsável pelas informações e o setor.

(_____) Campo de resposta

APÊNDICE B – MODELO DE FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS – MODELO PARA ENVIO DE ARQUIVO ELETRÔNICO

SOLICITAÇÃO DE DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS - EMPRESA - Formulário Modelo

À(o) Responsável Técnico da Empresa _____,
Prezado(a) Senhor(a),

Você foi direcionado à este formulário pois optou por realizar upload dos arquivos eletrônicos.

Diante disto, como requisito da plataforma, para faz-se necessário login em conta no Google para continuidade do preenchimento do formulário.

Destacamos que é permitido anexar 01 arquivo por produto, com tamanho máximo de 10MB. Assim, caso necessário, sugerimos que previamente utilize programas como WinZip ou WinRAR para compactar/agrupar vários arquivos.

Certos de sua colaboração, desde já agradecemos e estamos disponíveis para esclarecimentos,

Atenciosamente

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF/FS/UnB)

Contatos:

Descrição dos contatos

*Item de resposta obrigatória.

1 - TERMO DE CONCORDÂNCIA *

Esclarecimentos: Considerando as informações descritas acima, informar a concordância ou não em fornecer dados para a pesquisa.

- () SIM
() NÃO

2 - Anexando arquivos eletrônicos

Esclarecimentos: Encaminhar arquivo eletrônico contendo a descrição dos valores de doseamento (%) e dos pontos dissolução (%) bem como a indicação do compêndio oficial adotado ou a descrição dos métodos, quando estes forem desenvolvidos internamente. Em caso de impossibilidade do fornecimento de informações detalhadas dos métodos analíticos internos, sugerimos o fornecimento de algumas informações pontuais como: faixas de aceitação (especificações); característica da análise (doseamento por HPLC, UV/Vis, titulação, etc; dissolução com leitura por HPLC, UV, etc).

É permitido anexar 01 arquivo por produto com tamanho máximo de 10MB. Caso necessário, sugerimos que previamente utilize programas como WinZip ou WinRAR para compactar/agrupar vários arquivos.

Descrição do PRODUTO:

Campos para ADICIONAR ARQUIVO eletrônico

3 - Observações

Esclarecimentos: Caso necessário, inserir observações, justificativas, entre outras informações.

(_____) Campo de resposta

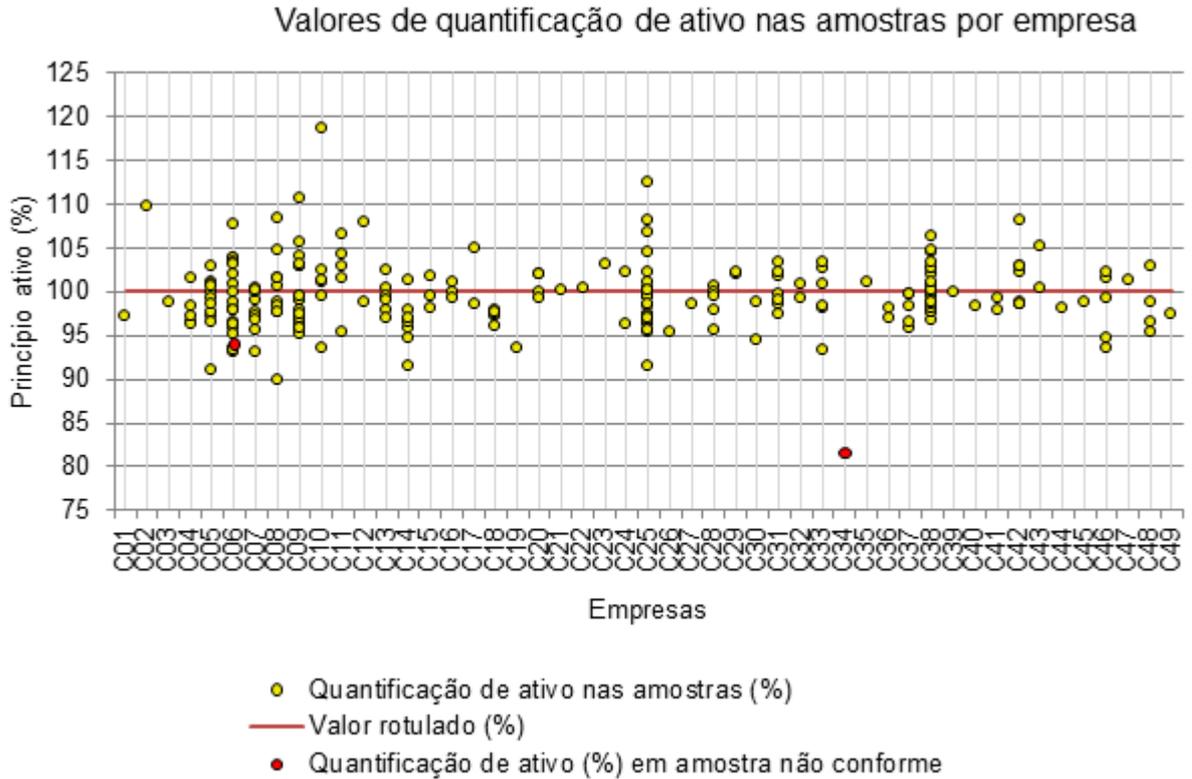
4 - Responsável pela informação/ Setor *

Esclarecimentos: Informar o responsável pelas informações e o setor.

(_____) Campo de resposta

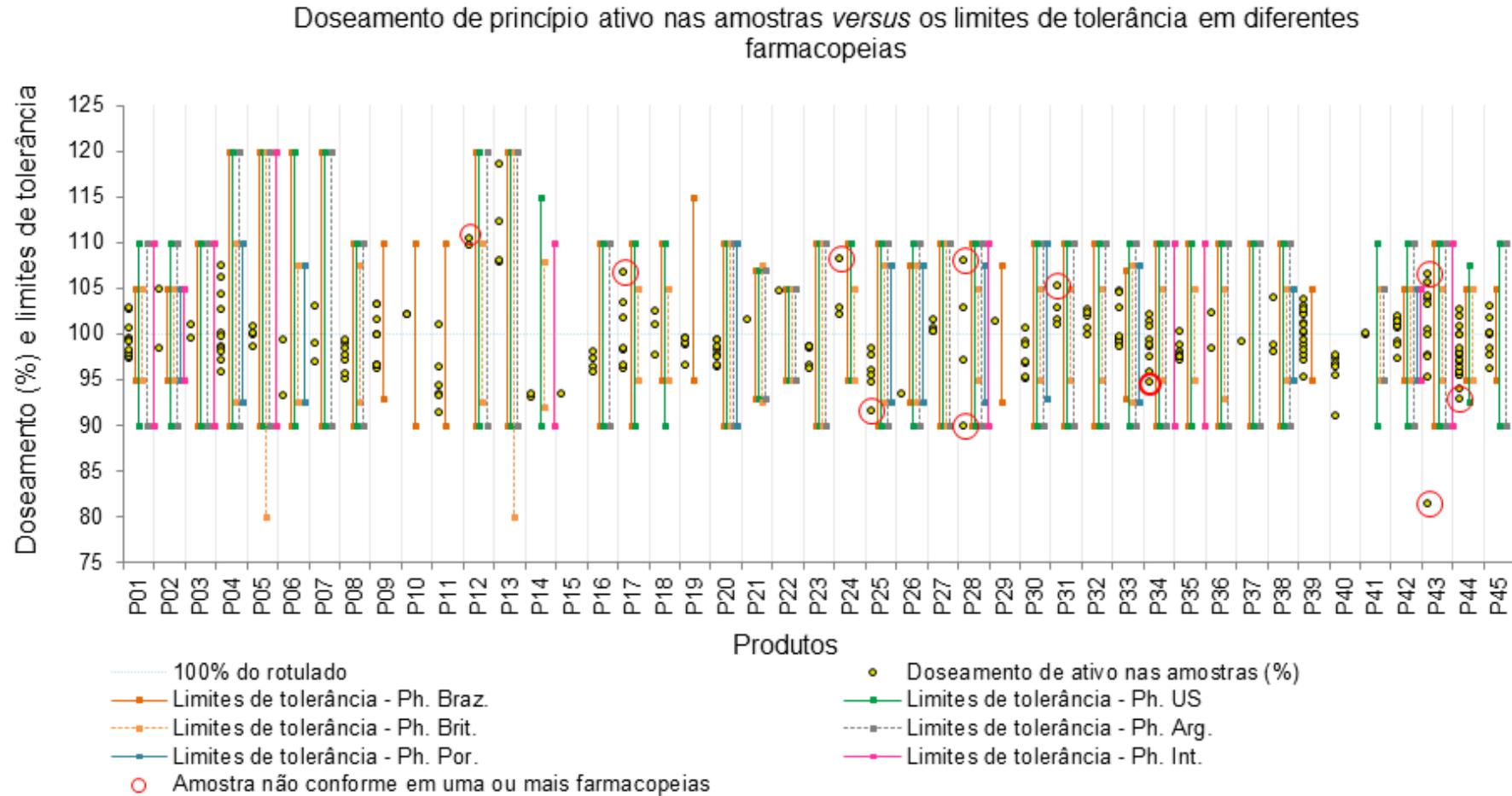
APÊNDICE C – FIGURAS COMPLEMENTARES

FIGURA 14: Distribuição dos valores de doseamento da totalidade das amostras por empresa. A ilustração gráfica contempla a totalidade das empresas avaliadas e a proximidade dos valores de ativo quantificado (%) nas amostras em relação ao ideal (100 %). Em vermelho são destacadas as amostras com resultados fora de especificação para a análise de doseamento no âmbito do Proveme.



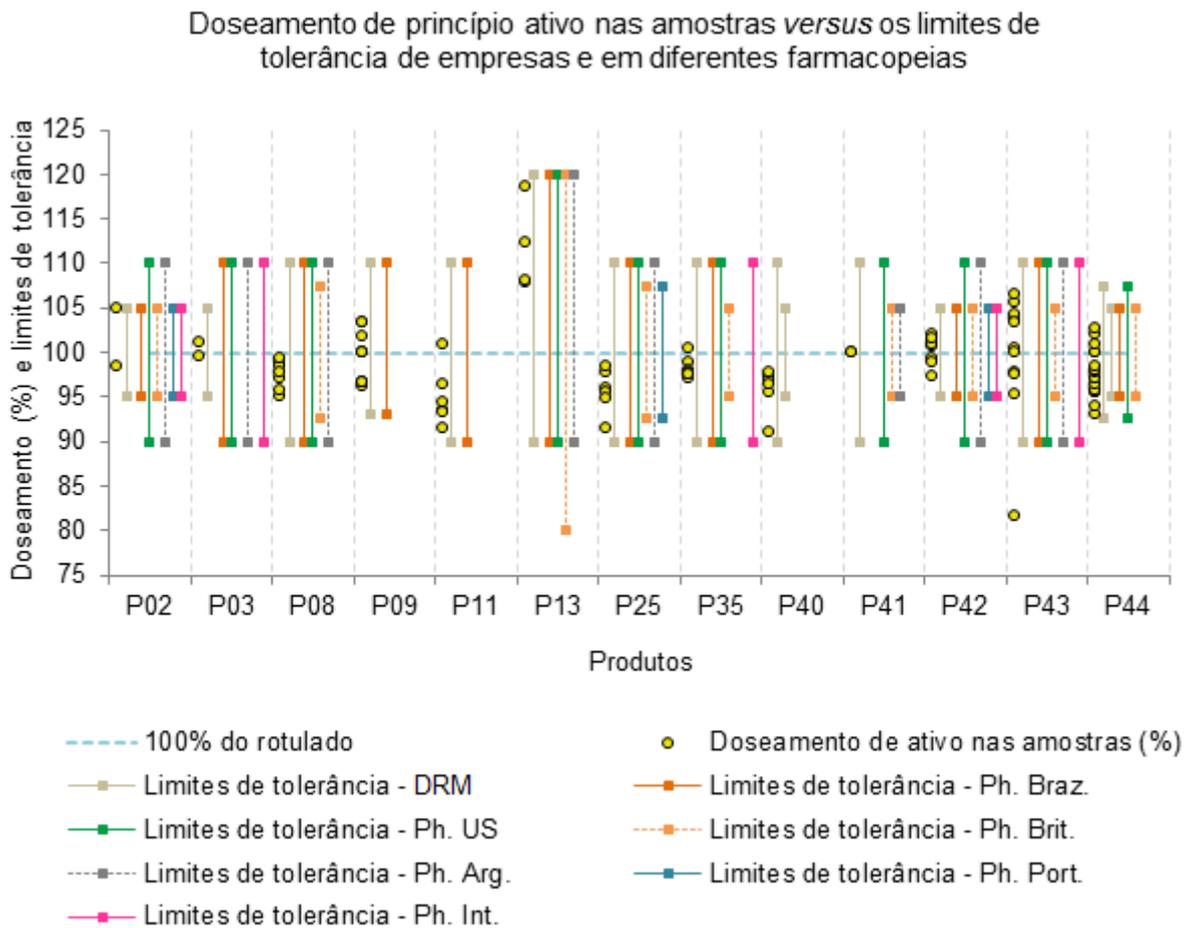
C: Empresas

FIGURA 15: Distribuição dos valores de doseamento de princípio ativo em amostras oriundas do Proveniente frente aos limites de tolerância de especificações de diferentes farmacoepias.



P: produtos; Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana.

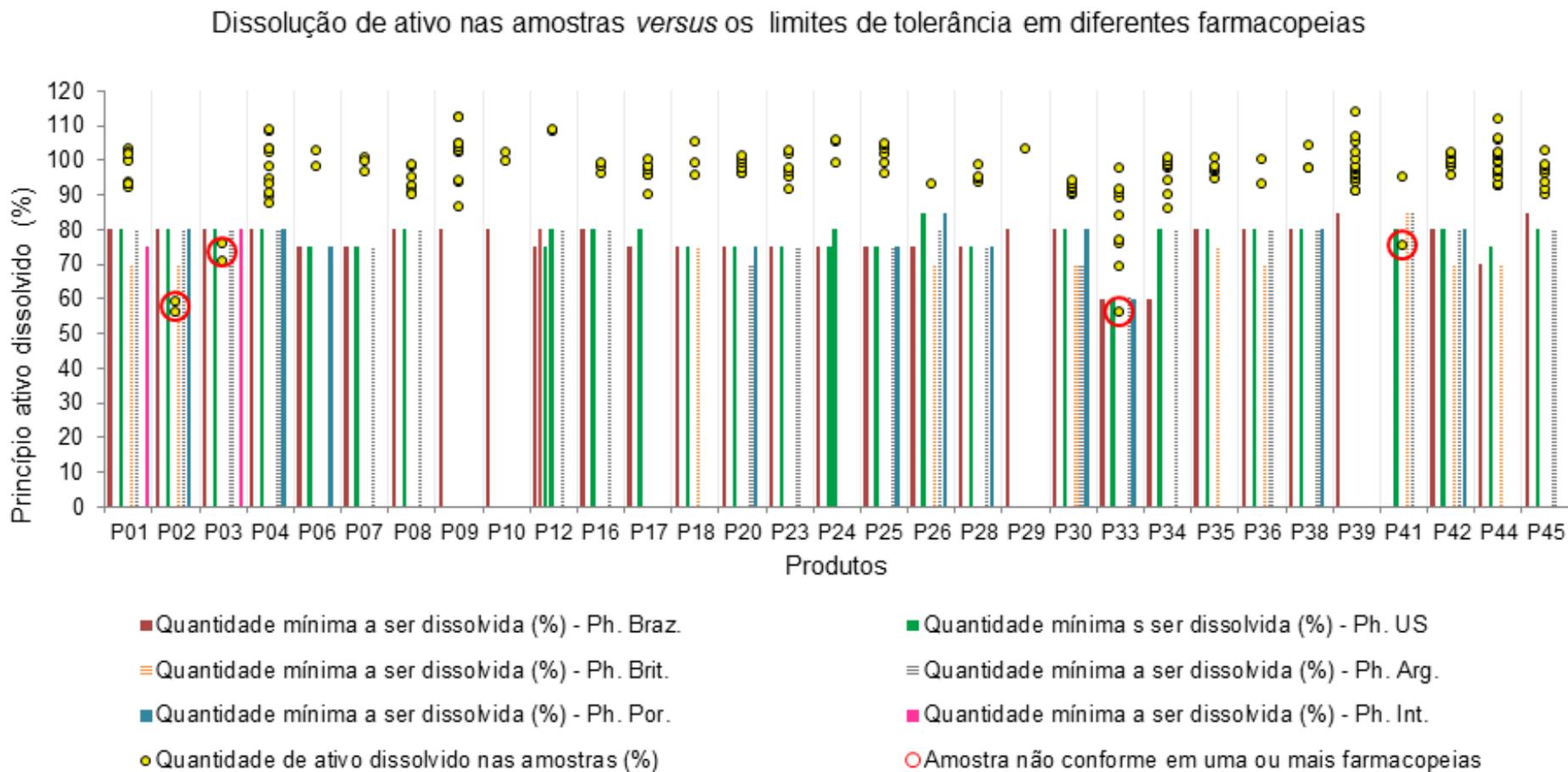
FIGURA 16: Distribuição dos valores de doseamento de princípio ativo da totalidade das amostras frente aos limites de tolerância de especificações presentes no dossiê de registro do medicamento, dos dados disponibilizados pelas empresas e das farmacopeias.



DRM: Dados do dossiê de registro do medicamento; P: produtos; Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana.

Nota: Destaca-se que 07 empresas encaminharam os dados total ou parcialmente, correspondendo a 11 amostras relacionadas à 08 diferentes produtos (P02, P03, P08, P25, P35, P41, P42 e P43). À estes dados foram agrupados os laudos de descrevem a execução das análises segundo os dados presentes nos dossiês de registro do medicamento (13 amostras relacionadas aos produtos P09, P11, P13, P40 e P44). Apenas para o produto P3 foi identificada adoção de limite de tolerância mais restritivo que o estabelecido pelos compêndios oficiais utilizados no estudo. Para o produto P44 se observa limite de tolerância mais amplo que o estabelecido na Ph. Braz.. Para o produto P40 é observada a utilização de diferentes limites de tolerância entre as empresas.

FIGURA 17: Distribuição dos valores quantificados de princípio ativo nos testes de dissolução da totalidade das amostras de cápsulas e comprimidos frente aos critérios de aceitação de diferentes farmacopeias.



P: produtos; Ph. Arg.: Farmacopeia Argentina; Ph. Braz.: Farmacopeia Brasileira; Ph. Brit.: Farmacopeia Britânica; Ph. Int.: Farmacopeia Internacional; Ph. Por.: Farmacopeia Portuguesa; Ph. US: Farmacopeia Americana.

APÊNDICE D – TABELAS COMPLEMENTARES

TABELA 8: Análise do doseamento e dissolução segundo o tipo de produto.

<i>Variáveis</i>	<i>Produto</i>	<i>N</i>	<i>Média (%)*</i>	<i>IC (95 %)</i>
	P01	10	99,60	[97,57;101,63]
	P02	2	100,99	[97,50;104,48]
	P03	2	100,13	[96,64;103,62]
	P04	11	100,72	[98,76;102,68]
	P05	4	99,91	[97,11;102,70]
	P06	2	97,57	[94,07;101,06]
	P07	3	99,74	[96,66;102,82]
	P08	7	97,82	[95,52;100,11]
	P09	10	99,50	[97,47;101,52]
	P10	2	101,25	[97,76;104,75]
	P11	6	95,81	[93,38;98,23]
	P12	2	106,31	[102,82;109,81]
	P13	4	109,05	[106,25;111,84]
	P14	2	95,68	[92,19;99,17]
	P15	1	96,83	[92,66;101,00]
	P16	4	97,55	[94,76;100,35]
	P17	7	100,19	[97,89;102,48]
	P18	3	100,20	[97,12;103,28]
	P19	5	98,92	[96,33;101,50]
	P20	8	98,23	[96,03;100,42]
Doseamento	P21	1	100,59	[96,41;104,76]
	P22	1	102,07	[97,89;106,24]
	P23	6	98,16	[95,73;100,59]
	P24	3	103,18	[100,1;106,26]
	P25	6	96,34	[93,92;98,77]
	P26	1	96,84	[92,67;101,01]
	P27	4	100,52	[97,72;103,32]
	P28	4	99,62	[96,82;102,42]
	P29	1	100,50	[96,33;104,68]
	P30	7	97,91	[95,61;100,20]
	P31	4	102,05	[99,26;104,85]
	P32	5	101,20	[98,61;103,79]
	P33	9	100,79	[98,69;102,89]
	P34	9	98,95	[96,85;101,05]
	P35	7	98,42	[96,12;100,71]
	P36	2	100,17	[96,68;103,66]
	P37	1	99,52	[95,35;103,70]
	P38	3	100,18	[97,10;103,26]
	P39	15	100,23	[98,46;101,99]
	P40	7	96,52	[94,22;98,82]
	P41	2	99,89	[96,4;103,39]
	P42	9	100,28	[98,18;102,38]

Continua

Conclusão

<i>Variáveis</i>	<i>Produto</i>	<i>N</i>	<i>Média (%)*</i>	<i>IC (95 %)</i>
	P43	11	99,69	[97,73;101,65]
	P44	19	97,79	[96,15;99,43]
	P45	8	99,72	[97,53;101,91]
<i>Variáveis</i>	<i>Produto</i>	<i>N</i>	<i>Média (%)*</i>	<i>IC (95 %)</i>
	P01	10	97,15	[92,48;101,83]
	P02	2	64,46	[56,69;72,22]
	P03	2	77,26	[69,49;85,02]
	P04	11	98,13	[93,57;102,70]
	P06	2	99,57	[91,81;107,34]
	P07	3	98,58	[91,82;105,34]
	P08	7	94,00	[88,84;99,15]
	P09	10	101,47	[96,79;106,15]
	P10	2	100,04	[92,28;107,81]
	P12	2	106,24	[98,48;114,00]
	P16	4	97,77	[91,63;103,91]
	P17	7	96,41	[91,26;101,57]
	P18	3	99,49	[92,73;106,25]
	P20	8	98,15	[93,18;103,11]
	P23	6	97,34	[91,94;102,74]
Dissolução	P24	3	102,39	[95,64;109,15]
	P25	6	101,13	[95,74;106,53]
	P26	1	94,02	[84,26;103,79]
	P28	4	95,60	[89,46;101,73]
	P29	1	101,02	[91,26;110,78]
	P30	7	92,29	[87,13;97,45]
	P33	9	82,02	[77,21;86,82]
	P34	9	96,12	[91,31;100,92]
	P35	7	97,37	[92,22;102,53]
	P36	2	96,50	[88,74;104,27]
	P38	3	99,27	[92,51;106,03]
	P39	15	98,71	[94,46;102,96]
	P41	2	87,19	[79,42;94,95]
	P42	9	99,39	[94,58;104,20]
	P44	19	99,58	[95,52;103,64]
	P45	8	96,10	[91,13;101,06]

P: produtos; IC, Intervalo de confiança; N, Número de amostras;

*Média estimada pelo modelo misto

TABELA 9: Valores de doseamento de princípio ativo segundo o número de amostras de lotes por empresa.

Empresa*	Quantidade de amostras de lotes analisadas	Número de amostras por valores de princípio ativo quantificados no ensaio de doseamento			
		NA< 100 %	PP (%)	NA≥ 100 %	PP (%)
C18	5	5	100,00	0	0,00
C37	5	5	100,00	0	0,00
C14	8	7	87,50	1	12,50
C04	5	4	80,00	1	20,00
C28	5	4	80,00	1	20,00
C07	9	7	77,78	2	22,22
C48	4	3	75,00	1	25,00
C09	22	16	72,73	6	27,27
C13	6	4	66,67	2	33,33
C06	20	12	60,00	8	40,00
C25	25	15	60,00	10	40,00
C46	5	3	60,00	2	40,00
C31	7	4	57,14	3	42,86
C05	11	6	54,55	5	45,45
C08	10	5	50,00	5	50,00
C33	6	3	50,00	3	50,00
C42	8	4	50,00	4	50,00
C38	23	10	43,48	13	56,52
C10	6	2	33,33	4	66,67
C20	4	1	25,00	3	75,00
C11	5	1	20,00	4	80,00
Total	199	121	60,80	78	39,20

C: empresas;

NA< 100 %: Número de amostras com quantificação de ativo inferior a 100 % do rotulado;

NA≥ 100 %: Número de amostras com quantificação de ativo igual ou superior a 100 % do rotulado;

PP (%): Proporção (%) frente ao total de amostras de lotes analisadas da empresa farmacêutica.

*A tabela descreve apenas para as empresas para as quais foram avaliados quatro ou mais lotes.

TABELA 10: Análise do doseamento por empresa.

Variáveis	Empresa	N	Média (%)*	IC (95 %)
	C01	1	99,37	[98,24;100,50]
	C02	1	99,60	[98,47;100,73]
	C03	1	99,40	[98,27;100,53]
	C04	5	99,30	[98,20;100,40]
	C05	11	99,29	[98,23;100,35]
	C06	20	99,24	[98,23;100,25]
	C07	9	99,18	[98,11;100,25]
	C08	10	99,50	[98,43;100,56]
	C09	22	99,40	[98,40;100,40]
	C10	6	99,74	[98,65;100,83]
	C11	5	99,64	[98,54;100,74]
	C12	2	99,55	[98,43;100,67]
	C13	6	99,41	[98,31;100,50]
	C14	8	99,04	[97,96;100,12]
	C15	3	99,44	[98,32;100,55]
	C16	3	99,45	[98,34;100,56]
	C17	2	99,50	[98,37;100,62]
	C18	5	99,23	[98,13;100,33]
	C19	1	99,31	[98,18;100,44]
	C20	4	99,51	[98,40;100,62]
	C21	1	99,43	[98,30;100,56]
	C22	1	99,43	[98,30;100,56]
Doseamento	C23	1	99,48	[98,35;100,61]
	C24	2	99,41	[98,29;100,53]
	C25	25	99,53	[98,54;100,52]
	C26	1	99,34	[98,22;100,47]
	C27	1	99,40	[98,27;100,53]
	C28	5	99,36	[98,26;100,46]
	C29	2	99,51	[98,39;100,63]
	C30	2	99,32	[98,20;100,44]
	C31	7	99,51	[98,43;100,60]
	C32	2	99,44	[98,32;100,56]
	C33	6	99,42	[98,33;100,51]
	C34	1	99,10	[97,97;100,23]
	C35	1	99,44	[98,32;100,57]
	C36	2	99,35	[98,23;100,47]
	C37	5	99,30	[98,20;100,40]
	C38	23	99,76	[98,76;100,75]
	C39	1	99,42	[98,30;100,55]
	C40	1	99,39	[98,27;100,52]
	C41	2	99,38	[98,26;100,51]
	C42	8	99,66	[98,58;100,74]
	C43	2	99,53	[98,41;100,65]
	C44	1	99,39	[98,26;100,52]
	C45	1	99,40	[98,27;100,53]

Continua

Conclusão

Variáveis	Empresa	N	Média (%)*	IC (95 %)
C46		5	99,32	[98,22;100,42]
C47		1	99,45	[98,32;100,58]
C48		4	99,35	[98,24;100,45]
C49		1	99,38	[98,25;100,51]

C, empresas; IC, Intervalo de confiança; N, Número de amostras;

*Média estimada pelo modelo misto

TABELA 11: Análise do doseamento e dissolução por forma farmacêutica.

Variáveis	Forma farmacêutica	N	Média (%)*	I.C. (95 %)
Doseamento	Cápsula	32	98,76	[96,76;100,76]
	Comprimido	152	99,47	[97,78;101,16]
	Solução Injetável	10	101,16	[98,67;103,65]
	Solução Oral	27	98,90	[96,85;100,96]
	Suspensão injetável	3	97,05	[93,97;100,14]
	Suspensão Oral	16	100,72	[98,45;102,98]
Dissolução	Cápsula	32	98,54	[94,70;102,39]
	Comprimido	152	96,17	[92,85;99,50]

IC, Intervalo de confiança; N, Número de amostras

*Média estimada pelo modelo misto

TABELA 12: Análise do doseamento e dissolução segundo a classe BDDCS.

Variáveis	Classe	N	Média (%)*	I.C. (95 %)
Doseamento	1	71	99,54	[98,62;100,46]
	2	70	99,15	[98,23;100,07]
	3	68	99,88	[98,96;100,81]
	4	23	99,54	[98,51;100,57]
Dissolução	1	49	97,19	[94,92;99,47]
	2	57	96,89	[94,65;99,12]
	3	57	95,84	[93,60;98,08]
	4	19	95,88	[93,40;98,35]

BDDCS, Sistema de classificação biofarmacêutica de disposição de fármacos; IC, Intervalo de confiança; N, Número de amostras

*Média estimada pelo modelo misto

TABELA 13: Descrição de dados dos laudos utilizados neste estudo destacando características dos produtos, ativo quantificado nas análises de doseamento e dissolução, conclusão das análises e os parâmetros fora de especificação ou insatisfatórios.

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
1	213	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C04	Satisfatório	97,32	92,33	-	-	-	-
2	121	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C05	Satisfatório	100,75	100,25	-	-	-	-
3	303	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C05	Satisfatório	102,83	103,14	-	-	-	-
4	317	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C05	Satisfatório	97,58	102,06	-	-	-	-
5	120	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C09	Satisfatório	102,85	93,04	-	-	-	-
6	214	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C36	Satisfatório	98,01	93,52	-	-	-	-
7	81	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C37	Satisfatório	99,63	99,69	-	-	-	-
8	82	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C37	Satisfatório	98,24	101,99	-	-	-	-
9	119	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C41	Satisfatório	99,35	92,96	-	-	-	-
10	116	P01	Aciclovir	200 mg	COM	C46	Satisfatório	99,29	93,22	-	-	-	-
11	92	P02	Ácido Acetilsalicílico	100 mg	COM	C17	Insatisfatório	104,97	59,35	-	X	X	-
12	136	P02	Ácido Acetilsalicílico	100 mg	COM	C17	Insatisfatório	98,5	56,15	-	X	X	-
13	110	P03	Albendazol	400 mg	COM	C05	Satisfatório	101,16	70,68	-	-	-	-
14	262	P03	Albendazol	400 mg	COM	C15	Insatisfatório	99,58	75,93	-	X	-	-
15	88	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C03	Satisfatório	98,7	89,47	-	-	-	-
16	65	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C06	Satisfatório	107,6	98,43	-	-	-	-
17	94	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C09	Satisfatório	97,2	87,47	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
18	95	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C09	Satisfatório	95,9	90,80	-	-	-	-
19	89	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C25	Satisfatório	100,1	94,85	-	-	-	-
20	90	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C25	Satisfatório	98,4	93,32	-	-	-	-
21	99	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C31	Satisfatório	99,7	103,17	-	-	-	-
22	96	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C33	Satisfatório	102,7	102,38	-	-	-	-
23	123	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C33	Satisfatório	98,1	103,38	-	-	-	-
24	83	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C38	Satisfatório	106,24	108,39	-	-	-	-
25	84	P04	Amoxicilina	500 mg	CAP DURA	C38	Satisfatório	104,45	108,88	-	-	-	-
26	100	P05	Amoxicilina	50 mg/mL	SUS OR	C38	Satisfatório	100,04	-	-	-	-	-
27	106	P05	Amoxicilina	50 mg/mL	SUS OR	C38	Satisfatório	98,75	-	-	-	-	-
28	274	P05	Amoxicilina	50 mg/mL	PO SUS OR	C38	Satisfatório	100,85	-	-	-	-	-
29	275	P05	Amoxicilina	50 mg/mL	PO SUS OR	C38	Satisfatório	100,21	-	-	-	-	-
30	355	P06	Ampicilina	500 mg	CAP DURA	C10	Satisfatório	99,41	102,55	-	-	-	-
31	333	P06	Ampicilina	500 mg	CAP DURA	C33	Satisfatório	93,23	98,29	-	-	-	-
32	313	P07	Ampicilina	500 mg	COM	C09	Satisfatório	103,19	100,83	-	-	-	-
33	332	P07	Ampicilina	500 mg	COM	C09	Satisfatório	99,03	96,43	-	-	-	-
34	334	P07	Ampicilina	500 mg	COM	C09	Satisfatório	97,03	99,74	-	-	-	-
35	295	P08	Atenolol	100 mg	COM	C05	Insatisfatório	97,1	92,17	-	-	-	X
36	268	P08	Atenolol	100 mg	COM	C31	Satisfatório	99	89,85	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
37	225	P08	Atenolol	25 mg	COM	C28	Satisfatório	95,7	90,48	-	-	-	-
38	266	P08	Atenolol	25 mg	COM	C33	Satisfatório	98,4	98,63	-	-	-	-
39	267	P08	Atenolol	25 mg	COM	C41	Satisfatório	97,8	95,40	-	-	-	-
40	265	P08	Atenolol	50 mg	COM	C09	Satisfatório	95,1	92,42	-	-	-	-
41	243	P08	Atenolol	50 mg	COM	C38	Satisfatório	99,4	98,33	-	-	-	-
42	206	P09	Bromazepam	3 mg	COM	C05	Satisfatório	100	102,10	-	-	-	-
43	211	P09	Bromazepam	3 mg	COM	C06	Insatisfatório	103,3	112,52	-	-	X	-
44	209	P09	Bromazepam	3 mg	COM	C09	Satisfatório	96,7	112,32	-	-	-	-
45	171	P09	Bromazepam	3 mg	COM	C25	Satisfatório	100	86,43	-	-	-	-
46	172	P09	Bromazepam	3 mg	COM	C25	Satisfatório	96,7	102,82	-	-	-	-
47	207	P09	Bromazepam	3 mg	COM	C31	Satisfatório	103,3	103,98	-	-	-	-
48	301	P09	Bromazepam	3 mg	COM	C39	Satisfatório	100	104,58	-	-	-	-
49	222	P09	Bromazepam	6 mg	COM	C06	Insatisfatório	96,3	93,50	-	-	X	-
50	173	P09	Bromazepam	6 mg	COM	C25	Satisfatório	96,7	94,13	-	-	-	-
51	218	P09	Bromazepam	6 mg	COM	C31	Satisfatório	101,7	104,83	-	-	-	-
52	135	P10	Bromoprida	10 mg	COM	C29	Satisfatório	102,1	99,97	-	-	-	-
53	137	P10	Bromoprida	10 mg	COM	C29	Satisfatório	102,2	102,01	-	-	-	-
54	326	P11	Bromoprida	4 mg/mL	SOL OR	C05	Satisfatório	96,5	-	-	-	-	-
55	322	P11	Bromoprida	4 mg/mL	SOL OR	C06	Satisfatório	93,5	-	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
56	323	P11	Bromoprida	4 mg/mL	SOL OR	C06	Satisfatório	93,3	-	-	-	-	-
57	325	P11	Bromoprida	4 mg/mL	SOL OR	C14	Satisfatório	91,5	-	-	-	-	-
58	324	P11	Bromoprida	4 mg/mL	SOL OR	C30	Satisfatório	94,5	-	-	-	-	-
59	321	P11	Bromoprida	4 mg/mL	SOL OR	C38	Satisfatório	101	-	-	-	-	-
60	264	P12	Cefalexina	500 mg	COM REV	C02	Satisfatório	109,71	108,42	-	-	-	-
61	198	P12	Cefalexina	500 mg	COM REV	C09	Insatisfatório	110,59	108,62	-	-	X	-
62	257	P13	Cefalexina	50 mg/mL	SUS OR	C10	Satisfatório	118,7	-	-	-	-	-
63	148	P13	Cefalexina	50 mg/mL	PO SUS OR	C12	Satisfatório	107,86	-	-	-	-	-
64	197	P13	Cefalexina	50 mg/mL	PO SUS OR	C25	Insatisfatório	108,07	-	-	-	X	-
65	282	P13	Cefalexina	50 mg/mL	PO SUS OR	C25	Insatisfatório	112,4	-	-	-	X	-
66	284	P14	Ceftriaxona	1 g	PO SUS INJ	C06	Satisfatório	93,12	-	-	-	-	-
67	283	P14	Ceftriaxona	1 g	PO SUS INJ	C19	Satisfatório	93,56	-	-	-	-	-
68	285	P15	Ceftriaxona+Lidocaína	500 mg	PO SUS INJ	C10	Satisfatório	93,48	-	-	-	-	-
69	254	P16	Cetoconazol	200 mg	COM	C07	Satisfatório	97,29	98,45	-	-	-	-
70	255	P16	Cetoconazol	200 mg	COM	C24	Satisfatório	96,4	96,25	-	-	-	-
71	253	P16	Cetoconazol	200 mg	COM	C37	Satisfatório	95,89	98,06	-	-	-	-
72	256	P16	Cetoconazol	200 mg	COM	C38	Satisfatório	98,12	99,25	-	-	-	-
73	356	P17	Cimetidina	200 mg	COM	C25	Satisfatório	106,72	100,05	-	-	-	-
74	70	P17	Cimetidina	200 mg	COM	C38	Satisfatório	96,72	95,81	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
75	72	P17	Cimetidina	200 mg	COM	C38	Satisfatório	98,56	95,74	-	-	-	-
76	357	P17	Cimetidina	200 mg	COM REV	C38	Satisfatório	103,41	98,16	-	-	-	-
77	118	P17	Cimetidina	400 mg	COM	C06	Satisfatório	98,23	98,01	-	-	-	-
78	68	P17	Cimetidina	400 mg	COM	C25	Satisfatório	96,33	97,40	-	-	-	-
79	314	P17	Cimetidina	400mg	COM REV	C15	Satisfatório	101,88	90,06	-	-	-	-
80	87	P18	Clonazepam	2 mg	COM	C08	Satisfatório	97,7	95,71	-	-	-	-
81	86	P18	Clonazepam	2 mg	COM REV	C10	Satisfatório	101	99,21	-	-	-	-
82	114	P18	Clonazepam	2 mg	COM REV	C10	Satisfatório	102,47	105,20	-	-	-	-
83	85	P19	Clonazepam	2,5 mg/mL	SOL OR	C08	Satisfatório	98,85	-	-	-	-	-
84	186	P19	Clonazepam	2,5 mg/mL	SOL OR	C09	Satisfatório	99	-	-	-	-	-
85	182	P19	Clonazepam	2,5 mg/mL	SOL OR	C14	Satisfatório	96,6	-	-	-	-	-
86	230	P19	Clonazepam	2,5 mg/mL	SOL OR	C25	Satisfatório	99,6	-	-	-	-	-
87	232	P19	Clonazepam	2,5 mg/mL	SOL OR	C28	Satisfatório	99,6	-	-	-	-	-
88	249	P20	Cloridrato de Amitriptilina	10 mg	COM REV	C08	Insatisfatório	97,7	99,42	-	-	X	-
89	104	P20	Cloridrato de Amitriptilina	25 mg	COM	C06	Insatisfatório	96,5	97,80	-	-	X	-
90	246	P20	Cloridrato de Amitriptilina	25 mg	COM REV	C09	Insatisfatório	99,4	100,33	-	-	X	-
91	103	P20	Cloridrato de Amitriptilina	25 mg	COM REV	C14	Satisfatório	96,7	96,08	-	-	-	-
92	140	P20	Cloridrato de Amitriptilina	25 mg	COM REV	C25	Satisfatório	97,5	97,45	-	-	-	-
93	141	P20	Cloridrato de Amitriptilina	25 mg	COM REV	C25	Satisfatório	99,4	97,67	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
94	319	P20	Cloridrato de Amitriptilina	25 mg	COM	C25	Satisfatório	98,58	101,17	-	-	-	-
95	144	P20	Cloridrato de Amitriptilina	75 mg	COM REV	C08	Satisfatório	98,3	96,33	-	-	-	-
96	309	P21	Cloridrato de Bupivacaína + Glicose	5 mg/mL	SOL INJ	C08	Satisfatório	101,6	-	-	-	-	-
97	111	P22	Cloridrato de Lidocaína	50 mg/mL	SOL INJ	C08	Satisfatório	104,8	-	-	-	-	-
98	102	P23	Cloridrato de Metoclopramida	10 mg	COM	C04	Insatisfatório	96,6	91,42	-	-	X	-
99	109	P23	Cloridrato de Metoclopramida	10 mg	COM	C04	Insatisfatório	96,2	95,23	-	-	X	-
100	237	P23	Cloridrato de Metoclopramida	10 mg	COM	C04	Insatisfatório	98,4	101,56	-	-	X	-
101	67	P23	Cloridrato de Metoclopramida	10 mg	COM	C42	Satisfatório	98,6	97,53	-	-	-	-
102	183	P23	Cloridrato de Metoclopramida	10 mg	COM	C42	Satisfatório	98,64	102,59	-	-	-	-
103	247	P23	Cloridrato de Metoclopramida	10 mg	COM	C42	Satisfatório	98,7	96,45	-	-	-	-
104	79	P24	Cloridrato de Prometazina	25 mg	COM REV	C08	Satisfatório	108,38	105,17	-	-	-	-
105	316	P24	Cloridrato de Prometazina	25 mg	COM REV	C42	Satisfatório	102,23	105,67	-	-	-	-
106	331	P24	Cloridrato de Prometazina	25 mg	COM REV	C42	Satisfatório	102,94	99,25	-	-	-	-
107	297	P25	Cloridrato de Propranolol	40 mg	COM	C09	Satisfatório	97,8	96,38	-	-	-	-
108	306	P25	Cloridrato de Propranolol	40 mg	COM	C18	Insatisfatório	96,01	103,12	-	-	-	X
109	244	P25	Cloridrato de Propranolol	40 mg	COM	C25	Satisfatório	91,54	99,28	-	-	-	-
110	304	P25	Cloridrato de Propranolol	40 mg	COM	C26	Satisfatório	95,47	104,24	-	-	-	-
111	307	P25	Cloridrato de Propranolol	40 mg	COM	C38	Satisfatório	98,52	104,56	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
112	305	P25	Cloridrato de Propranolol	40 mg	COM	C46	Satisfatório	94,81	101,59	-	-	-	-
113	280	P26	Diazepam	5 mg	COM	C46	Satisfatório	93,5	93,33	-	-	-	-
114	113	P27	Diazepam	5 mg/mL	SOL INJ	C08	Satisfatório	100,72	-	-	-	-	-
115	150	P27	Diazepam	5 mg/mL	SOL INJ	C08	Satisfatório	101,59	-	-	-	-	-
116	195	P27	Diazepam	5 mg/mL	SOL INJ	C25	Insatisfatório	100,37	-	-	-	X	-
117	112	P27	Diazepam	5 mg/mL	SOL INJ	C43	Insatisfatório	100,33	-	-	-	X	-
118	175	P28	Fenobarbital	100 mg	COM	C08	Satisfatório	90	98,65	-	-	-	-
119	223	P28	Fenobarbital	100 mg	COM	C25	Satisfatório	97,24	94,67	-	-	-	-
120	315	P28	Fenobarbital	50 mg	COM	C42	Satisfatório	108,2	93,87	-	-	-	-
121	318	P28	Fenobarbital	50 mg	COM	C42	Satisfatório	102,94	95,18	-	-	-	-
122	260	P29	Flurazepam	30 mg	COM REV	C47	Satisfatório	101,42	103,33	-	-	-	-
123	336	P30	Furosemida	40 mg	COM	C05	Satisfatório	99,2	91,52	-	-	-	-
124	340	P30	Furosemida	40 mg	COM	C05	Satisfatório	100,7	90,18	-	-	-	-
125	240	P30	Furosemida	40 mg	COM	C06	Insatisfatório	95,21	93,96	-	-	X	-
126	308	P30	Furosemida	40 mg	COM	C13	Satisfatório	98,93	92,89	-	-	-	-
127	335	P30	Furosemida	40 mg	COM	C25	Satisfatório	95,3	90,60	-	-	-	-
128	338	P30	Furosemida	40 mg	COM	C25	Satisfatório	96,9	93,35	-	-	-	-
129	337	P30	Furosemida	40 mg	COM	C36	Satisfatório	97	92,10	-	-	-	-
130	291	P31	Furosemida	10 mg/mL	SOL INJ	C11	Satisfatório	101,6	-	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
131	345	P31	Furosemida	10 mg/mL	SOL INJ	C11	Satisfatório	103	-	-	-	-	-
132	258	P31	Furosemida	10 mg/mL	SOL INJ	C25	Satisfatório	101,05	-	-	-	-	-
133	259	P31	Furosemida	10 mg/mL	SOL INJ	C43	Insatisfatório	105,28	-	-	-	X	-
134	187	P32	Haloperidol	2 mg/mL	SOL OR	C20	Satisfatório	100	-	-	-	-	-
135	263	P32	Haloperidol	2 mg/mL	SOL OR	C20	Satisfatório	102	-	-	-	-	-
136	185	P32	Haloperidol	2 mg/mL	SOL OR	C38	Satisfatório	100,7	-	-	-	-	-
137	196	P32	Haloperidol	2 mg/mL	SOL OR	C38	Insatisfatório	102,74	-	-	-	X	-
138	231	P32	Haloperidol	2 mg/mL	SOL OR	C46	Satisfatório	102,3	-	-	-	-	-
139	276	P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	C25	Satisfatório	99,6	69,45	-	-	-	-
140	294	P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	C42	Satisfatório	98,6	76,15	-	-	-	-
141	242	P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	C07	Insatisfatório	99,12	76,73	-	-	X	-
142	270	P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	C32	Insatisfatório	99,3	84,08	-	-	X	-
143	239	P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	C25	Satisfatório	99,6	89,33	-	-	-	-
144	235	P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	C09	Satisfatório	102,95	90,61	-	-	-	-
145	292	P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	C37	Satisfatório	99,8	91,87	-	-	-	-
146	310	P33	Hidroclorotiazida	25 mg	COM	C38	Satisfatório	104,8	97,82	-	-	-	-
147	293	P33	Hidroclorotiazida	50 mg	COM	C25	Insatisfatório	104,6	56,25	-	X	-	-
148	286	P34	Ibuprofeno	200 mg	COM	C49	Satisfatório	97,53	99,80	-	-	-	-
149	330	P34	Ibuprofeno	300 mg	COM	C48	Satisfatório	98,85	98,06	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro insatisfatório			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
150	328	P34	Ibuprofeno	400 mg	COM REV	C09	Satisfatório	95,87	93,94	-	-	-	-
151	149	P34	Ibuprofeno	400 mg	COM REV	C14	Satisfatório	94,77	85,82	-	-	-	-
152	290	P34	Ibuprofeno	400 mg	COM	C14	Satisfatório	101,42	90,25	-	-	-	-
153	288	P34	Ibuprofeno	600 mg	COM	C13	Satisfatório	99,46	97,95	-	-	-	-
154	327	P34	Ibuprofeno	600 mg	COM	C25	Satisfatório	102,15	100,65	-	-	-	-
155	287	P34	Ibuprofeno	600 mg	COM	C33	Satisfatório	100,88	99,92	-	-	-	-
156	329	P34	Ibuprofeno	600 mg	COM REV	C38	Satisfatório	98,74	98,86	-	-	-	-
157	78	P35	Lamivudina	150 mg	COM REV	C12	Insatisfatório	98,9	98,35	-	-	X	-
158	66	P35	Lamivudina	150 mg	COM REV	C15	Satisfatório	98,1	94,80	-	-	-	-
159	76	P35	Lamivudina	150 mg	COM REV	C18	Satisfatório	97,1	96,48	-	-	-	-
160	77	P35	Lamivudina	150 mg	COM REV	C18	Satisfatório	97,8	97,15	-	-	-	-
161	107	P35	Lamivudina	150 mg	COM REV	C18	Satisfatório	97,5	97,13	-	-	-	-
162	108	P35	Lamivudina	150 mg	COM REV	C18	Satisfatório	97,6	97,88	-	-	-	-
163	75	P35	Lamivudina	150 mg	COM REV	C22	Satisfatório	100,4	100,57	-	-	-	-
164	344	P36	Maleato de Enalapril	10 mg	COM	C05	Satisfatório	98,53	93,18	-	-	-	-
165	343	P36	Maleato de Enalapril	5 mg	COM	C31	Satisfatório	102,34	100,20	-	-	-	-
166	298	P37	Mebendazol	20 mg/mL	SUS OR	C20	Satisfatório	99,3	-	-	-	-	-
167	227	P38	Metildopa	250 mg	COM	C09	Satisfatório	104,1	104,38	-	-	-	-
168	226	P38	Metildopa	250 mg	COM	C44	Satisfatório	98,2	97,52	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
169	52	P38	Metildopa	250 mg	COM	C45	Satisfatório	98,8	97,47	-	-	-	-
170	302	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C01	Satisfatório	97,14	105,09	-	-	-	-
171	167	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C06	Satisfatório	103,87	97,66	-	-	-	-
172	181	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C06	Satisfatório	98,8	114,02	-	-	-	-
173	170	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C07	Satisfatório	97,73	96,32	-	-	-	-
174	363	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C07	Satisfatório	100,15	91,18	-	-	-	-
175	358	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C09	Satisfatório	99,43	97,24	-	-	-	-
176	169	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C10	Satisfatório	101,32	98,35	-	-	-	-
177	166	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C13	Satisfatório	102,36	97,91	-	-	-	-
178	180	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C13	Satisfatório	100,3	93,78	-	-	-	-
179	365	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C23	Satisfatório	103,13	94,68	-	-	-	-
180	165	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C24	Satisfatório	102,16	102,13	-	-	-	-
181	366	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C35	Satisfatório	101,11	90,89	-	-	-	-
182	168	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C40	Satisfatório	98,3	95,65	-	-	-	-
183	132	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C48	Satisfatório	95,4	106,60	-	-	-	-
184	364	P39	Nimesulida	100 mg	COM	C48	Satisfatório	102,81	100,47	-	-	-	-
185	341	P40	Nimesulida	50 mg/mL	SUS OR	C05	Satisfatório	91,1	-	-	-	-	-
186	350	P40	Nimesulida	50 mg/mL	SUS OR	C07	Satisfatório	96,7	-	-	-	-	-
187	348	P40	Nimesulida	50 mg/mL	SUS OR	C09	Satisfatório	97,4	-	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
188	346	P40	Nimesulida	50 mg/mL	SUS OR	C13	Satisfatório	96,9	-	-	-	-	-
189	347	P40	Nimesulida	50 mg/mL	SUS OR	C25	Satisfatório	95,5	-	-	-	-	-
190	349	P40	Nimesulida	50 mg/mL	SUS OR	C28	Satisfatório	97,8	-	-	-	-	-
191	351	P40	Nimesulida	50 mg/mL	SUS OR	C48	Satisfatório	96,5	-	-	-	-	-
192	278	P41	Norfloxacino	400 mg	COM REV	C07	Insatisfatório	99,9	75,62	-	X	X	-
193	279	P41	Norfloxacino	400 mg	COM REV	C25	Satisfatório	100,1	95,12	-	-	-	-
194	74	P42	Paracetamol	500 mg	COM	C16	Satisfatório	101,06	99,20	-	-	-	-
195	241	P42	Paracetamol	500 mg	COM	C16	Satisfatório	99,3	98,33	-	-	-	-
196	69	P42	Paracetamol	500 mg	COM	C20	Satisfatório	102,03	98,02	-	-	-	-
197	117	P42	Paracetamol	750 mg	COM	C04	Satisfatório	101,62	101,55	-	-	-	-
198	71	P42	Paracetamol	750 mg	COM	C28	Satisfatório	100,68	95,58	-	-	-	-
199	174	P42	Paracetamol	750 mg	COM	C30	Satisfatório	98,8	101,77	-	-	-	-
200	73	P42	Paracetamol	750 mg	COM	C31	Satisfatório	97,33	100,41	-	-	-	-
201	115	P42	Paracetamol	750 mg	COM	C32	Satisfatório	100,84	99,16	-	-	-	-
202	101	P42	Paracetamol	750 mg	COM	C46	Satisfatório	101,51	102,13	-	-	-	-
203	127	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C06	Satisfatório	103,92	-	-	-	-	-
204	238	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C06	Insatisfatório	97,79	-	-	-	X	-
205	124	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C07	Satisfatório	100,44	-	-	-	-	-
206	125	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C09	Satisfatório	105,67	-	-	-	-	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
207	57	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C11	Satisfatório	104,3	-	-	-	-	-
208	133	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C11	Insatisfatório	106,6	-	-	-	X	-
209	233	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C11	Satisfatório	95,37	-	-	-	-	-
210	58	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C16	Satisfatório	100	-	-	-	-	-
211	126	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C33	Satisfatório	103,37	-	-	-	-	-
212	194	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C34	Insatisfatório	81,53	-	X	-	-	-
213	192	P43	Paracetamol	200 mg/mL	SOL OR	C38	Satisfatório	97,6	-	-	-	-	-
214	312	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C07	Satisfatório	93	101,13	-	-	-	-
215	271	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C06	Insatisfatório	94	96,65	X	-	X	-
216	224	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C07	Insatisfatório	95,5	105,67	-	-	X	-
217	205	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C09	Satisfatório	95,5	101,47	-	-	-	-
218	142	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C06	Insatisfatório	95,8	92,43	-	-	X	-
219	145	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C14	Satisfatório	95,8	99,52	-	-	-	-
220	311	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C37	Satisfatório	96,5	112,10	-	-	-	-
221	248	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C14	Satisfatório	97	99,42	-	-	-	-
222	190	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C09	Satisfatório	97,1	101,62	-	-	-	-
223	189	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C09	Satisfatório	97,7	97,38	-	-	-	-
224	143	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C06	Insatisfatório	97,9	92,42	-	-	X	-
225	200	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C13	Insatisfatório	98	93,20	-	-	X	-

Continua

Seq.	Cód.	Produto	Princípio Ativo	Dosagem	Forma Farmacêutica	Empresa	Conclusão no laudo	Princípio ativo quantificado (%)		Parâmetro OOS ^a			
								Análise de doseamento	Teste de dissolução	Doseamento*	Dissolução*	Rotulagem**	Aspecto***
226	204	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C14	Satisfatório	98	101,92	-	-	-	-
227	300	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C27	Satisfatório	98,5	96,80	-	-	-	-
228	269	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C38	Insatisfatório	99,9	106,50	-	-	X	-
229	251	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C06	Insatisfatório	100	94,98	-	-	X	-
230	250	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C06	Insatisfatório	100,8	96,60	-	-	X	-
231	210	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C06	Insatisfatório	102	102,32	-	-	X	-
232	191	P44	Piroxicam	20 mg	CAP DURA	C38	Satisfatório	102,8	101,55	-	-	-	-
233	236	P45	Prednisona	20 mg	COM	C06	Insatisfatório	103,14	91,61	-	-	X	-
234	234	P45	Prednisona	20 mg	COM	C09	Satisfatório	96,28	98,32	-	-	-	-
235	122	P45	Prednisona	20 mg	COM	C21	Satisfatório	100,11	90,32	-	-	-	-
236	178	P45	Prednisona	20 mg	COM	C31	Satisfatório	98,57	98,88	-	-	-	-
237	184	P45	Prednisona	20 mg	COM	C38	Insatisfatório	97,76	95,94	-	-	X	-
238	179	P45	Prednisona	5 mg	COM	C28	Insatisfatório	99,93	102,94	-	-	X	-
239	176	P45	Prednisona	5 mg	COM	C38	Insatisfatório	101,9	97,14	-	-	X	-
240	177	P45	Prednisona	5 mg	COM	C38	Insatisfatório	100,06	93,83	-	-	X	-

^a - As amostras foram avaliadas no âmbito do Proveniente quanto à rotulagem, aspecto, variação de massa e volume, identificação de ativo, doseamento, dissolução, uniformidade de conteúdo, impurezas, entre outras (ANVISA, 2016d). * - Análise realizada segundo Ph. Braz., uma das farmacopeias aceitas no Brasil e especificações aprovadas para fins de concessão de registro do produto (ANVISA, 2016d); ** - Análise realizada segundo RDC 71/2009 e Portaria 344/98 (ANVISA, 2016d); *** - Análise realizada segundo informações da bula do medicamento (ANVISA, 2016d); Seq.: Sequencia; Cód.: Código dos laudos; OOS: fora de especificação; COM: Comprimido; COM REV: comprimido revestido; CAP DURA: Cápsula gelatinosa dura; SOL INJ: Solução injetável; PO SUS INJ: Pó para suspensão injetável; PO SUS OR: Pó para suspensão oral; SOL OR: Solução Oral; SUS OR: Suspensão oral; X: Parâmetro OOS.

APÊNDICE E – QUADROS COMPLEMENTARES

QUADRO 5: Comparação das diferentes condições analíticas dos testes de doseamento e dissolução previstos nos compêndios Ph. Braz., Ph. US, Ph. Brit., Ph. Arg., Ph. Por. e Ph. Int..

Produtos	Comprimento de onda (nm) na quantificação de princípio ativo								Parâmetros específicos de análise identificados para o teste de dissolução				BDDCS	Cruzamento de dados** Há correlação entre:				
	Doseamento				Dissolução				Aparato	Rotação	Meio de dissolução*			Aparato e rotação?	Meio de dissolução e faixa de pH - 1,1 a 6,8?	BDDCS, meio de dissolução e rotação?	Há similaridade dos meios de dissolução entre as farmacopeias?	Uso do aparato 1 ou 2 versus a forma farmacêutica de liberação imediata
P01	254	255	-	-	255	254	-	-	Pá	50	75	HCl 0,1 M - 900mL	HCl 0,4% - 900mL	4	√	n.a.	±	√
P02	237	280	-	-	265	-	-	-	Pá e cesto	50	-	Tampão acetato 0,05M pH 4,5 - 500ML		1	√	√	√	√
P03	254	308	-	-	308	350	-	-	Pá	50	75	HCl 0,1 M - 900mL	HCl 0,365% - 900mL	2	√	n.a.	±	√
P04	230	250	254	-	272	-	-	-	Pá e cesto	75	100	Água - 900mL	-	3	√		√	√
P05	230	254	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	3	n.a.	n.a.	n.a.	
P06	254	-	-	-	254	320	480	-	Cesto	100	-	Água - 900mL	-	3	√	√	√	√
P07	320	-	-	-	320	480	-	-	Cesto	100	-	Água - 900mL	-	3	√	√	√	√
P08	226	275	-	-	226	-	-	-	Pá	50	-	Água - 900mL	Tampão acetato 0,1N pH 4,6 - 900ML	3	√		∅	√
P09	239	-	-	-	239	-	-	-	Pá	50	-	Fluido gástrico simulado (sem enzima) - 900mL	-	1	√		√	√
P10	274	-	-	-	274	-	-	-	Cesto	50	-	HCl 0,1 M - 500mL	-	⊕	√	√	√	√
P11	310	-	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	⊕	n.a.	n.a.	n.a.	

Continua

Produtos	Comprimento de onda (nm) citado nas etapas de quantificação de princípio ativo								Teste de Dissolução – Parâmetros de análise identificado				BDDCS	Cruzamento de dados** Há correlação entre:					
	Doseamento				Dissolução				Aparato	Rotação		Meio de Dissolução*		Aparato e rotação?	Meio de dissolução e faixa de pH - 1,1 a 6,8?	BDDCS, meio de dissolução e rotação?	Há similaridade dos meios de dissolução entre as farmacopeias?	Uso do aparato 1 ou 2 versus a forma farmacêutica de liberação imediata	
P12	254	-	-	-	262	-	-	-	Cesto	100	150	Água - 900mL	-	3	∅	√		√	√
P13	254	-	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	3	n.a.	n.a.	n.a.		
P14	254	270	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	3	n.a.	n.a.	n.a.		
P15	n.a.	-	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	3	n.a.	n.a.	n.a.		
P16	225	-	-	-	270	-	-	-	Pá	50	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	2		√	n.a.	√	√
P17	218	220	221	260	218	-	-	-	Cesto	100	-	Água - 900mL	HCl 0,1 N - 900mL	3	√	√	∅	√	√
P18	254	-	-	-	254	-	-	-	Pá e cesto	75	100	Água - 900mL	-	1		√		√	√
P19	254	-	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	1	n.a.	n.a.	n.a.		
P20	239	254	-	-	239	-	-	-	Cesto	100	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	1	√	√	±	√	√
P21	236	240	260	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	1	n.a.	n.a.	n.a.		
P22	254	-	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	1	n.a.	n.a.	n.a.		
P23	215	305	309	-	309	-	-	-	Cesto	50	-	Água - 900mL	-	3	√	√		√	√
P24	249	254	-	-	249	-	-	-	Cesto	100	-	HCl 0,01 M - 900mL	-	1	√	√	±	√	√
P25	290	-	-	-	289	290	-	-	Cesto	100	-	HCl 1% - 1000mL	-	1	√	√	±	√	√
P26	254	284	-	-	242	284	286	-	Cesto	100	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	1	√	√	±	√	√
P27	254	368	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	1	n.a.	n.a.	n.a.		
P28	240	254	-	-	240	-	-	-	Pá	50	-	Água - 900mL	-	1		√		√	√
P29	284	-	-	-	270	-	-	-	Cesto	100	-	Água - 900mL	-	1	√	√		√	√

Produtos	Comprimento de onda (nm) citado nas etapas de quantificação de princípio ativo								Teste de Dissolução – Parâmetros de análise identificado				BDDCS	Cruzamento de dados** Há correlação entre:					
	Doseamento				Dissolução				Aparato	Rotação	Meio de Dissolução*			Aparato e rotação?	Meio de dissolução e faixa de pH - 1,1 a 6,8?	BDDCS, meio de dissolução e rotação?	Há similaridade dos meios de dissolução entre as farmacopeias?	Uso do aparato 1 ou 2 versus a forma farmacêutica de liberação imediata	
P30	254	271	-	-	271	274	277	580	Pá	50	65	Tampão fosfato pH 5,8 - 900mL	-	4	√	n.a.	√	√	
P31	254	271	272	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	4	n.a.	n.a.	n.a.		
P32	245	247	254	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	2	n.a.	n.a.	n.a.		
P33	254	273	-	-	272	273	-	-	Cesto	100	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	3	√	√	±	√	√
P34	254	264	-	-	221	-	-	-	Pá e cesto	50	150	Tampão fosfato pH 7,2 - 900mL	-	2	∅	∅	n.a.	√	√
P35	270	277	280	-	270	280	285	-	Pá	50	-	Água - 900mL	HCl 0,1 N - 900mL	3	√		∅	√	
P36	215	-	-	-	215	-	-	-	Pá	50	-	Tampão fosfato pH 6,8 - 900mL	Água - 900mL	1	√	√	∅	√	
P37	247	274	310	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	2	n.a.	n.a.	n.a.		
P38	520	545	550	-	280	-	-	-	Pá	50	-	HCl 0,1 M - 900mL	-	3	√	√	√	√	
P39	220	392	-	-	392	-	-	-	Pá	75	-	Tampão fosfato de potássio pH 7,4 + polissorbato 80 a 2% - 900mL	-	2	∅	n.a.	√	√	
P40	n.a.	-	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	2	n.a.	n.a.	n.a.		
P41	275	-	-	-	278	313	-	-	Pá	50	-	Tampão acetato pH 4 - 750mL	-	4	√	n.a.	√	√	
P42	243	257	-	-	243	257	-	-	Pá	50	-	Tampão fosfato pH 5,8 - 900mL	-	1	√		√	√	
P43	243	249	-	-	-	-	-	-	n.a.	-	-	n.a.	-	1	n.a.	n.a.	n.a.		

Produtos	Comprimento de onda (nm) citado nas etapas de quantificação de princípio ativo								Teste de Dissolução – Parâmetros de análise identificado				Cruzamento de dados** Há correlação entre:						
	Doseamento				Dissolução				Aparato	Rotação			Meio de Dissolução*		BDDCS	Aparato e rotação?	Meio de dissolução e faixa de pH - 1,1 a 6,8?	BDDCS, meio de dissolução e rotação?	Há similaridade dos meios de dissolução entre as farmacopeias?
P44	242	248	254	354	242	333	-	-	Cesto	50	100	HCl 0,1 M - 900mL	Fluido gástrico simulado (sem enzima) - 900mL	2	√	√	n.a.	∅	√
P45	239	240	254	-	242	-	-	-	Pá	50	-	Água - 900mL	Água - 500mL	2		√	n.a.	±	√

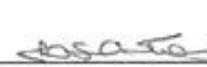
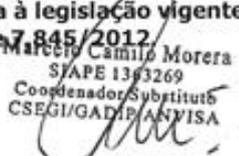
* Algumas unidades de concentração como N (normalidade) e M (molaridade) embora em desuso, ainda são reportadas em algumas monografias vigentes. No quadro, estas concentrações foram descritas tal qual encontrado nos textos oficiais, portando, não foram substituídas pelo correspondente mol/L.

**Existência de correlação observada segundo os dados da literatura (BROWN et al., 2005; BREDAEL et al., 2015). n.a.: Não aplicável; ∅: Classificação BDDCS ausente; ±: Presença de alguma similaridade; ∅: Ausência de similaridade; √: Presença de similaridade; -: Inutilização de campo vazio.

APÊNDICE F – AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES PARA FINS DE TRABALHOS ACADÊMICOS E DE PESQUISA

Nome: Edvaldo Oliveira Neves	Matrícula SIAPE: 1441282
Unidade: Gerência de Laboratórios de Saúde Pública - Gelas	Ramal: 5472
Instituição de Ensino: Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília	
Curso: Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Mestrado	Turma: 2017
Título da pesquisa: Monitoramento da Qualidade de medicamentos no Brasil: Impactos dos regulamentos nas análises laboratoriais	
Objetivo da Pesquisa: O projeto tem como objetivo geral estudar os procedimentos adotados por outras autoridades regulatórias na execução do monitoramento da qualidade de medicamentos e avalia-los comparativamente ao modelo nacional. Tem-se ainda como proposta avaliar o impacto da utilização de diferentes métodos analíticos, normalizado e não normalizado, no processo fiscalizatório. Assim, são objetivos específicos: a) realizar comparações entre os ritos fiscalizatórios e, se possível, sugerir modelo de monitoramento aplicado à realidade brasileira b) realizar comparações entre os resultados analíticos de doseamento e dissolução entre análises fiscais de modo a avaliar o impacto dos métodos analíticos normalizados e não normalizados no rito fiscal.	
Área a ser visitada ou servidor (a) a ser entrevistado (a): Gerência de Laboratórios de Saúde Pública - Gelas	
Tipo de informação desejada (especificar): Documentos relativos aos programas de verificação da qualidade de medicamentos como: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Termos de Referência do Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos - Proverme; ✓ Orientações relativas a execução do Proverme; ✓ Resultados analíticos no âmbito da execução do Programa no período de 2007 e 2012; ✓ Resultados analíticos obtidos de doseamento e dissolução no âmbito da execução do Programa no período de 2016 e 2017; ✓ Resultados analíticos no âmbito da Portaria MS 2.797 de 06/12/2012, que instituiu incentivo financeiro para fins de análise de medicamentos utilizados no tratamento da malária, leishmaniose, hanseníase e tuberculose no âmbito da vigilância sanitária. 	
<p>Declaro que, de acordo com os termos das Resoluções CE Anvisa RE nº 3 e nº 4, datadas de 02/10/2009, publicadas no Boletim de Serviço nº 47, de 05/10/2009, todas as opiniões e o tratamento dado as informações são de minha inteira responsabilidade, como autor do trabalho acadêmico ora em curso.</p> <p>Brasília, 22 de fevereiro de 2017.</p> <p style="text-align: right;">  Assinatura do Servidor </p>	

<p>De acordo. Concordo em ceder as informações solicitadas, pois não colocam em risco a segurança institucional.</p> <p style="text-align: center;">  Assinatura/carimbo Gestor responsável </p> <p style="text-align: right; font-size: small;"> Laís Santana Dantas SIAPE 2492149 Gerente CSEGI/ANVISA </p>	
<p>A CSEGI não se opõe desde que dados sigilosos e de intimidade das pessoas, físicas e jurídicas, sejam resguardados e haja observância à legislação vigente, em especial, Leis 9.279/1996 e 12.527/2011, e Decretos 7.727/2012 e 7.845/2012.</p> <p style="text-align: center;">  Assinatura/Carimbo Coordenador /CSEGI </p> <p style="text-align: center; font-size: small;"> Marcilio Camillo Morera SIAPE 1363269 Coordenador Substituto CSEGI/GADIP/ANVISA </p>	

DATAVISA	
Expediente nº.: 295169/11-0	Recebido por (Assinatura/Carimbo):
Data: 22 / 02 / 2017	Data: ____ / ____ / ____