

25 anos de Regulação de Medicamentos:

Celebrando as Conquistas e Planejando o Futuro



Medicamentos Genéricos e Similares – Recorte de uma trajetória –

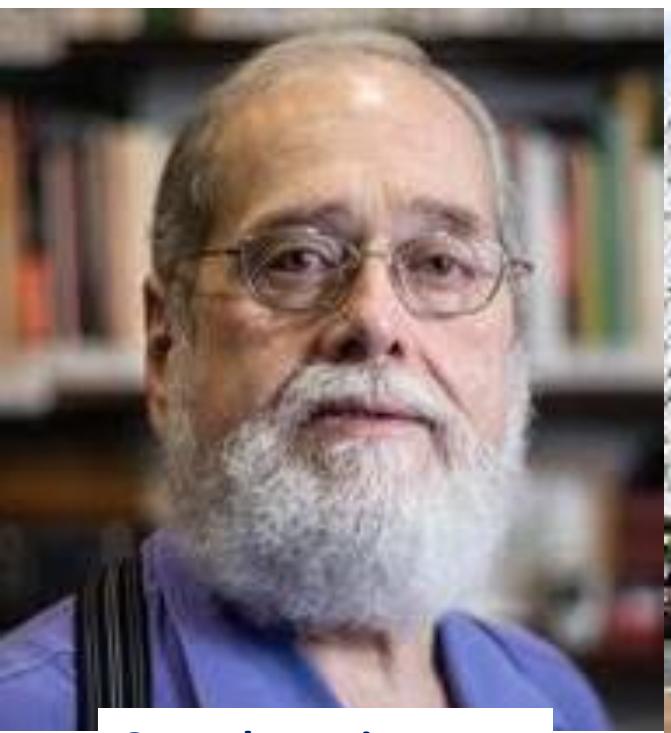
Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

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**

Agosto

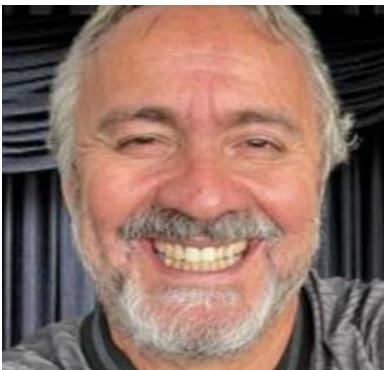
Março de 1999

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

C O O R D E N A Ç Ã O



Geraldo Fenerich



Silas Gouveia

**Resolução
RDC nº 391
Agosto de
1999**



Géron A.
Pianetti



Gilberto
De Nucci



Sílvia
Storpirtis



Dawerson
Rodrigues



Pedro G.
Oliveira



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

- 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

S
i
n
d
u
s
f
a
r
m
a

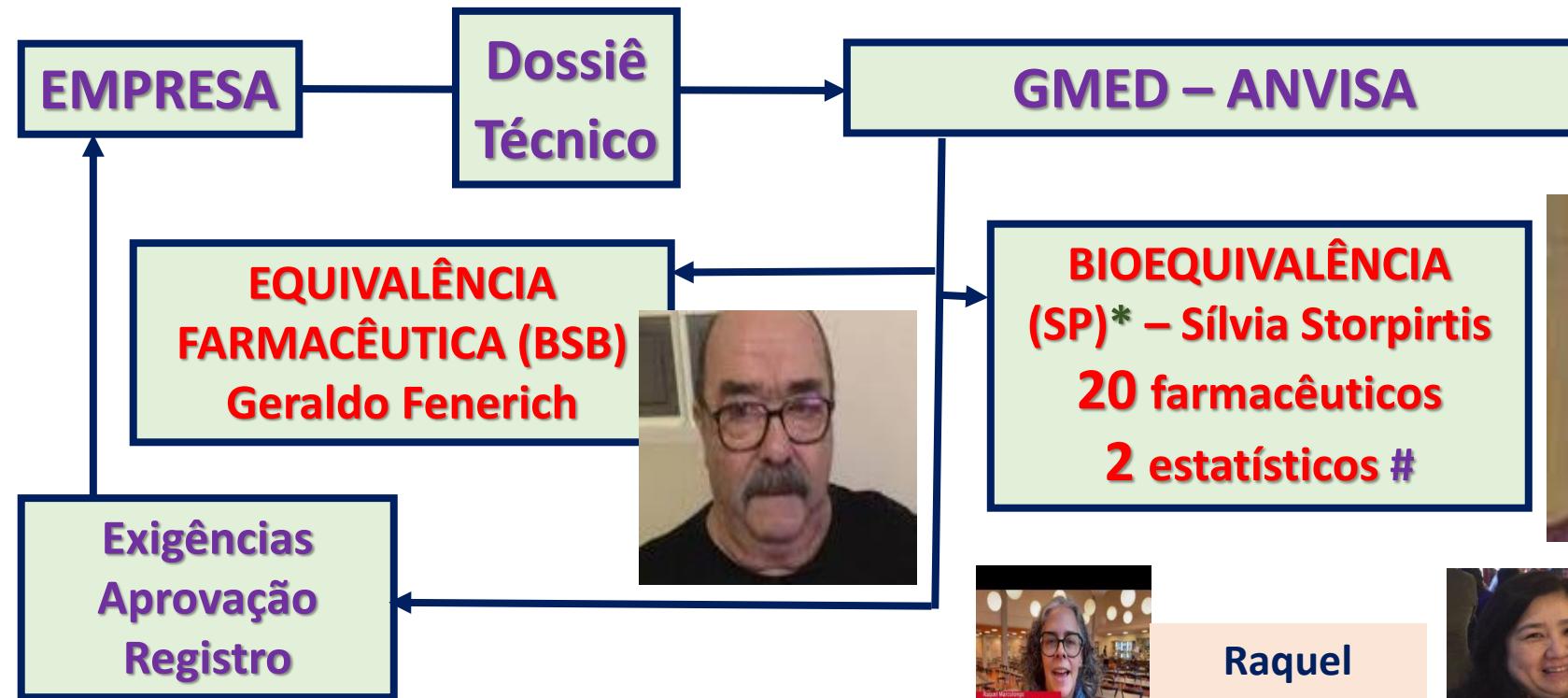


Lauro Moretto



Rosana
Mastellaro

Avaliação dos Dossiês na ANVISA – 1999 a 2006*



*FCF-USP
Av. 9 de julho
Av. São João



Raquel Marcolongo



Márcia S. Freitas



Pedro de Lima Filho



#Chang Chian



#Edvaldo Capobianco



Márcia M. Bueno



Daniel R. Campos



Nelson R. Vieira



Roberto Gatto



Paulo Vinícius



Paula Macedo



Patrícia Mastroianni



Liliane A. Seixas



Ernani Pinto



Isarita Martins

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



Antônio Carlos da
Costa Bezerra

2002 – Manual de Boas Práticas de
Biodisponibilidade e Bioequivalência



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



PAN AMERICAN NETWORK ON DRUG REGULATORY HARMONIZATION

WORKING GROUP ON BE

FRAMEWORK FOR IMPLEMENTATION OF EQUIVALENCE REQUIREMENTS
FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Document approved in the V Conference for Drug Regulatory Harmonization

November 2008

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

Revisão

Desenhos
para
Estudos de
BE

GUIA

Alterações
Pós-
Registro

RESOLUÇÃO Nº 135/2003

Revisão

Cálculo
Número de
Voluntários

Protocolo

Desenhos

Avanços na Regulamentação Técnica

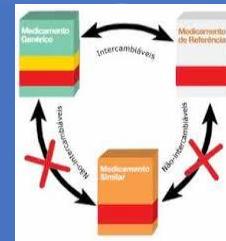
ADEQUAÇÃO DE MEDICAMENTOS SIMILARES



Resolução nº
133/2003



Resolução nº
134/2003



Critério de
Risco Sanitário



Claudio
Maierovitch



Davi Rumel

2003 a 2014

Ensaios 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 Contraconcepcionais 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
Cristofoletti



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

MARCELLE O. KOEPP,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

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

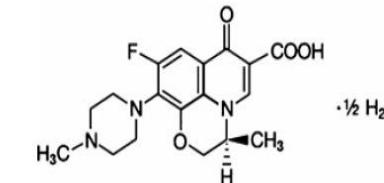


Figure 1. Structure of levofloxacin hemihydrate (Molecular weight = 370.38).

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

ARTHUR 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

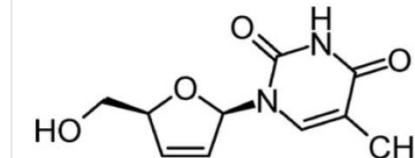


Figure 1. Structure of stavudine.

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:
Prof. Dr. Silvia Storpirtis

São Paulo
2003



Ciências Farmacêuticas

Biofarmacotécnica

Silvia Storpirtis
José Eduardo Gonçalves
Chang Chiann
Maria Nella Gai

2009

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

2004

Silvia STORPIRTIS^{1,2}, Raquel MARCOLONGO¹, Fernanda S. GASPAROTTI², Crisálida M. VILANOVA¹
1- Gerência de Medicamentos Genéricos - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);
2- Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo - 01308-000 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, sal ou ester da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, com mesma indicação terapêutica (Shargel & Yu, 1999; WHO, 1999). Portanto, pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos estudados, comprovando que, para um medicamento genérico, é possível obter resultados terapêuticos que comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência (Storpirtis et al., 1999).

A introdução histórica, teórica e base de dados para a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que, para um medicamento genérico ser considerado equivalente ao medicamento de referência, deve comprovar que esse medicamento apresenta a mesma eficácia e a mesma potencial para gerar efeitos adversos (Marras & Bussola, 1999; Meirick, 1996; WHO, 1996; Benet, 1999; Marzo, 1999; Meyer, 1999).

O medicamento de referência é, geralmente, o medicamento mais caro e com maior potencial de lucro, devido ao custo de desenvolvimento, de produção, de distribuição e de marketing do produto, e que teve sua eficácia e segurança comprovadas por dezenas de clínicos, antes da obtenção das regras para o medicamento. Nesse caso, o fabricante deve demonstrar a formulação do fármaco farmacêutica adequada à via de administração e ao objetivo terapêutico do medicamento, estabelecendo validando os processos de fabricação, bem como a eficácia e a segurança do medicamento produzido posteriormente, los a loe (Storpirtis, 1999).

Para o medicamento genérico, o fabricante deve investir no desenvolvimento farmacotécnico de um produ-

to que cumpra com as mesmas especificações *in vitro*, em relação à eficácia e à segurança. Entretanto, aceita-se que a formulação e o processo de fabricação não sejam iguais, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de materiais-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a eficácia e a segurança do medicamento (Storpirtis et al., 1999).

Nesse contexto, é fundamental ressaltar que diferentes características físicas e físico-químicas do medicamento e de seu equivalente de formulação, bem como o processo de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade, no caso do genérico, podem comprometer a bioequivalência e, consequentemente, a intercambialidade entre os medicamentos. Isso pode limitar o uso e o desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada (Storpirtis et al., 1999).

Assim sendo, é importante especializar as formas farmacêuticas de modo que o fármaco esteja presente na forma sólida, cuja dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pelo tipo de excipiente empregado. Assim, para aumentar a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas (Gibaldi, 1991). Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação controlada ou modificada, são aquelas que, em geral, podem proporcionar ganhos em relação à biodisponibilidade e à bioequivalência (Abdo, 1989; Arancio, 1991; Banakar, 1992).

Entretanto, é importante clara quando se considera os casos de isenção de testes de bioequivalência para o registro de medicamentos menores, como, por exemplo, os extensos e solúveis aquecidos injetáveis por via intramuscular. 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. Nesse caso, não é necessário a comprovação da equivalência farmacêutica e das EPPC é suficiente para garantir a intercambialidade com o medicamento de referência (Brasil, 2000).

Informa, v. 16, n.º 10, 2004 51

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. Silvia 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. Silvia Storpirtis

São Paulo
2005

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

Silvia 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



RESEARCH ARTICLE

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

2011

RODRIGO CRISTOFOLLETI¹, CHANG CHIANN², JENNIFER B. DREESMAN³, SILVIA 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

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, Silvia Storpirtis^c

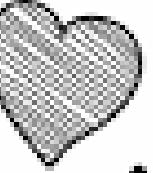
^a Therapeutic Equivalence Coordination, General Medicine Management, Brazilian Health Surveillance Agency, SIA trecho 05, Guará, Brasília-DF, 71205-050, Brazil. E-mail address: kelen.soares@anvisa.gov.br (Corresponding author)

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

^c Pharmaceutical Research Institute Foundation (Piparma), São Paulo, Brazil. E-mail address: storp2@anvisa.gov.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