

**VOTO Nº 71/2019 - DIRE4/2019/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.926158/2019-71

Área responsável: Quarta Diretoria  
Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

Recorrente: THEODORO F SOBRAL & CIA LTDA CNPJ: 06.597.801/0001-62	
Nº do processo: 25351.671826/2017-55	
Produto: Ácido acetilsalicílico	
Nº do expediente de recurso (1ª instância): 0880683/18-7 Aresto nº 1.253 - 27/02/2019	
Assunto da petição Indeferida: 155 - GENERICO - Registro de Medicamento	
Nº do expediente de recurso (2ª instância): 273060/19-0 de 26/03/2019	

1. **Relatório**

Trata-se de Recurso Administrativo interposto pela THEODORO F SOBRAL & CIA LTDA, em face da decisão da Gerência-Geral de Recursos - GGREC, que decidiu por unanimidade, CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA e seguindo os fundamentos do Parecer nº 412/2018, referente ao expediente nº 0880683/18-7.

A THEODORO F SOBRAL & CIA interpôs Recurso Hierárquico em face do indeferimento do processo devido ao cancelamento Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), e da

reprovação do Relatório Técnico para bioisenção baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB, dispostos na Seção III, Capítulo II da RDC n° 37/2011, que trata dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme Parecer n° 196/2018 da Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER).

## 2. **Análise**

A recorrente traz em suas alegações, que o Certificado de Boas Práticas de Fabricação, que em outrora estava cancelado, encontra-se válido, conforme publicado por meio da RE. 3375 de 2018.

A GGREC esclarece que o CBPF em outro momento foi motivo para indeferimento do processo em tela, conforme o Parecer n° 412/2018, emitido pela extinta COREC, e publicação na RE n° 3375/2018, no entanto neste presente momento, encontra-se válido e A GGREC entendeu que esse ponto resta superado.

Em relação aos ensaios de Bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica houve dois itens de indeferimento:

- *O estudo de solubilidade considerou apenas um ponto de coleta (ponto de 24 horas) após o tempo zero, não sendo demonstrado o equilíbrio da solução conforme critério do §2° do artigo 9° da RDC 37/2011. No estudo de solubilidade, a empresa deve garantir que o platô tenha sido alcançado, de forma que a coleta em apenas um ponto não é suficiente para comprovar a solubilidade em equilíbrio.*

A empresa argumenta no expediente n° 0880683/18-7 que na época em que foi desenvolvido o experimento a legislação não informava o método de realização do ensaio shake-flask, e o ensaio foi executado conforme bibliografia 'A Regulamentação de Medicamentos no Brasil' da autora Fernanda Pires Vieira. Adicionalmente a reclamante aponta que no momento do ensaio não havia sido publicado o 2º Suplemento da Farmacopeia Brasileira e que por isso não haveria razão da CETER indeferir o estudo.

Conforme a Instrução Normativa n° 4 de 2011, baseado no sistema de classificação biofarmacêutica, o medicamento a base de ácido acetilsalicílico pode ser candidato à bioisenção, desde que a empresa apresente estudos capazes de comprovar a alta solubilidade do fármaco.

Nos termos da vigente RDC n. 37/2011, temos que a alta solubilidade do fármaco poderá ser demonstrada com dados próprios da requerente ou artigos científicos de revistas indexadas, desde que as condições experimentais satisfaçam todos os requisitos técnicos dispostos no art. 9º desta Resolução.

*Art. 9º Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 ml de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .*

*§ 1º Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH (1,2; 4,5 e 6,8), utilizando-se, no*

*mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação (CV%) ser menor que 5% (cinco por cento). Caso o número de amostras utilizado seja maior do que três (n>3), todas as replicatas deverão ser consideradas no cálculo do desvio médio.*

*§ 2º Deverá ser utilizado método para estudos de solubilidade em equilíbrio (shakeflask ou diagrama de fases).*

*§ 3º Deverão ser utilizadas soluções tampão descritas preferencialmente na Farmacopéia Brasileira ou em outros compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA.*

*§ 4º Deverá ser avaliada a estabilidade do fármaco em todas as condições experimentais, observando-se a duração total do estudo (comparação com o valor nominal em, no mínimo, três replicatas).*

*§ 7º Para a quantificação do fármaco, poderão ser utilizados métodos farmacopéicos, quando estes forem indicativos de estabilidade, ou, na sua ausência, métodos validados conforme Resolução RE nº 899/03, que dispõe sobre o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e suas alterações posteriores.*

Nesse contexto, destaco que a RDC 37/2011, não é restritiva a utilização do método da Farmacopeia Brasileira para realizar o ensaio solubilidade, também não restringe o uso da solução tampão do referido compêndio oficial. Assim, na época do protocolo da petição de registro e da realização dos estudos, as condições metodológicas já estavam claramente publicadas em regulamentação da Anvisa.

A empresa alega que “durante as exigências recebidas ao longo da análise do processo por esta Agência, foram questionados alguns parâmetros utilizados para a realização do referido teste, entretanto não fora solicitado que o mesmo fosse refeito baseado na nova legislação”. Acerca desse ponto, destaco que não houve publicação de nova legislação ou alterações na Resolução RDC 37/2011, ou seja, no momento da análise técnica os dados relacionados ao estudo realizado, mostraram-se insatisfatórios para determinar a alta solubilidade do fármaco. O fato de não ter sido solicitado novo estudo não supera a condução inadequada dos estudos já apresentados.

Nos termos da RDC 37/2011, a estabilidade do fármaco deve ser avaliada durante todo o estudo de solubilidade. Nesse caso em discussão, o referido estudo teve duração de 24 horas e os dados comprovaram estabilidade por apenas 5 horas.

### **3. Voto**

Dessa forma, pelos fatos expostos acima, voto por CONHECER E NEGAR PROVIMENTO ao presente recurso.

É o meu voto que submeto às considerações dessa DICOL.

Brasília – DF, 12 de setembro de 2019.

---

Fernando Mendes Garcia Neto

Diretor – DIRE4



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 13/09/2019, às 17:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0735334** e o código CRC **58A3797A**.

---

Referência: Processo nº 25351.926158/2019-71

SEI nº 0735334