

SUMÁRIO

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

Como laboratório público oficial a FURP se obriga a obedecer:

1. Todas as legislações que regem as licitações e contratos administrativos (o marco legal é a Lei das Licitações e Contratações nº 8.666/93);
2. Todas as legislações sanitárias vigentes (o marco legal é a Lei nº 9.782/99 que cria o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS - e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA).

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

Para produzir medicamentos a FURP desenvolve formulações que devem, desde o seu projeto inicial, atender ao que dispõem as Resoluções Técnicas da Diretoria Colegiada emitidas pela ANVISA (denominadas RDC), que asseguram a eficácia e segurança dos medicamentos. Isto significa que a FURP não pode adquirir e utilizar insumos que não figuram na formulação do medicamento, por ela registrado, pois trata-se de descumprimento às determinações da ANVISA. A título de exemplo, citamos o caso do medicamento Lamivudina 150mg + Zidovudina 300mg, comprimido revestido, utilizado no tratamento de pacientes com AIDS, cujo revestimento é feito com o insumo Opadry White, que é marca de um revestimento, e é o que consta no registro desse medicamento junto à ANVISA.

Ocorre que, a partir da publicação e atualizações da legislação sanitária aplicável ao registro de medicamentos similares e genéricos, neste momento, representada pela RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, cuja vigência se iniciou em 28/12/2017, e que contempla o registro de medicamentos novos, genéricos e similares, além de outras normativas, como por exemplo, a RDC 73, de 07 de abril de 2016, que dispõe sobre as mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, e dá outras providências, além da estrita observância em adquirir os insumos conforme registro aprovado surge uma necessidade técnico-econômica em adquirir os princípios ativos para a produção de medicamentos, da marca e fabricante indicados visando garantir a qualidade do medicamento. Do ponto de vista técnico, a aquisição direta do fabricante ocorre porque qualquer alteração do princípio ativo ou da formulação, implica na execução de novos estudos de Equivalência Farmacêutica "*in vitro*" e Biodisponibilidade Relativa "*in vivo*" para comprovar a segurança e eficácia do medicamento junto à ANVISA para que, somente após a sua aprovação e alteração do registro, possa ser fabricado e comercializado. Do ponto de vista econômico, informamos, a título de exemplo, que, no caso do medicamento Lamivudina 150mg + Zidovudina 300mg, por alteração do fabricante da Lamivudina ou da Zidovudina, o novo estudo de Equivalência Farmacêutica "*in vitro*" implicaria em cerca de R\$14.000,00 e a Biodisponibilidade Relativa "*in vivo*", implicaria em cerca de R\$ 400.000,00.

Por fim, este escopo trata da alternativa para que a FURP não veja inviabilizadas as suas operações e a sua continuidade, mantendo a fabricação de medicamentos genéricos e similares como opção estratégica para a perpetuação da Fundação.

I – APRESENTAÇÃO

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 é o maior fabricante público de medicamentos do Brasil e ocupa posição estratégica nas Políticas Públicas de Saúde, pela execução de sua missão: participar das ações de assistência farmacêutica do SUS para a melhoria da qualidade de vida da população.

**NT-001 - NOTA TÉCNICA PARA
AQUISIÇÃO DE INSUMOS EM
CONFORMIDADE COM REGIS-
TRO DO PRODUTO JUNTO
À ANVISA (R.5)**



| Secretaria da Saúde

Com 192.032,67 metros quadrados de área total, e com 47.968,87 metros quadrados de área construída, mais de oitocentos funcionários, a FURP está localizada no município de Guarulhos, na grande São Paulo. Tem uma capacidade de produção de 1,2 bilhões de unidades farmacotécnicas. Seu elenco é composto por cerca de 40 medicamentos, entre os quais anti-infecciosos, dermatológicos, hematopoiéticos, anti-inflamatórios, antirretrovirais, além de medicamentos para controle da hipertensão, diabetes e saúde mental.

A FURP atua em cerca de 3 mil municípios brasileiros e tem uma carteira com 6 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 SUS, otimizando o fluxo da demanda.

Desde 1995, quando foi implantado, até 2013, o Dose Certa já dispensou, gratuitamente, mais de 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-inflamatório, , pomadas e medicamentos para tratamento da hipertensão.

Além do Dose Certa, a FURP tem importante papel nos programas do Governo Federal, como os Estratégicos do Ministério da Saúde (Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS - DST/AIDS; Tuberculose; Hanseníase; e Endemias Focais) e o de Dispensação em Caráter Excepcional (Componente Especializado).

O fortalecimento da assistência farmacêutica, por intermédio do fornecimento de medicamentos pelos laboratórios públicos oficiais, é de fundamental importância, pois um dos maiores 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 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. De acordo com estimativas da Febrapharma (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 19% dos domicílios com renda acima de 10 salários mínimos são responsáveis por 39% do consumo de medicamentos. Os 10% mais ricos da população respondem por 25% do total das compras de medicamentos do país, enquanto os 20% mais pobres são responsáveis por apenas 7%. No entanto, as populações mais pobres aplicam 66% de seus rendimentos em medicamentos e as mais ricas apenas 24%.

Dentro deste contexto a assistência farmacêutica efetiva é uma das grandes prioridades do SUS, que se soma às ações da FURP como delimitadas em sua missão.

II – LEGISLAÇÃO APLICÁVEL

A Garantia de Assistência Farmacêutica à População está na Lei. A Constituição Federal, nos artigos 6º e 196º, prevê 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 8.080/90, que instituiu o Sistema Único de Saúde-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”.

**NT-001 - NOTA TÉCNICA PARA
AQUISIÇÃO DE INSUMOS EM
CONFORMIDADE COM REGIS-
TRO DO PRODUTO JUNTO
À ANVISA (R.5)**



| Secretaria da Saúde

A FURP é uma fundação instituída pelo poder público pela Lei Estadual nº 10.071/68. Possui Autorizações de Funcionamento emitidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, para armazenar, distribuir, embalar, exportar, fabricar, importar, produzir, reembalar e transportar medicamentos, insumos e cosméticos.

A Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, publicada no 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 a 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, e a definição para cada categoria de produto, sendo que delas, a FURP fabrica apenas medicamentos.

Relativamente à legislação sanitária sobre medicamentos, cumpre destacar alguns conceitos estabelecidos na Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 (conhecida como "Lei dos Genéricos"):

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.

Medicamento Similar – 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 como de referência no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. O medicamento similar deve apresentar as mesmas provas necessárias para registro de medicamento genérico. Como característica, deve adotar um nome de marca. O registro do medicamento similar é regulamentado pela RDC/ANVISA nº 17/2007.

Medicamento Genérico – medicamento **intercambiável** ao medicamento de referência, 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). O registro do medicamento genérico é regulamentado pela RDC/ANVISA nº 16/2007.

Produto Farmacêutico Intercambiável – equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança.

Em seu *portfolio*, a FURP disponibiliza para venda, setenta e duas (72) apresentações de quarenta (40) medicamentos, assim como o DIU – Dispositivo Intrauterino, do qual a FURP também é detentora de registro.

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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999, pela Lei 9.782/99. A título de exemplo, informamos que apenas em 2004 foram publicados 71 atos normativos que regulavam às indústrias farmacêuticas, contra 21 em 2000. Dos 71 atos normativos de 2004, 56 afetaram diretamente a área regulatória da indústria farmacêutica, aumentando consideravelmente as exigências para renovação e registro de novos produtos. Nos últimos anos, o que se observa é a publicação de normativas aumentando as exigências, buscando o alinhamento do contexto nacional regulatório com os padrões internacionais.

Um dos grandes desafios enfrentados pela FURP recai sobre as aquisições dos insumos constantes do Anexo I, indicados pela marca na composição dos produtos, quando da solicitação inicial de registro junto à ANVISA.

**NT-001 - NOTA TÉCNICA PARA
AQUISIÇÃO DE INSUMOS EM
CONFORMIDADE COM REGIS-
TRO DO PRODUTO JUNTO
À ANVISA (R.5)**



| Secretaria da Saúde

Vários dos primeiros registros de produtos, para os quais foram utilizados os insumos constantes do Anexo I, não são recentes, motivo pelo qual esses insumos foram utilizados à época no desenvolvimento da formulação.

A utilização de insumo diverso daquele constante do dossiê do registro do produto, apresentado à Autoridade Sanitária, implica em novo desenvolvimento farmacotécnico; em novos estudos comprobatórios de estabilidade e estudos "*in vitro*" e "*in vivo*"; no peticionamento de alteração de registro de produto por alteração da formulação; e somente pode ser efetuada após anuência da Agência Reguladora.

O Anexo III descreve a finalidade na formulação, de cada um dos insumos listados no Anexo I, estando demonstrada sua importância no efeito farmacotécnico dos produtos fabricados pela FURP.

Por força da natureza do escopo de suas atividades a FURP se obriga ao cumprimento das seguintes legislações sanitárias, ou outras que vierem substituí-las:

1. Lei 9.782/99 – Cria o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS - e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, com competência para regular sobre produção, importação e comercialização de insumos farmacêuticos e medicamentos em todo o território nacional.
2. Lei 6.360/76 – 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.
3. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 – Vigilância Sanitária (regulamentação Lei 6.360/1976) que, em seu artigo 1º 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 6.360/76 e naquele regulamento.
4. Todas as demais resoluções pertinentes expedidas pela ANVISA, relacionadas à viabilização da Lei nº 6.360/1976, tais como RDC nº 134/2003; RDC nº 200/2017; RDC nº 30/2008; RDC nº 73/2016; RDC nº 57/2009 (IN nº 15/2009, IN nº 03/2013, IN nº 06/2015 e IN nº 14/2016) e RDC nº 301/2019.

Em decorrência dessas peculiaridades, os insumos utilizados na fabricação dos medicamentos FURP devem, obrigatoriamente, ser adquiridos de acordo com o indicado pela FURP e aprovado pela ANVISA, em conformidade com a fórmula mestra definida pela área de desenvolvimento de produtos da empresa e, como já afirmado, com os estudos comprobatórios de estabilidade e estudos "*in vitro*" e "*in vivo*" e registro deferido e publicado em Diário Oficial da União, sob pena de afrontar a seguinte legislação:

1. Constituição Federal/88 – artigo 5º, inciso XLIII – determina que a lei considerará 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 2.848/40 que, em seu artigo 273, considera crime falsificar, corromper, adulterar ou alterar produto destinado à fins terapêuticos ou medicinais.
3. Lei 6.437/77 – Infrações à legislação sanitária e às sanções respectivas que, em seu artigo 10º considera infração sanitária a alteração do processo de fabricação dos produtos 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.
4. Lei 8.072/90 – Dispõe sobre os crimes hediondos – considerara 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 9.695/98).
5. Lei 8.078/90 – 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 serviço essenciais.
6. Lei 9.677/98 – 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 no artigo 273, parágrafo 1ºB, determinando que está sujeito às penas daquele artigo quem pratica

**NT-001 - NOTA TÉCNICA PARA
AQUISIÇÃO DE INSUMOS EM
CONFORMIDADE COM REGIS-
TRO DO PRODUTO JUNTO
À ANVISA (R.5)**



| Secretaria da Saúde

as ações previstas no parágrafo 1º em relação à produção em qualquer de várias condições, dentre as quais, em desacordo com a fórmula constante do registro no órgão de vigilância sanitária competente.

III – CONCLUSÃO

Assim, conjugando-se o teor da legislação que rege a matéria, em especial as normas listadas acima, entendemos que a aquisição dos insumos listados no Anexo I 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 constante do Anexo I, nas condições exigidas, será aquele que permite adquiri-lo do fabricante declarado por ocasião da apresentação do dossiê do registro do produto na ANVISA.



RELAÇÃO DOS INSUMOS QUE CONSTAM COM NOME DE MARCA NA FÓRMULA APRESENTADA
PARA OBTENÇÃO DE REGISTRO E APROVADA PELA ANVISA

1. OPADRY WHITE
2. EUDRAGIT L30D-55
3. EUDRAGIT E-100
4. OPADRY CLEAR YS-1-7006
5. OPADRY ENTERIC CLEAR YP-6-7007
6. ESSÊNCIA DE ANIS
7. ESSÊNCIA DE LARANJA
8. ESSÊNCIA DE LIMÃO
9. ESSÊNCIA DE CEREJA
10. ESSÊNCIA DE DAMASCO-LARANJA
11. POLVAROMA DE LARANJA
12. POLVAROMA DE GUARANÁ

NOTA TÉCNICA NT-001 - ANEXO II (R. 6)

PRODUTOS REGISTRADOS JUNTO À ANVISA QUE UTILIZAM
OS INSUMOS LISTADOS NO ANEXO I



| Secretaria da Saúde

Produto FURP	Nº do Registro do Produto FURP Onde Consta o Nome de Marca	Dados do Insumo Utilizado na Fabricação do Produto e Indicado no Dossiê de Registro Junto à Anvisa	
		Descrição/ Código FURP	Nome do Material - Fabricante
FURP-AMOXICILINA 50mg/mL PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	1.1039.0130.007-8 1.1039.0130.012-4 1.1039.0130.010-8	POLVAROMA DE LARANJA/ 11.20.02754	• LARANJA ANI 30634 – KERRY DO BRASIL LTDA. • JAVA FLAVOR ORG 7000 JC – JAVA FLAVOR IND. e COM. LTDA.
FURP-CEFALEXINA 250 mg/5mL PÓ P/ PREP. EXT. SUSPENSÃO ORAL	1.1039.0025.006-6	POLVAROMA DE GUARANÁ/ 11.20.02731	• GUARANÁ ANJ 10867 – KERRY DO BRASIL LTDA.
FURP-DICLOFENACO 50 mg COMPRIMIDO REVESTIDO	1.1039.0124.001-6	EUDRAGIT L30D-55/ 11.20.35504	• EUDRAGIT L30D-55 - EVONIK NUTRITION & CARE GmbH
		OPADRY WHITE/ 11.20.35395	• OPADRY WHITE – COLORCON DO BRASIL LTDA
FURP-ETAMBUTOL 400 mg COMPRIMIDO REVESTIDO	1.1039.0102.001-6	EUDRAGIT E-100/ 11.20.01695	• EUDRAGIT E-100 – EVONIK NUTRITION & CARE GmbH
FURP-HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO 6% SUSPENSÃO ORAL	Notificação Simplificada RDC 199/06	ESSÊNCIA DE ANIS/ 11.20.01464	• ANIS LNI 30770 - KERRY DO BRASIL LTDA. • ROBERTET 301519 - ROBERTET DO BRASIL IND. E COM. LTDA. • ALL FLAVORS ANZ 51001 NI - ALL FLAVORS LTDA. • JAVA FLAVOR ANS 1000AB - JAVA FLAVOR IND. E COM. LTDA.

NOTA TÉCNICA NT-001 - ANEXO II (R. 6)

PRODUTOS REGISTRADOS JUNTO À ANVISA QUE UTILIZAM
OS INSUMOS LISTADOS NO ANEXO I



| Secretaria da Saúde

Produto FURP	Nº do Registro do Produto FURP Onde Consta o Nome de Marca	Dados do Insumo Utilizado na Fabricação do Produto e Indicado no Dossiê de Registro Junto à Anvisa	
		Descrição/ Código FURP	Nome do Material - Fabricante
FURP-LAMIVUDINA 150mg COMPRIMIDO REVESTIDO	1.1039.0147.001-1 1.1039.0147.004-6	OPADRY WHITE/ 11.20.35395	• OPADRY WHITE – COLORCON DO BRASIL LTDA
FURP- LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA 150 mg + 300 mg COMPRIMIDO REVESTIDO	1.1039.0146.001-6 1.1039.0146.004-0	OPADRY WHITE/ 11.20.35395	• OPADRY WHITE – COLORCON DO BRASIL LTDA
FURP-METILDOPA 250 MG COMPRIMIDO REVESTIDO	1.1039.0108.003-5	EUDRAGIT E-100/ 11.20.01695	• EUDRAGIT E-100 - EVONIK NUTRITION & CARE GmbH
FURP-METRONIDAZOL 40 mg/mL SUSPENSÃO ORAL	1.1039.0154.001-1	ESSÊNCIA DE LARANJA/ 11.20.01555	• SYMRISE GA 16144 – SYMRISE AROMAS E FRAGRÂNCIAS LTDA.
		ESSÊNCIA DE LIMÃO/ 11.20.01567	• SYMRISE GA 16143 - SYMRISE AROMAS E FRAGRÂNCIAS LTDA. • JAVA FLAVOR LMN 1009 SC - JAVA FLAVOR IND. e COM. LTDA.

NOTA TÉCNICA NT-001 - ANEXO II (R. 6)

PRODUTOS REGISTRADOS JUNTO À ANVISA QUE UTILIZAM
OS INSUMOS LISTADOS NO ANEXO I



| Secretaria da Saúde

Produto FURP	Nº do Registro do Produto FURP Onde Consta o Nome de Marca	Dados do Insumo Utilizado na Fabricação do Produto e Indicado no Dossiê de Registro Junto à Anvisa	
		Descrição/ Código FURP	Nome do Material - Fabricante
FURP-RIFAMPICINA 20mg/ mL SUSPENSÃO	1.1039.0016.007-8	ESSÊNCIA DE CEREJA/ 11.20.01488	• FLORASYNTH KB 10708/02 – FLORASYNTH FRAGRÂNCIAS E AROMAS LTDA. • AROMAX 950673 – AROMAX INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA. • ALL FLAVORS CER 53400 AR – ALL FLAVORS LTDA.
FURP-SULFATO FERROSO 40mg Fe++ COMPRIMIDO REVESTIDO	1.1039.0141.004-3 1.1039.0141.003-5	OPADRY CLEAR YS-1-7006/ 11.20.35589	• OPADRY CLEAR YS-1-7006 – COLORCON DO BRASIL LTDA
		OPADRY ENTERIC CLEAR YP-6-7007/ 11.20.35591	• OPADRY ENTERIC CLEAR YP-6-7007 – COLORCON DO BRASIL LTDA
FURP-SULFATO FERROSO 25mg Fe ⁺⁺ /mL SOLUÇÃO ORAL/ GOTAS	1.1039.0141.001-9	ESSÊNCIA DE DAMASCO-LARANJA/ 11.20.01506	• SYMRISE GA 16141 – SYMRISE AROMAS E FRAGRÂNCIAS LTDA.

NOTA TÉCNICA NT-001 - ANEXO III (R. 5)

FINALIDADE NA FÓRMULA / AÇÃO
TERAPÊUTICA DOS INSUMOS
LISTADOS NO ANEXO I



1. OPADRY WHITE = Revestimento
2. EUDRAGIT L30D-55 = Revestimento
3. EUDRAGIT E-100 = Revestimento
4. OPADRY CLEAR YS-1-7006 = Revestimento
5. OPADRY ENTERIC CLEAR YP-6-7007 = Revestimento
6. ANIS LNI 30770, ROBERTET 301519, ALL FLAVORS ANZ 51001 NI, JAVA FLAVOR ANS 1000AB = Essência
7. SYMRISE GA 16144 = Essência
8. SYMRISE GA 16143, JAVA FLAVOR LMN 1009 SC = Essência
9. FLORASYNTH KB 10708/02, AROMAX 950673, ALL FLAVORS CER 53400 AR = Essência
10. SYMRISE GA 16141 = Essência
11. LARANJA ANI 30634, JAVA FLAVOR ORG 7000 JC = Polvaroma
12. GUARANÁ ANJ 10867 = Polvaroma

DEFINIÇÕES:

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.

COMPOSIÇÃO DE MEDICAMENTOS: princípio ativo / fármaco + excipientes

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.

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 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.

REVESTIMENTO: Durante a formulação de formas farmacêuticas um importante aspecto a ser considerado é a estabilidade do produto. De nada adianta se obter um fármaco eficaz se sua formulação não for estável às intempéries da natureza durante todo o seu prazo de validade.

Uma alternativa de processo de fabricação de comprimidos que aumenta a proteção da forma e consequentemente colabora para um maior prazo de validade e estabilidade é o revestimento. Existem inúmeros benefícios que podemos listar para o revestimento de comprimidos:

- Mascara odor e sabor desagradáveis;
- Facilitar a ingestão;
- Melhorar a aparência do produto;
- Proteger o produto contra a ação do ar, umidade e luz;
- Controlar a liberação dos ativos;
- Separar componentes incompatíveis;
- Melhorar a identificação do produto (cor);
- Facilitar a manipulação;
- Prevenir a reação entre contaminantes e o produto;
- Aplicação de substância ativa no filme de revestimento.

O início da utilização do processo de revestimento na indústria farmacêutica data da década de 1970, com a introdução de drageadeiras e filmes a base açúcar.

Atualmente, os filmes de revestimento utilizados compõem-se de polímeros, plastificantes, corantes, entre outros.

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. (Decreto n.º 3.961/01).

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.

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.

ENSAIOS "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 – ANVISA). 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 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.

ENSAIOS “*IN VIVO*” = Biodisponibilidade Relativa: O teste de bioequivalência realizado de acordo com as Boas Práticas de Clínica (BPC) e 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 (Shargel & Yu, 1999; Storpirtis, 1999). 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, se aceita 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 (Dighe, 1999). 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 fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, no caso do genérico/similar, podem comprometer a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade. (Storpirtis *et al.*, 1999).

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 (Gibaldi, 1991). 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 (Abdou, 1989; Arancibia, 1991; Banakar, 1992).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01-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.

02-ABDOU, H.M. Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554p.

03-ARANCÍBIA, A. Calidad biofarmacéutica. Estudios in vitro y in vivo. Acta Farm. Bonaerense, Buenos Aires, v. 10, n.2, p. 123-133, 1991.

**NOTA TÉCNICA NT-001 - ANEXO III
(R. 5)**

FINALIDADE NA FÓRMULA / AÇÃO
TERAPÊUTICA DOS INSUMOS
LISTADOS NO ANEXO I



- 04-BANAKAR, U.K.. Pharmaceutical Dissolution Testing. New York: Marcel Dekker Inc., 1992. 437p.
- 05-DIGHE, S. V. A review of the safety of generic drugs. Transplant. Proc., New York, v.31, suppl. 3A, p.235-245, 1999.
- 06-GIBALDI, M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4ª. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p.
- 07-SHARGEL, L. & YU, A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4a. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768p.
- 08-STORPIRTIS, S. Biofarmacotécnica: Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo: [s.n.], 1999. 78p.
- 09-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, 1999, p.281-288.
- 10-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.