

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 1/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

ÍNDICE

I. Introdução.....	2
II. O papel da FURP no contexto da Assistência Farmacêutica.....	3
III. Fundamentação Legal.....	4
IV. Conclusão.....	7
V. Glossário.....	7
VI. Referências Bibliográficas.....	10
VII. Aprovação.....	14
Anexo: GE-078 “Cadastramento de Novo Fabricante de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)”	

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 2/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

I. INTRODUÇÃO

A Fundação para o Remédio Popular (FURP) é o laboratório farmacêutico oficial do Estado de São Paulo, desempenha papel fundamental nos programas de assistência farmacêutica dos Governos Estadual e Federal, e produz medicamentos enquadrados como similares e genéricos.

Como laboratório farmacêutico responsável pela fabricação de medicamentos para o Estado de São Paulo, a FURP se obriga a obedecer:

1. A Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e atualizações, que dispõe sobre a vigilância sanitária;
2. Todas as legislações sanitárias vigentes (o marco legal é a Lei nº 9.782/1999 que cria o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS - e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA);
3. Lei nº 8.072/1990 e Lei nº 9.677/1998 – que dispõem sobre os crimes hediondos;
4. Lei nº 8.078/1990 – Código de Defesa do Consumidor;
5. Todas as legislações que regem as licitações e contratos administrativos (o marco legal é a Lei das Licitações e Contratações nº 8.666/1993).

O presente documento visa consolidar a discussão de questões relevantes que se impõem sobre a aquisição, na forma da lei, de insumos farmacêuticos ativos utilizados na fabricação de medicamentos frente à obrigatória conformidade com as exigências legais sanitárias, dando assim, atendimento a todos os marcos legais.

Para produzir medicamentos, a FURP desenvolve formulações que devem, desde o seu projeto inicial, atender ao que dispõe a Lei nº 6360/1976, nos seus artigos 3º inciso XX e XXI (definições), 16 (registro de produto) (artigo alterado pela Lei nº 10.742, de 06/10/2003) e 75 (controle da qualidade), e os diversos regulamentos técnicos emanados pela autoridade sanitária, ANVISA, que garantem a eficácia e a segurança dos medicamentos.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 200, de 26 de dezembro de 2017 da ANVISA, que aprova o regulamento técnico para concessão e renovação do registro de medicamentos genéricos e similares, traz determinação técnica e legal para adquirir os insumos farmacêuticos ativos provenientes dos fabricantes declarados no registro do produto. Esta exigência é necessária para que se possa assegurar a eficácia do medicamento, produzido com um ativo de fabricante específico, que foi comprovada por meio de estudos de Estabilidade, Equivalência Farmacêutica "in vitro" e Biodisponibilidade Relativa "in vivo". A título de exemplo, citamos o caso do medicamento FURP-Digoxina 0,25 mg comprimido, potente cardiotônico, classificado como produto de baixo índice terapêutico, por apresentar estreita margem de segurança, cuja dose terapêutica é próxima da tóxica. Os estudos, acima citados, foram realizados com lotes deste produto produzidos com princípio ativo do fabricante BOEHRINGER INGELHEIM, que consta no registro deste medicamento junto à ANVISA. A compra e utilização de outro fabricante que não este que consta no registro, implicaria na necessidade da realização de novos estudos para comprovação da similaridade com o fabricante aprovado, demandando tempo de no mínimo quatorze meses, além dos custos adicionais na ordem de trezentos mil reais.

Por fim, este escopo trata da alternativa de aquisição do insumo farmacêutico ativo, para que a FURP não tenha inviabilizadas as suas operações e a sua continuidade na fabricação de

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 3/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

medicamentos similares e genéricos, permitindo-se desta forma, consolidar-se como modelo de laboratório público oficial dentro do marco regulatório do mercado farmacêutico.

II. O PAPEL DA FURP NO CONTEXTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE-SUS

Fundada em 9 de março de 1974, a Fundação para o Remédio Popular - FURP é o laboratório farmacêutico oficial do Estado de São Paulo. Vinculada à Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, a FURP ocupa posição estratégica nas Políticas Públicas de Saúde, pela execução de sua missão que consiste em participar das ações de assistência farmacêutica do SUS para a melhoria da qualidade de vida da população.

Com aproximadamente quarenta e oito mil metros quadrados de área construída e mais de 800 funcionários, a FURP está localizada no município de Guarulhos, na grande São Paulo. Sua capacidade de produção estimada é de um bilhão de unidades farmacêuticas/ano. Seu elenco é composto por 60 medicamentos, entre os quais anti-infecciosos, dermatológicos, anti-inflamatórios, antirretrovirais, além de medicamentos para controle da hipertensão, diabetes, saúde mental e produto para saúde.

A FURP atua em cerca de três mil municípios brasileiros e tem uma carteira com mais de cinco mil clientes. Entre eles estão secretarias estaduais de saúde – em especial a do Estado de São Paulo – hospitais estaduais e municipais, consórcios municipais, prefeituras, instituições municipais, estaduais, federais (com destaque para o Ministério da Saúde) e filantrópicas, além de sindicatos e fundações.

O Dose Certa é o Programa de Assistência Farmacêutica Básica da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo que consiste no fornecimento de medicamentos para os municípios do Estado. Os produtos são, em sua quase totalidade, fabricados pela FURP e entregues para os municípios, sem intermediários, conforme cronograma estabelecido.

A dispensação dos medicamentos é feita pelas Unidades de Saúde dos municípios, que assumem efetivamente seu caráter de porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS), otimizando o fluxo da demanda e oferta de serviços.

Desde 1995, quando foi implantado, o Dose Certa já distribuiu, gratuitamente, 24 bilhões e 200 milhões de unidades farmacêuticas. Entre os medicamentos, que cobrem a maioria das doenças com maior incidência, estão analgésicos, antitérmicos, antibióticos, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e medicamentos para tratamento de doenças cardíacas.

Além do Dose Certa, a FURP tem importante papel nos programas do Governo Federal, como no componente estratégico do Ministério da Saúde, entre os quais destacamos o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS - DST/AIDS, Tuberculose, Hanseníase e Endemias Focais, e o componente especializado (antigo programa de medicamentos de Alto Custo), com a fabricação e distribuição do medicamento azatioprina.

O fortalecimento da assistência farmacêutica, por intermédio do fornecimento de medicamentos pelos laboratórios públicos oficiais, é de fundamental importância, pois um dos maiores

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 4/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

obstáculos para garantia de atendimento digno e de qualidade enfrentado pela população usuária do SUS é o acesso aos medicamentos prescritos.

No Brasil e no mundo, a demanda e os custos com medicamentos do poder público são crescentes. Ainda, segundo o IBGE, os gastos com saúde aparecem em terceiro lugar dentre os gastos familiares e aproximadamente cinquenta e cinco por cento delas não podem pagar os medicamentos de que necessitam (Diário do Senado Federal. pp. 22944, Julho 2007.

<http://www.senado.gov.br/sf/publicacoes/diarios/pdf/sf/2007/07/10072007/22943.pdf>).

De acordo com estimativas da extinta Febrafarma (Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica - Barral - Netto M. Potencialidades e limitações da base técnico-científica nacional em fármacos e Medicamentos.

<http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivo/publicacoes/sti/indbraopodesafios/coletanea/farmacos/manoelbarral.pdf>), apenas dezenove por cento dos domicílios com renda acima de dez salários mínimos são responsáveis por trinta e nove por cento do consumo de medicamentos. Os dez por cento mais ricos da população respondem por vinte e cinco por cento do total das compras de medicamentos do país, enquanto os vinte por cento mais pobres são responsáveis por apenas sete por cento. No entanto, as populações mais pobres aplicam sessenta e seis por cento de seus rendimentos em medicamentos e as mais ricas apenas vinte e quatro por cento.

Ainda, segundo dados divulgados pelo IBGE em 08/02/2018, referentes a 2015, o consumo de bens e serviços de saúde, que inclui os medicamentos, vem crescendo desde 2010, quando foi iniciada essa pesquisa. Em 2015, o gasto das famílias com medicamentos foi de R\$ 92,5 bilhões, cerca de 1,5% do PIB. Para o governo, nesse mesmo ano, o gasto com medicamentos para distribuição gratuita foi de R\$ 10,9 bilhões, que correspondeu a 0,2% do PIB.

Em 2004, para ampliar o acesso da população do município de São Paulo, o Governo do Estado criou as unidades Farmácia Dose Certa, operacionalizadas pela Furp, que dispõem à população da região metropolitana de São Paulo medicamentos integrantes do elenco do Programa Dose Certa.

A assistência farmacêutica efetiva é uma das grandes prioridades do SUS, para melhoria da resolutividade das ações de saúde. Neste contexto, a FURP é parte integrante e fundamental para ampliar o acesso da população aos medicamentos essenciais.

III. FUNDAMENTAÇÃO LEGAL

A garantia de assistência farmacêutica à população está na Constituição Federal, nos artigos 6º e 196, que prevêem o acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde, como direito social e dever do Estado.

A Lei nº 8.080/1990, que instituiu o SUS, estabelece em seu artigo 6º, que é atribuição do Sistema Único de Saúde a execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica.

A FURP é uma fundação instituída pelo poder público pela Lei Estadual nº 10.071/1968. Possui Autorizações de Funcionamento emitidas pela ANVISA, para armazenar, distribuir, embalar, exportar, fabricar, importar, produzir, reembalar e transportar medicamentos, insumos, cosméticos e produtos para a saúde.

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 5/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

A Lei nº 5.991, publicada no Diário Oficial da União (DOU) de 19 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências, apresenta os seguintes conceitos:

- a) Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;
- b) Insumo farmacêutico - droga ou matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada ao emprego em medicamentos, quando for o caso, e seus recipientes.

A 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.

Das categorias de produtos, a FURP fabrica medicamentos e produto para saúde (DIU).

Relativamente à legislação sanitária sobre medicamentos, cumpre destacar alguns conceitos estabelecidos no artigo 3º da Lei 6.360/1976:

- a) Medicamento de Referência – produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (incluído pela Lei nº 9.787, de 10/02/1999);
- b) Medicamento Similar – regulamentado pela RDC nº 200/2017 da ANVISA - é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (Redação dada pela Lei nº 13.235, de 2015);
- c) Medicamento Genérico – regulamentado pela RDC nº 200/2017 da ANVISA - é um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia de proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB (denominação comum brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (denominação comum internacional) (incluído pela Lei nº 9.787, de 10/02/1999).

A FURP possui 60 medicamentos, sendo que alguns são candidatos a medicamentos de referência nacional, totalizando cento e trinta e sete apresentações registradas.

É importante ressaltar que o ambiente regulatório do segmento farmacêutico vem sofrendo profundas mudanças com exigências crescentes para o desenvolvimento, registro e fabricação de produtos, marcadamente após a criação da ANVISA em 1999, pela Lei nº 9.782/1999.

Um dos grandes desafios enfrentados pela FURP recai sobre as aquisições dos insumos farmacêuticos ativos, para os quais os respectivos fabricantes foram declarados quando da solicitação inicial do registro ou nas renovações de registro, ou ainda, incluídos junto à ANVISA, por meio de alterações pós-registro, seguindo a Resolução RE nº 893/2003, que foi revogada pela RDC nº 48/2009, que por sua vez foi revogada pela RDC nº 73/2016 da ANVISA. A cada atualização destas resoluções, novas exigências foram acrescentadas, conforme descrito no parágrafo a seguir.

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 6/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

A utilização de insumo farmacêutico ativo de fabricante diverso daquele constante do dossiê do registro do produto, apresentado à Autoridade Sanitária, implica em novo desenvolvimento farmacotécnico, em novos estudos comprobatórios de estabilidade, na validação do processo, em estudos "in vitro" para comparação do perfil de dissolução, na validação de método analítico do fármaco e do produto acabado dependendo do impacto das diferentes rotas de sínteses do fármaco e respectivas impurezas, entre outros. Todo este processo demanda um tempo significativo de, no mínimo, quatorze meses e poderá ser implementada, a depender do caso, da apresentação de todas as provas satisfatórias requeridas para a modificação mediante registro no Histórico de Mudanças do produto (HMP) ou somente após peticionamento da alteração pós-registro de medicamentos e anuência da Agência Reguladora. Além disto, há custos adicionais na ordem de trezentos mil reais.

Por força da natureza do escopo de suas atividades a FURP se obriga ao cumprimento das seguintes legislações sanitárias, assim como, às atualizações destas normas, que ocorrerem:

1. Lei nº 6.360/1976 e atualizações – Vigilância Sanitária que, em seu artigo 1º determina que ficam sujeitos às normas de vigilância sanitária instituídas por esta Lei, os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos, os cosméticos, dentre outros.
2. Decreto nº 8.077/2013 – Vigilância Sanitária (regulamentação da Lei nº 6.360/1976) que determina que os medicamentos, insumos farmacêuticos, cosméticos, dentre outros produtos, somente poderão ser extraídos, produzidos, fabricados, embalados ou reembalados, importados, exportados, armazenados, expedidos ou distribuídos, obedecendo ao disposto na Lei nº 6.360/1976 e observados os demais requisitos técnicos definidos em regulamentação específica da ANVISA.
3. Lei nº 9.782/1999 e atualizações – Cria o SNVS e a ANVISA, com competência para regular sobre produção, importação e comercialização de insumos farmacêuticos e medicamentos em todo o território nacional.
4. Todas as demais resoluções expedidas pela ANVISA, pertinentes à viabilização da Lei nº 6.360/1976, tais como RDC nº 134/2003, RDC nº 16/2007, RDC nº 17/2007, RDC nº 30/2008, RDC nº 57/2009 (IN nº 15/2009, IN nº 03/2013 e IN nº 14/2016), RDC nº 17/2010, RDC nº 73/2016 e RDC nº 200/2017.

Em decorrência dessas peculiaridades, os insumos farmacêuticos ativos devem, obrigatoriamente, ser adquiridos de acordo com o fabricante declarado pela FURP e aprovado pela ANVISA, em conformidade com os estudos comprobatórios de estabilidade, estudos "in vitro" e "in vivo" (quando necessário), registro deferido e publicado em Diário Oficial da União, para cumprimento da legislação apresentada anteriormente, estando a FURP e seus representantes legais sujeitos às seguintes penalidades, no caso de não atendimento a essas diretrizes, assim como às atualizações destas:

1. Constituição Federal/1988 – artigo 5º, inciso XLIII – determina que a lei considere crimes inafiançáveis e insuscetíveis de graça ou anistia os definidos como crimes hediondos, por eles respondendo os mandantes, os executores e os que, podendo evitá-los, se omitirem.
2. Código Penal – Decreto Lei nº 2.848/1940 que, em seu artigo 273, considera crime falsificar, corromper, adulterar ou alterar produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais.
3. Lei nº 6.437/1977 – Infrações à legislação sanitária e às sanções respectivas que, em seu artigo 10 considera infração sanitária a alteração do processo de fabricação dos produtos

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 7/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

- sujeitos a controle sanitário, a modificação dos seus componentes básicos, nome, e demais elementos objeto do registro, sem a necessária autorização do órgão sanitário competente.
- Lei nº 8.072/1990 – Dispõe sobre os crimes hediondos – considera hediondo, em seu artigo 1º, inciso VII-B a falsificação, corrupção, adulteração ou alteração de produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais (inserido pela Lei nº 9.695/1998).
 - Lei nº 8.078/1990 – Código de Defesa do Consumidor – considera como circunstâncias agravantes dos crimes tipificados naquele Código, em seu artigo 76, inciso V, o fato de serem praticados em operações que envolvam alimentos, medicamentos ou quaisquer outros produtos ou serviços essenciais.
 - Lei nº 9.677/1998 – Crime Hediondo – alterou o Capítulo III do Título VIII do Código Penal, incluindo na classificação dos delitos considerados hediondos, crimes contra a saúde pública - introduziu o artigo 273, parágrafo 1º-B, determinando que está sujeito às penas deste artigo quem importa, vende, expõe à venda, tem em depósito para vender ou, de qualquer forma, distribui ou entrega a consumo o produto falsificado, corrompido, adulterado ou alterado que esteja em desacordo com a fórmula constante do registro no órgão de vigilância sanitária competente.

Contudo, para permitir a inclusão de novos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos, a FURP estabeleceu o Procedimento Operacional Técnico GE-078 "Cadastramento de Novo Fabricante de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)", que contempla o cumprimento da regulação sanitária envolvida, que é parte integrante deste, como Anexo I.

IV. CONCLUSÃO

Assim, conjugando-se o teor da legislação que rege a matéria, em especial as normas listadas acima, ou seja, os aspectos técnicos envolvidos com a segurança e a eficácia dos medicamentos com as regras da legislação de licitações e contratações públicas, a aquisição dos insumos farmacêuticos ativos deve ser efetuada nos estritos termos constantes do registro do produto aprovado pela autoridade sanitária (ANVISA).

O processo de compra a ser adotado para a aquisição de um insumo farmacêutico ativo, nas condições exigidas, será aquele que permita adquiri-lo, direta ou indiretamente, do fabricante aprovado no dossiê do registro do produto junto à ANVISA.

V. GLOSSÁRIO

Bioequivalência: consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

Biodisponibilidade: indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

Composição de Medicamentos: princípio ativo/fármaco + excipientes.

Dose Efetiva Mediana (DE50): em Farmacologia, é a quantidade de medicação que produz resposta terapêutica em cinquenta por cento das pessoas que a utilizam.

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 8/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

Dose Letal Mediana (DL50): é a dose letal para cinquenta por cento da população em teste. Trata-se de um parâmetro toxicológico para determinar se uma substância é tóxica ou não para uma determinada espécie. Quanto maior a dose que será letal, menos tóxica é considerada a substância.

Ensaio "In Vitro" = Equivalência Farmacêutica: a equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica.

O teste de equivalência farmacêutica consiste na comparação laboratorial e na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos entre o candidato a genérico ou similar e seu respectivo medicamento de referência, realizado por centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR) devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS). Ambos os medicamentos devem cumprir com as especificações farmacopéicas. Essa exigência baseia-se em:

- por razões de caráter ético, não se deve expor seres humanos a testes de bioequivalência, sem a garantia prévia de que os lotes dos medicamentos a serem utilizados no estudo cumprem com os requisitos de qualidade normatizados pelas Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) vigentes no país.
- nem todos os medicamentos dispõem de monografias descritas em compêndios oficiais, o que requer que o fabricante do genérico/similar estabeleça os testes a serem realizados e valide os métodos analíticos a serem utilizados (os métodos serão covalidados posteriormente pelo EQFAR, caso a empresa não disponha de laboratório habilitado para execução desses testes).
- a constatação de que o teste de bioequivalência será realizado entre medicamentos cujo teor de fármaco não apresente diferença maior do que 5% e que tenham sido fabricados preferencialmente até 6 meses antes da data do teste, aliada à validação dos processos de fabricação e ao cumprimento das BPFC vigentes, é fundamental para assegurar que a intercambialidade entre o genérico/similar e o referência será mantida durante todo o período em que os mesmos se mantiverem no mercado.
- no caso de medicamentos isentos de bioequivalência, a equivalência farmacêutica passa a ser o principal requisito que sustenta a intercambialidade.

Ensaio "In Vivo" = Biodisponibilidade Relativa: o teste de bioequivalência realizado de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e Boas Práticas de Laboratório (BPL), empregando-se voluntários sadios, é fundamental para garantir que dois medicamentos que comprovaram a equivalência farmacêutica apresentarão o mesmo desempenho no organismo em relação à biodisponibilidade, expressa em termos da quantidade absorvida do fármaco, a partir da forma farmacêutica administrada, e da velocidade do processo de absorção.

Para o medicamento genérico/similar, o fabricante do medicamento deve investir no desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra com as mesmas especificações "in vitro", em relação ao medicamento de referência. Entretanto, é aceito que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos.

Nesse contexto, é fundamental ressaltar que diferenças em relação a características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 9/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, no caso do genérico/similar, podem comprometer a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade.

Assim sendo, merecem atenção especial as formas farmacêuticas em que o fármaco está presente na forma sólida, cuja dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas. Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e à bioequivalência.

Estudo de Estabilidade: o estudo de estabilidade tem como finalidade avaliar o comportamento dos fármacos ou medicamentos que se alteram com o tempo, por influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como: a temperatura, a umidade e a luz.

São divididos em Estudos de Estabilidade Acelerada, que são destinados a aumentar a velocidade de degradação química e modificação física de uma substância e/ou alterações de características de forma farmacêutica, usando condições forçadas de armazenamento, com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições normais de armazenamento e Estudos de Estabilidade de Longa Duração, que são validações dos experimentos em relação às características físicas, químicas e biológicas do medicamento, durante e depois do prazo de validade esperado.

Excipientes: os excipientes são substâncias que, em concentrações presentes em algumas formas farmacêuticas, não apresentam atividade farmacológica. Os excipientes são empregados para dotar as formas farmacêuticas de características que assegurem a estabilidade, biodisponibilidade, aceitabilidade e facilidade de administração de um ou mais princípios ativos. Na medida em que os excipientes afetam a liberação do princípio ativo, eles podem modificar a magnitude (efetividade/potência) e o perfil temporal (farmacocinética) das ações farmacológicas dos produtos farmacêuticos através de modificações na sua estabilidade. Os excipientes servem, além disso, para dar uma forma ou consistência adequada a uma preparação. Exemplos de excipientes: desintegrantes, emulsificantes (emulsionantes), corantes, flavorizantes, aglutinantes, conservantes, espessantes, etc.

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

Formulação (Fórmula Farmacêutica): é a relação de todos os componentes de um determinado medicamento. Uma fórmula, em geral, deve constituir-se de princípio ativo e veículo ou excipiente.

Índice Terapêutico (IT): é uma medida utilizada em Farmacologia, que relaciona a dose da droga necessária para produzir um efeito desejado com a que produz um efeito indesejado. Quantitativamente, é a proporção dada entre a dose tóxica dividida pela dose terapêutica. Uma medida comumente utilizada do índice terapêutico é a DL50 dividida pela DE50. Um IT baixo condiz com drogas que podem atingir níveis tóxicos com extrema facilidade, tais como a digoxina e a varfarina.

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 10/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

Margem de Segurança: indicador farmacodinâmico que expressa a diferença entre a dose tóxica (por exemplo, DL50) e a dose efetiva (por exemplo, DE50).

Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos.

Princípio Ativo/Fármaco: qualquer substância que apresente atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, alívio, tratamento ou prevenção de doenças, ou afete qualquer função do organismo humano.

Registro de Medicamento: instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo.

Substância de Baixo Índice Terapêutico: é aquela que apresenta estreita margem de segurança, cuja dose terapêutica é próxima da tóxica. Estes medicamentos apresentam o valor da DL50 bastante próxima do valor da DE50 e estão sob rigoroso controle pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Decreto Lei n. 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Dispõe sobre o Código Penal.
2. BRASIL, SÃO PAULO. Lei Estadual n. 10.071, de 10 de abril de 1968. Institui a Fundação para o Remédio Popular.
3. BRASIL. Lei n. 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.
4. BRASIL. Lei n. 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.
5. BRASIL. Lei n. 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências.
6. BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**: promulgada em 05 de outubro de 1988.
7. ABDON, H.M. **Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence**. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554p.
8. BRASIL. Lei n. 8.072, de 25 de julho de 1990. Dispõe sobre os crimes hediondos e determina outras providências.
9. BRASIL. Lei n. 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção ao consumidor e dá outras providências.

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 11/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

10. BRASIL. Lei n. 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. (Institui o Serviço Único de Saúde – SUS).
11. ARANCÍBIA, A. **Calidad biofarmacéutica. Estudios in vitro y in vivo.** Acta Farm. Bonaerense, Buenos Aires, v. 10, n.2, p. 123-133, 1991.
12. GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics.** 4ª. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p.
13. BANAKAR, U.K. **Pharmaceutical Dissolution Testing.** New York: Marcel Dekker Inc., 1992. 437p.
14. BRASIL. Lei n. 8.666, de 21 de junho de 1993. Institui normas para licitações e contratos da Administração Pública, e dá outras providências.
15. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Incorpora todas as disposições contidas na Resolução nº 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde, na área temática específica de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Resolução n. 251, de 7 de agosto de 1997.
16. BRASIL. Lei n. 9.677, de 02 de junho de 1998. Altera dispositivos do Código Penal, incluindo na classificação dos delitos considerados hediondos, crimes contra a saúde pública, e dá outras providências.
17. BRASIL. Lei n. 9.695, de 20 de agosto de 1998. Acrescenta à Lei n. 8.072/1990, em seu artigo 1º, o inciso VII-B “a falsificação, corrupção, adulteração ou alteração de produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais”, e dá outras providências.
18. BRASIL. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1.999. Altera a Lei n. 6360/1976.
19. BRASIL. Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.
20. SHARGEL, L. & YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics.** 4ª. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768p.
21. DIGHE, S. V. **A review of the safety of generic drugs.** Transplant. Proc., New York, v.31, suppl. 3A, p.235-245, 1999.
22. STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica: Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos.** São Paulo: [s.n.], 1999. 78p.
23. STORPIRTIS, S.; KIMURA, C. M. R. E.; REZENDE, K. R.; PALUDETTI, L. A.; MORI, A. L. P. M. **Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil.** Rev. Bras. Cien. Farm., São Paulo, v.35, n.2, p.281-288, 1999.
24. STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO F.S.; VILANOVA C.M. - A. **Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas.** Gerência de Medicamentos Genéricos - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 12/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

25. STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. **Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos.** Rev. Bras. Cien. Farm., São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.
26. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 134, de 29 de maio de 2003.
27. BRASIL. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Lei n. 10.742, de 6 de outubro de 2003.
28. GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 10ª ed. McGraw-Hill, 2003.
29. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Determinar a publicação do "Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos. Resolução RE n. 893, de 29 de maio de 2003. (Revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 48, de 6 de outubro de 2009).
30. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 16, de 2 de março de 2007.
31. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Regulamento Técnico para Medicamentos Similares. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 17, de 3 de março de 2007.
32. BRASIL. Diário do Senado Federal. pp. 22944, Julho 2007. Disponível em: <<http://www.senado.gov.br/sf/publicacoes/diarios/pdf/sf/2007/07/10072007/22943.pdf>>. Acesso em: 19 de novembro de 2009.
33. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 67, de 8 de outubro de 2007.
34. BARRAL – NETTO, M. **Potencialidades e limitações da base técnico-científica nacional em fármacos e Medicamentos.** Disponível em:
<<http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivo/publicacoes/sti/indbraopodesafios/coletanea/farmacos/manoelbarral.pdf>>. Acesso em: 19 de novembro de 2009. Disponível em:
<http://www.redmercosur.org/iepcim/red_mercosur/biblioteca/estudos_brasil/bra_38.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2011.
35. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à ANVISA todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 30, de 15 de maio de 2008.
36. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento pós-registro de medicamentos, e dá outras providências. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 48, de 6 de outubro de 2009. (Revogada pela RDC n. 73 de 7 de abril de 2016)

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 13/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

37. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Regulamento Técnico para registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) no Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 57, de 17 de novembro de 2009.
38. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na Resolução RDC n. 57/2009, ao qual, as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos, devem ajustar-se. Instrução Normativa IN n. 15 de 17 de novembro de 2009.
39. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 17, de 16 de abril de 2010.
40. UNITED STATES PHARMACOPEIA. Excipient Performance. In:_____. **USP 34 - The United States Pharmacopeia / NF 29 - The National Formulary**. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2011, v.1, cap. 1059, p. 555-565.
41. UNITED STATES PHARMACOPEIA. Assessment of Drugs Product Performance - Bioavailability, Bioequivalence, and Dissolution. In:_____. **USP 34 - The United States Pharmacopeia / NF 29 - The National Formulary**. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2011, v.1, cap. 1090, p. 618-623.
42. UNITED STATES PHARMACOPEIA. Stability Considerations in Dispensing Practice. In:_____. **USP 34 - The United States Pharmacopeia / NF 29 - The National Formulary**. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2011, v.1, cap. 1191, p. 742-745.
43. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre os prazos e o cronograma para a segunda etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, ao quais as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos e os medicamentos e seus intermediários que os contenham devem ajustar-se. Instrução Normativa n. 3, de 28 de junho de 2013.
44. BRASIL. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta a Lei n. 6.360/1976.
45. BRASIL. Lei n. 13.235, de 29 de dezembro de 2015. Altera a Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976, para equiparar o controle de qualidade de medicamentos similares ao de medicamentos genéricos.
46. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 73 de 07 de abril de 2016.
47. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dispõe sobre a regularidade de uso dos insumos farmacêuticos ativos dispostos na Instrução Normativa nº 3 de 28/06/2013. Instrução Normativa n. 14, de 09 de dezembro de 2016.
48. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 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. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 200 de 26 de dezembro de 2017.

NOTA TÉCNICA

Emissão: 13/07/11
Revisão: 1
Vigência: 06/06/19
Página: 14/14

NT-002 AQUISIÇÃO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO SANITÁRIA VIGENTE

VII. APROVAÇÃO

LÚCIA KAYOKO OYAMA
Chefe de Garantia da Qualidade

05/06/19

ERI HIRAO
Chefe de Registro de Produtos

04/06/19

MÁRCIA APARECIDA LUCENTE
Gerente de Garantia da Qualidade

03/06/19

GIDEL SOARES
Gerente de Desenvolvimento Farmacotécnico

03/06/19

MARGARIDA TERUKO KATO
Gerente de Controle da Qualidade

05/06/19

WALTER BROCANELO JUNIOR
Gerente Geral da Divisão Industrial

06/06/19