

25 anos de Regulação de Medicamentos:

Celebrando as Conquistas e Planejando o Futuro



Medicamentos Genéricos e Similares – Recorte de uma trajetória –

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

Brasília, 21 de maio de 2024



Sílvia Storpirtis
M.Sc., Ph.D.

- **Diretora Executiva – Fundação Instituto de Pesquisas Farmacêuticas (Fipfarma), São Paulo, Brasil**
- **Professora Associada da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (1988 – 2019)**
- **Membro da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil (ACFB)**
- **Coordenadora e Membro do Comitê de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência – Farmacopeia Brasileira – ANVISA**
- **Consultora da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) responsável pela Unidade de Avaliação de Estudos de Bioequivalência de Medicamentos (1999 – 2006)**
- **Membro do Grupo de Trabalho de Bioequivalência da Red PARF da OPS/OMS (2000 – 2006)**
- **Membro do Grupo de Trabalho (GT) de Bioisenções – ANVISA (2009 – 2011)**
- **Membro do GT CIVIV – ANVISA (2022 – 2023)**



Gonzalo Vecina Neto



Reunião na SNVS

“Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos”

Novembro de 1998



Geraldo Fenerich



**Gérson Antônio
Pianetti
UFMG**



**Gilberto
De Nucci
Unicamp**



**Sílvia
Storpirtis
USP**



**Teresa Dalla
Costa
UFRGS**



**Maria Elisabete
A. Moraes
UFC**

Marcos na Regulação Sanitária – 1999

Lei nº 9782

**Criação da
ANVISA**



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Janeiro

Lei nº 9787
Medicamentos
Genéricos



Regulamentação
Técnica da
Lei nº 9787



Março de 1999

**Criação do Grupo Técnico
para a Regulamentação
Técnica da Lei nº 9787**



**Gérson A.
Pianetti**



**Gilberto
De Nucci**



**Sílvia
Storpirtis**



**Dawerson
Rodrigues**



**Pedro G.
Oliveira**



Geraldo Fenerich



**Teresa Dalla
Costa**



**M. Elisabete
A. Moraes**



**María Nella Gai
Universidad de Chile**



**Salomon
Stavschansky
Texas University**

**C
o
n
s
u
l
t
o
r**

**A
p
o
i
o**

**C
O
O
R
D
E
N
A
Ç
Ã
O**



Silas Gouveia

**Resolução
RDC nº 391
Agosto de
1999**

- Regulamento técnico para o registro de medicamentos genéricos no Brasil
- Guias – Protocolo EF, Protocolo e Relatório BE, Validação de Métodos Analíticos, Estabilidade
- Primeira Lista de Medicamentos de Referência

Problemas Iniciais e Ações da ANVISA a partir de 2000

- Capacitação
- Avaliação de Dossiês de BE

PESSOAL



Contratação e Capacitação de Consultores (PNUD)

- Número e Capacidade Operacional

CENTROS



Investimentos em Centros de Universidades Públicas

- Interpretação
- Apresentação dos Dados

Norma



Eventos de Capacitação para a Indústria Farmacêutica

Apoio

Sindusfarma

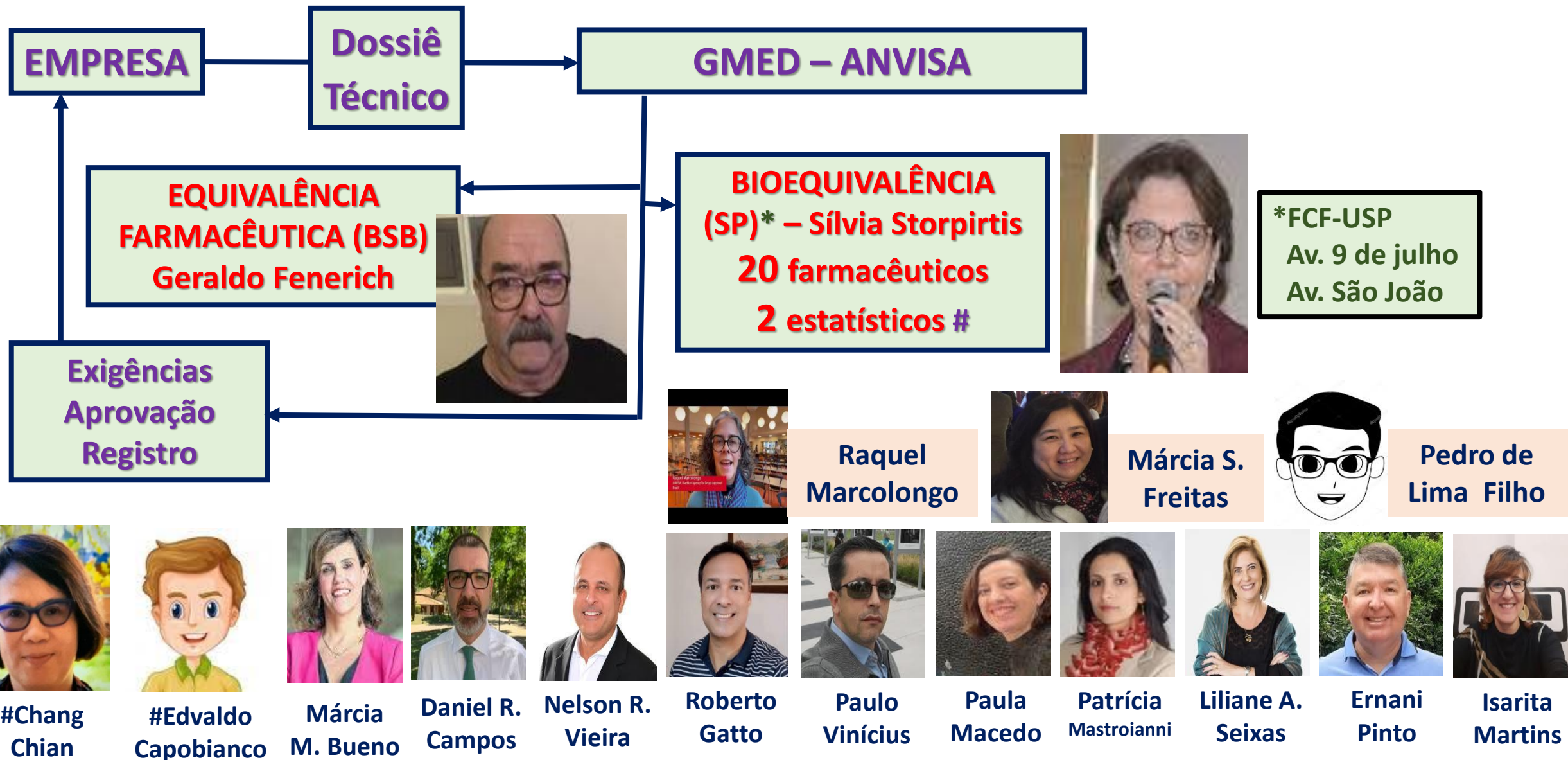


Lauro Moretto



Rosana Mastellaro

Avaliação dos Dossiês na ANVISA – 1999 a 2006*



Avanços Técnicos e Institucionais

2000 – Gerência de Medicamento Genéricos (GGMEG)



Vera Valente



Maria Goretti
Martins de Melo

2001 – Unidade de Inspeção de Centros de Bioequivalência

2002 – Manual de Boas Práticas de Biodisponibilidade e Bioequivalência



Antônio Carlos da
Costa Bezerra



Cláudia Franklin
de Oliveira

2003 – Processo de Certificação de Centros de Bioequivalência

Rede Panamericana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica – PANDRH – PAHO/WHO

2000 – Bioequivalence Working Group

EUA: Justina Molzon - Coordenadora (FDA)

EUA: Lizzie Sanchez (FDA)

OPS: Rosário D'Alessio

ALIFAR: Silvia Giarcovich

Argentina: Ricardo Bolaños (ANMAT)

Brasil: Sílvia Storpirtis (ANVISA)

Canada: Conrad Pereira (Health Canadá)

Chile: Ana M. Concha, Pamela Milla e Regina Pezoa (ISP)

Costa Rica: Lidiette Fonseca (INIFAR)

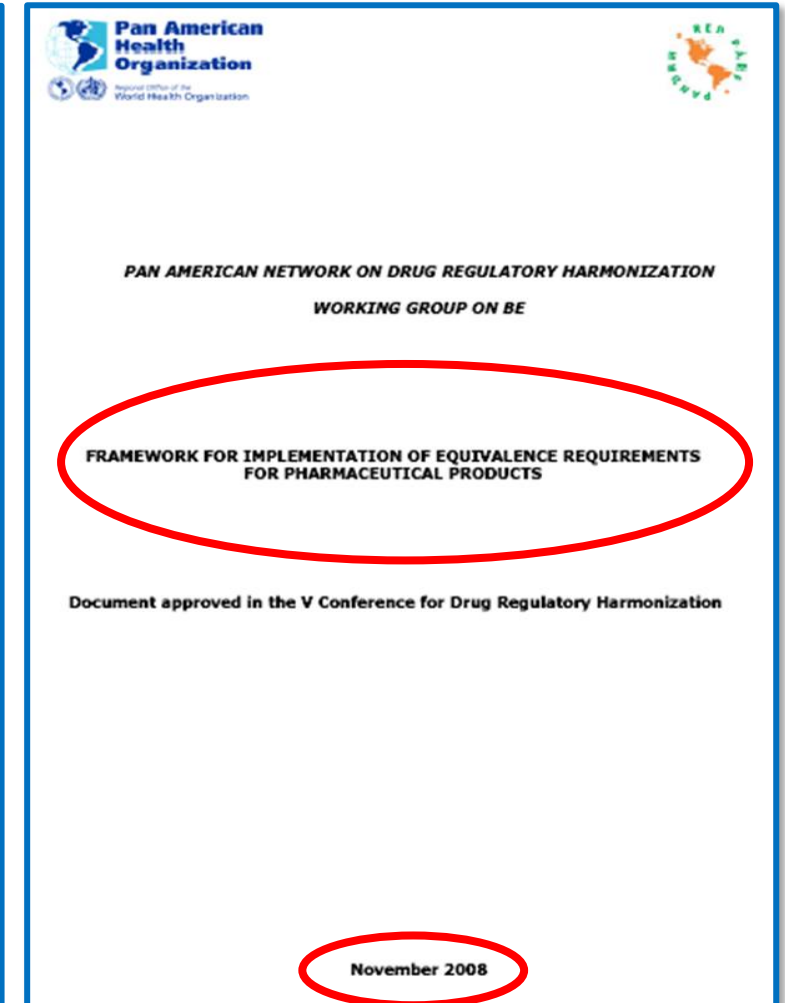
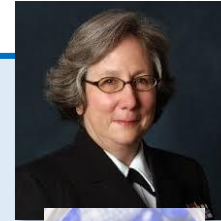
FIFARMA: Janeth Mora, Loreta Marquez

Jamaica: Eugenie Brown

Venezuela: Mara de Levy/Irene Gonçalves

University of Texas: Salomon Stavchansky

USP: Roger Williams/Vinod Shah



Revisões – Avanços na Regulamentação Técnica

RESOLUÇÃO Nº 10/2001

Pré-submissão de
Protocolos **NÃO**
obrigatória

Normas para
Genéricos
Importados

Revisões – Avanços na Regulamentação Técnica

RESOLUÇÃO Nº 36/2001

Prazo de 6 meses
Comercialização
Similares **SEM**
Marca Comercial



**Faixa Amarela para
Medicamentos
Genéricos**

Revisões – Avanços na Regulamentação Técnica

RESOLUÇÃO Nº 84/2002



RESOLUÇÃO Nº 135/2003



Avanços na Regulamentação Técnica

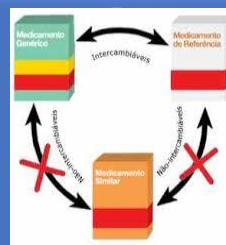
ADEQUAÇÃO DE MEDICAMENTOS SIMILARES



Resolução nº
133/2003



Resolução nº
134/2003



Critério de
Risco Sanitário



Claudio
Maierovitch



Davi Rumel

2003 a 2014

**Ensaio de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência
para Renovação do Registro Sanitário**

DESAFIOS – Aprimoramento da Regulamentação dos Medicamentos Genéricos e Similares

ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA COM ALIMENTOS



2004 – Lista 1



Forma de
Administração



Página web
www.anvisa.gov.br

ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA COM METABÓLITOS

2004 – Seminário Internacional
sobre Metabólitos e os Estudos
de Bioequivalência

Especialistas da Argentina, Chile,
Estados Unidos e Portugal

DESAFIOS – Aprimoramento da Regulamentação dos Medicamentos Genéricos e Similares

ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA PARA HORMÔNIOS

2005 – “Seminário Internacional – Genéricos de Contraceptivos Orais e Hormônios”

Pró-Genéricos, ANVISA, Centros de BE, Setor Industrial, Academia
Convidados: Especialistas dos EUA, Canadá e Europa

RESOLUÇÃO Nº 16/2007

Registro de Medicamentos Genéricos de Contraceptivos Orais e Hormônios Endógenos

DESAFIOS – Aprimoramento da Regulamentação dos Medicamentos Genéricos e Similares

BIOISENÇÕES

**BRAZILIAN
BIOWAIVER
WORKING
GROUP
2009 – 2011
ANVISA**



**Rodrigo
Cristofolletti**



Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms **Levofloxacin**

MARCELLE O. KOEPPE,¹ RODRIGO CRISTOFOLETTI,¹ EDUARDO F. FERNANDES,¹ SILVIA STORPIRTIS,² HANS E. JUNGINGER,³ SABINE KOPP,⁴ KAMAL K. MIDHA,⁵ VINOD P. SHAH,⁶ SALOMON STAVCHANSKY,⁷ JENNIFER B. DRESSMAN,⁸ DIRK M. BARENDs⁹

¹Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa), Division of Bioequivalence, Brazil

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, Brazil

³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

⁴World Health Organization, Geneva, Switzerland

⁵University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada

⁶International Pharmaceutical Federation FIP, The Hague, the Netherlands

⁷Pharmaceutics Division, College of Pharmacy, University of Texas at Austin, Austin, Texas 78712

⁸Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

⁹RIVM—National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands

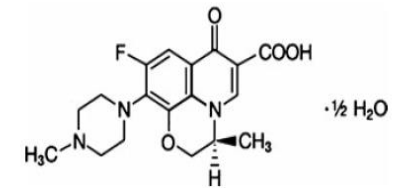


Figure 1. Structure of levofloxacin hemihydrate (Molecular weight = 370.38).

KOEPPE et al. J. Pharm. Sci., v.100, p. 1628-36, 2011.

Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms **Stavudine**

ARTHUR L. L. SILVA,¹ RODRIGO CRISTOFOLETTI,¹ SILVIA STORPIRTIS,² VARLEY D. SOUSA,¹ HANS E. JUNGINGER,³ VINOD P. SHAH,⁴ SALOMON STAVCHANSKY,⁵ JENNIFER B. DRESSMAN,⁶ DIRK M. BARENDs⁷

¹Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa), Division of Bioequivalence, Brasília, Brazil

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand

⁴International Pharmaceutical Federation FIP, The Hague, the Netherlands

⁵Division of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Texas at Austin, Austin, Texas

⁶Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

⁷RIVM—National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands

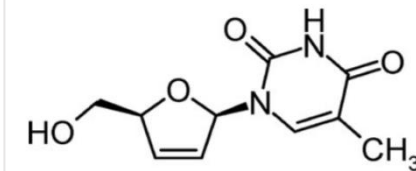


Figure 1. Structure of stavudine.

SILVA et al. J. Pharm. Sci., v.101, p. 10-16, 2012.

Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações,
aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica

Raquel Marcolongo

2003

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profª. Drª. Sílvia Storpirtis

São Paulo
2003

A EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO CONTEXTO DA INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA: BASES TÉCNICAS E CIENTÍFICAS

2004

Sílvia STORPIRTIS^{1*}, Raquel MARCOLONGO², Fernanda S. GASPAROTTO³, Cristóvão M. VILANOVA⁴
1. Gerência de Medicamentos Genéricos - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).
2. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo - 05508-900, São Paulo, SP
Autor responsável: E-mail: silvia.storpirtis@anvisa.gov.br

INTRODUÇÃO

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, tal ou não com a mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (Shargel & Yu, 1999; WHO, 1999). Portanto, pode-se considerá-la como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la.

A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela Anvisa (Brasil, 2003a).

Tal fato, aliado ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPF), fornece as bases técnicas e científicas para a intercambiabilidade entre o genérico e seu medicamento de referência, uma vez que, nesse caso, ambos podem ser considerados equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (Marzo & Baland, 1995; Meredith, 1996; WHO, 1996; Bonet, 1999; Marzo, 1999; Meyer, 1999).

O medicamento de referência é, geralmente, o inovador cuja biodisponibilidade foi determinada, durante o desenvolvimento do produto, e que teve sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização. Nesse caso, a empresa fabricante desenvolve a formulação e a forma farmacêutica adequadas à via de administração e ao objetivo terapêutico do medicamento, estabelecendo e validando os processos de fabricação, bem como as especificações que deverão ser reproduzidas posteriormente, lote a lote (Storpirtis, 1999).

Para o medicamento genérico, o fabricante deve la-
vestir no desenvolvimento farmacotécnico de um produto

que cumpra com as mesmas especificações *in vitro*, em relação ao medicamento de referência. Entretanto, aceita-se 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, podem comprometer a bioequivalência e, consequentemente, a intercambiabilidade. Entretanto, tal fato pode ser evitado realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada (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 (Abdo, 1989; Anselmi, 1991; Banakar, 1992).

Essa constatação torna-se clara quando se considera os casos de falha de testes de bioequivalência para o registro de determinados medicamentos genéricos, como, por exemplo, as soluções aquosas injetáveis por via intravenosa. Nessas formas farmacêuticas, o fármaco já está dissolvido e toda a dose será administrada diretamente na corrente circulatória do paciente, o que implica em 100% de biodisponibilidade. Para um genérico desse tipo, a comprovação da equivalência farmacêutica e das BPF é suficiente para garantir a intercambiabilidade com o medicamento de referência (Brasil, 2003b).

Inferenci, v.16, n° 6-10, 2004 81

Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da
regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e
bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil

Márcia Martini Bueno

2005

Dissertação para obtenção do
grau de Mestre
Orientadora:
Professora Dra. Sílvia Storpirtis

São Paulo
2005

Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência
de medicamentos com alimentação: fundamentos
e critérios de execução

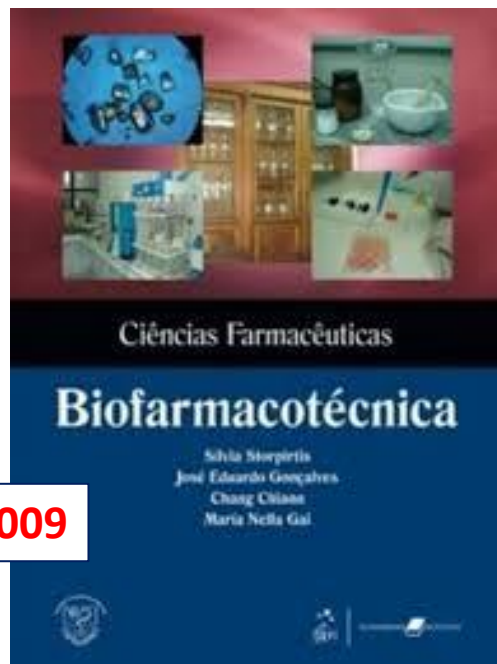
Pedro de Lima Filho

2005

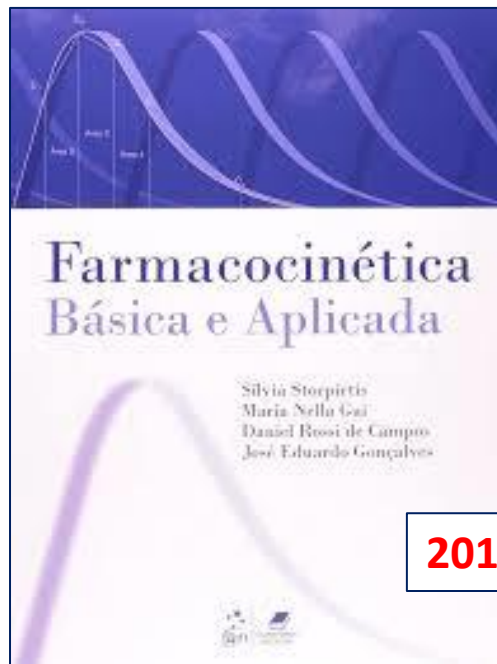
Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profª. Dra. Sílvia Storpirtis

São Paulo
2005



2009



2011



2011

RESEARCH ARTICLE

A Comparative Analysis of Biopharmaceutics Classification
System and Biopharmaceutics Drug Disposition Classification
System: A Cross-Sectional Survey with 500 Bioequivalence
Studies

RODRIGO CRISTOFOLETTI,¹ CHANG CHIANN,² JENNIFER B. DRESSMAN,³ SÍLVIA STORPIRTIS⁴

¹Division of Bioequivalence, Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA), Brasília, Brazil

²Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³Institute of Pharmaceutical Technology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

⁴Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Received 13 December 2012; accepted 4 March 2013

2012

Generic and Similar Products in Latin American Countries: Current Aspects
and Perspectives on Bioequivalence and Biowaivers

Sílvia Storpirtis¹, Maria Nella Gai², and Rodrigo Cristofolletti³

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, 580 Lineu Prestes
Av., Butantã, São Paulo, Brazil.

²Faculty of Chemical and Pharmaceutical Sciences, University of Chile,
Sergio Livingstone Polhammer, Independencia, Santiago, Chile.

³Brazilian Health Surveillance Agency, SIA Trecho 5, Brasília, Brazil.

2014

Assessment of the impact of partial Area Under the Curve in a
bioavailability/bioequivalence study on generic prolonged-release formulations

Kelen Carine Costa Soares^a, Chang Chiann^b, Sílvia Storpirtis^c

^aTherapeutic Equivalence Coordination, General Medicine Management, Brazilian Health Surveillance Agency, SIA trecho 05,
Guará, Brasília-DF, 71205-050, Brazil. E-mail address: kelen.soares@anvisa.gov.br (Corresponding author)

^bStatistics Department, Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo, São Paulo, Brazil. E-mail address: chang@ime.usp.br

^cPharmaceutical Research Institute Foundation (Fipharma), São Paulo, Brazil. E-mail address: ssor2@fipharma.org.br

This manuscript represents the personal opinion of the authors and does not necessarily represent
Brazilian Health Surveillance Agency.

2021

Depois
de tudo
♥
Gratidão!



À ANVISA
À FCF-USP

A todos que estiveram comigo
nesta trajetória