

## VOTO Nº 117/2021/SEI/DIRE1/ANVISA

Processo nº 25351.486062/2013-10  
Empresa: ACCORD FARMACÊUTICA LTDA.  
CNPJ: 64.171.697/0001-46  
Expediente nº 2131897/20-2

Ementa: Indeferimento de pedido de registro de medicamento genérico pela reprovação da especificação estabelecida para o teste de dissolução e relatório de desenvolvimento do respectivo método analítico. Reprovação dos estudos de estabilidade e laudos de controle de qualidade. CONHECER DO RECURSO E NEGAR PROVIMENTO. Reprovação dos estudos de estabilidade e laudos analíticos apresentados no processo de registro devido a reprovação da especificação adotada para o teste de dissolução e pela não apresentação de novos estudos de estabilidade e laudos analíticos com resultados do teste de dissolução com especificação proposta na fase recursal para o teste de dissolução.

Área responsável: GGMED

Relator: Antonio Barra Torres

### 1. **Relatório**

Trata-se de recurso interposto à Diretoria Colegiada da Anvisa, última instância recursal, sob expediente nº 2131897/20-2, pela empresa ACCORD FARMACÊUTICA LTDA., em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC), que decidiu, na 19ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO) em 13/05/2020, por conhecer e negar provimento ao recurso de 1ª instância, de expediente nº 0141947/20-1, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 158/2020/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, por meio do Aresto nº 1.364 de 14/05/2020, publicado no Diário Oficial da União nº 93, em 18/05/2020, páginas 442 e 443, mantendo a decisão da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos. O recurso de 1ª instância foi interposto em face do indeferimento da petição de Registro do Medicamento Genérico, mesilato de imatinibe 100mg e 400mg por

comprimido revestido.

O processo inicial foi indeferido após emissão de duas notificações de exigência, pelos motivos descritos no PARECER TÉCNICO DE REGISTRO Nº 388/2019. Segundo esse Parecer nº 388/2019, em resumo, o indeferimento se deu devido a empresa testar uma única situação para demonstração do poder discriminativo do método de dissolução utilizado no controle de qualidade do medicamento, estudos de estabilidade e nos estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução. Segundo o referido Parecer, foi testada apenas variação na quantidade de desintegrante presente no comprimido, sendo demonstrado pela empresa que com tal alteração, o produto seria reprovado pelo método analítico, pois o produto alterado apresentara 72% de dissolução em 30 minutos. Assim, concluiu a área técnica da Anvisa que não foram apresentadas informações suficientes para comprovação de que o método de dissolução desenvolvido pela empresa é adequado para controle de qualidade do medicamento. Considerou a velocidade de agitação de 100 rpm alta e a especificação de dissolução Q 75% em 30 minutos alargada. Por fim, considerou a especificação e o método apresentadas não atendem, tecnicamente, ao disposto no item 13.1 da RDC 16/2007 e não permitem assegurar a qualidade e a eficácia do produto, conforme determina o inciso II, Art. 16 da Lei 6360/1976. Também que não foram atendidos os requisitos técnicos descritos no inciso III, Art. 14. da RDC 31/2010, quais sejam:

*III - o relatório de desenvolvimento de dissolução deve conter, no mínimo, as seguintes informações:*

*b) demonstração de que o meio de dissolução é o mais adequado à substância ativa na forma farmacêutica em estudo (...)*

*c) demonstração de que o aparato, a rotação e os filtros utilizados no procedimento de coleta de amostras são os mais adequados à substância ativa e à forma farmacêutica em estudo;*

*(...)*

*f) demonstração e justificativa da escolha do valor de Q (quantidade de substância ativa dissolvida expressa como porcentagem do valor rotulado da dose unitária);(...)*

Como consequência da reprovação da especificação e do método de dissolução adotados pela empresa, a área técnica responsável pela análise do pedido de registro também reprovou os estudos nos quais a especificação e o método analítico foram utilizados, quais sejam, laudos de controle de qualidade do fabricante e do importador do medicamento, estudos de estabilidade, estudos de equivalência farmacêutica e perfis de dissolução comparativos, inclusive para bioequivalência da menor dosagem, apresentados na petição inicial e nos cumprimentos de exigências. Desta forma, área técnica considerou que a documentação apresentada está em desacordo com os itens 5.5, 11.3, 14.1, 17.1.1.4 e 17.1.1.5 da RDC 16/2007 e não acatou a solicitação de bioequivalência da concentração de 100 mg, pois esse pedido se baseou nos estudos de perfil de dissolução comparativo realizados com método e especificação que foram reprovados.

A GGREC, por meio do Voto nº 158/2020, conheceu do Recurso Administrativo – 1ª instância recursal e em relação ao poder discriminativo do método, observou que a empresa reapresentou no recurso os dados enviados anteriormente e que estes não foram considerados adequados para comprovar o poder discriminativo do método de dissolução. Em relação à especificação do teste de dissolução, avaliou que a especificação proposta inicialmente pela empresa, Q = 75% em 45 min, alterada para Q = 75% em 30 min, não condizem com uma dissolução muito rápida, de modo que uma eventual substituição do teste de dissolução pelo teste de desintegração não poderia ser admitida no caso do medicamento em questão. Também avaliou que a especificação de dissolução do produto Q = 80% em 15 min, proposta no Recurso – 1ª instância, pode ser considerada “tecnicamente adequada” para o produto, tendo em vista os perfis de dissolução apresentados no processo de registro, mas

que não existem dados de estabilidade, nesta última especificação proposta, ou seja, estudos de estabilidade com avaliação da dissolução com especificação de Q = 80% (equivalente a 85%) em 15 min e que desta forma não é possível assegurar a validade do produto, conforme determina o item 11.4.2 da RDC 16/2007.

A GGREC recebeu o Recurso Administrativo - 2ª instância recursal e, de conhecimento deste, não retratou a decisão de conhecer e negar provimento ao Recurso Administrativo – 1ª instância recursal, conforme o Despacho nº 206/2020.

## 2. **Admissibilidade**

O presente recurso, à Diretoria Colegiada da Anvisa, última instância administrativa, foi interposto tempestivamente e cumpre com os demais pressupostos para admissibilidade elencados no art. 6º da Resolução Diretoria Colegiada nº 266, de 08 de fevereiro de 2019, considerando ainda o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada nº 355, de 23 de março de 2020.

## 3. **Alegações da recorrente**

A recorrente defende que foi comprovada a alta solubilidade do fármaco na faixa de pH fisiológico (pH 1,2 a pH 6,8) e que esse possui alta permeabilidade e que os conceitos da classificação biofarmacêutica (Classe I) tem impacto no motivo de indeferimento.

Em relação ao medicamento, defende que a formulação é de liberação imediata e apresentou dissolução muito rápida e que nesses casos nem sempre é possível detectar diferenças no comportamento da dissolução após alterações significativas na formulação, especificação de insumos ou em atributos do processo de fabricação e que o método analítico adotado para o teste de dissolução pode ser considerado adequado, sem justificativa adicional. Também defendeu que de acordo com a RDC 31/2011, quando a substância ativa apresenta alta solubilidade em uma formulação de liberação imediata que apresenta dissolução muito rápida, o fator F2 perde seu poder discriminativo não sendo necessário calculá-lo.

Defendeu ter demonstrado que o método de dissolução proposto é suficientemente discriminativo, destacou o relatório de desenvolvimento do método, Seção 5.3, que avaliou o poder discriminativo do método frente a alteração na concentração desintegrante, sendo detectada diferença na dissolução de modo que o produto com a alteração na concentração do desintegrante seria reprovado no teste, ou seja, não atingiu as especificações de dissolução mínimas de Q = 75% em 45 minutos ou Q = 75% em 30 minutos propostas inicialmente e durante a fase de análise, nem a nova especificação de Q = 80% em 15 minutos proposta na fase de recurso.

Informou que o desenvolvimento da dissolução foi iniciado na condição recomendada pelo *Office of Generic Drugs* da FDA, 50 rpm e aparato pá, “em todos os meios de dissolução”, mas que variabilidade foi alta nos momentos iniciais. Informou ainda que um segundo teste foi realizado, no qual foi utilizado o aparato cesto, com velocidade variável, em meio HCl 0,01N. Em relação a velocidade de agitação, a recorrente justificou que “a dissolução foi avaliada com velocidade de 50RPM, 75RPM e 100RPM no aparato cesto utilizando meio de dissolução HCL 0,01N, a liberação do fármaco foi satisfatória na velocidade de 50RPM e 75RPM, mas a variabilidade é observada nos pontos iniciais, portanto, não é adequada para avaliação comparativa (ou seja, para o cálculo do valor F2). Assim, o aparato cesto com velocidade de 100 RPM foi selecionado. Também temos a recomendação de um mínimo de 100 rpm para o aparato cesto no capítulo geral da USP

<1092> para desenvolvimento e validação do procedimento de dissolução e no artigo 12 da RDC 37, o que evidencia que utilizar o método de cesto em 100 RPM sem fazer as tentativas em velocidades de rotações mais baixas são permitidas em um composto altamente solúvel e permeável.”

Defendeu que embora em momento algum propõe a substituição do teste de dissolução pelo teste de desintegração, considera o racional técnico de suporte do guia ICH Q6A correto. Ponderou que quando o comprimido se desintegra, ele mostra a dissolução completa, considerando que a substância do medicamento é altamente solúvel, e está completamente biodisponível, considerando que a substância do medicamento é altamente permeável. Concluiu, portanto, que a desintegração do comprimido é a etapa limitante da taxa de dissolução e da biodisponibilidade.

Em vista dessas características passamos ao mérito quanto ao desenvolvimento do método analítico para o teste de dissolução do produto, que foi utilizado no controle de qualidade, testes de Equivalência Farmacêutica, Perfil de Dissolução, controle de qualidade e estudos de estabilidade.

#### 4. **Análise**

Os testes apontaram que o fármaco possui alta solubilidade e alta permeabilidade, não sendo esses atributos questionados pela área técnica ou pela GGREC. A empresa requerente do registro do medicamento em questão propôs alterar a especificação do teste de dissolução do medicamento para Q = 80% em 15 minutos, sendo esta adequada ao desempenho do produto no método analítico escolhido pela empresa, no qual o medicamento apresentou liberação imediata, com dissolução muito rápida, ou seja, dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos.

#### **Relatório de Desenvolvimento e especificação do Teste de Dissolução**

Segundo exposto no indeferimento pela área técnica e nos recursos administrativos de 1ª e 2ª instância pela recorrente, o método do teste de dissolução também foi utilizado nos testes de perfil de dissolução e de dissolução da Equivalência Farmacêutica e, também, para o teste de Perfil de Dissolução visando a bioequivalência da dosagem de 100mg por meio da comparação dos perfis de dissolução. Desta forma, o método analítico escolhido deve cumprir com as diretrizes dispostas nas Resoluções RDC nº 31/2010 e RDC nº 37/2011, sem prejuízo de outras aplicáveis.

A RDC 31/2010 define dissolução muito rápida como dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos. Também traz que para a comparação dos Perfis de Dissolução, quando a substância ativa apresentar alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, o fator F2 perde o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo. Nesses casos deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos, por meio do gráfico da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. O coeficiente de variação no ponto de 15 minutos que não pode exceder 10%.

No Recurso Administrativo – 2ª instância recursal, Anexo 1, foi apresentado o relatório de desenvolvimento do método analítico de dissolução. Segundo a recorrente e a documentação apresentada, foi iniciado o desenvolvimento do método de dissolução na condição recomendada pelo *Office of Generic Drugs* da *Food and Drugs Administration*, utilizando-se o aparato pá, agitação de 50rpm, em meio HCl 0,01N e adicionalmente nos meios tampão acetato pH 4,5 e tampão fosfato pH 6,8.

Segundo a recorrente, a dissolução foi satisfatória em todos os meios,

considerando a especificação proposta inicialmente, mas ocorreu grande variabilidade, ou seja, altos valores para desvio padrão relativo, e optou-se por trocar o aparato de pá para cesto, pois maiores velocidades no aparato pá poderia gerar maior efeito hidrodinâmico, que é indesejável, e afetar o poder discriminativo do método negativamente. Vale destacar que considerando as duas concentrações propostas, 400mg e 100mg, o método não atenderia as condições requeridas de porcentagem dissolvida e/ou de desvio padrão relativo considerando a especificação proposta inicialmente ou a última especificação de dissolução proposta, Q = 80% em 15 minutos.

Assim, segundo o relatório, prosseguiu-se avaliação da dissolução com velocidade de 50rpm, 75rpm e 100rpm, aparato cesto e meio de dissolução HCl 0,01N. Considerando a última especificação proposta, Q = 80% em 15 minutos, verifica-se que a dissolução foi atingida em 75rpm e 100rpm, mas o coeficiente de variação (desvio padrão relativo) excedeu 10% no tempo 15 minutos na velocidade de 75rpm, sendo 10% o limite estipulado no parágrafo único do Art. 26 da RDC nº 31/2010. Assim, considerando os resultados apresentados por meio do relatório de desenvolvimento do método, a utilização do aparato cesto na velocidade de 100rpm atenderia tanto a especificação inicial, quanto a última especificação proposta na fase recursal, Q = 80% em 15 minutos, sendo esta última tecnicamente aceitável, considerando os perfis de dissolução apresentados no processo de registro, nos quais observa-se que o produto apresentou dissolução muito rápida, ou seja, dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos. Destaca-se que, segundo o Relatório de Desenvolvimento da Dissolução, os medicamentos teste e referência obtiveram perfis de dissolução semelhantes no método de dissolução escolhido pela proponente do registro do medicamento genérico, atingiram média de 41% e 49% em 5 minutos, 87% e 86% em 10 minutos, respectivamente, e 100% de dissolução em 15 minutos.

Passada a questão da especificação de dissolução, em relação à velocidade de agitação do aparato cesto, em 100 rpm, tem-se, segundo o relatório de desenvolvimento da dissolução, que somente nesta velocidade de agitação foi possível não exceder os limites estabelecidos para o coeficiente de variação, independente da especificação escolhida para a dissolução do produto.

Em relação ao poder discriminativo do método, verifica-se do relatório de desenvolvimento da dissolução que foram apresentados dados da dissolução comparativa de dois lotes do produto em questão, sendo um lote fabricado nas condições propostas para o registro e outro lote com diminuição na quantidade do excipiente crospovidona, quantidade que fora altera de 162,00mg por comprimido para 37,50mg, cabendo destacar que este excipiente possui função desintegrante. Observa-se, dos dados, diminuição na velocidade de dissolução do mesilato de imatinibe no lote alterado, de modo que o produto não passou no teste de dissolução, considerando a última especificação proposta, Q = 80 em 15 minutos.

Não foram testadas outras alterações na formulação ou parâmetros do processo de fabricação que pudessem prejudicar a desintegração, como granulação, umidade e dureza, por exemplo, que proporcionaria informações adicionais sobre a questão.

Entretanto, observa-se poder discriminativo de método proposto à retardo na desintegração da forma farmacêutica, sendo detectado retardo na dissolução e, conseqüentemente, a reprovação do medicamento no teste de dissolução, considerando a última especificação proposta de Q = 80% em 15 minutos.

Alterações na dissolução do produto em lotes comerciais, se não detectado pelo controle de qualidade, pode afetar parâmetros farmacocinéticos como o pico de concentração máxima (C<sub>máx</sub>) e o tempo para atingir este pico (T<sub>máx</sub>), bem como a concentração média do fármaco no estado de equilíbrio (ASC<sub>0-t</sub>) e, conseqüentemente, a bioequivalência.

Observa-se que a metodologia apresentada, aliada à especificação proposta em fase recursal, Q = 80% em 15 minutos, é sensível à desintegração do comprimido e a dissolução do fármaco no meio, de forma que eventual desintegração e dissolução tardia seria detectado pelo método, culminando em falha no teste de dissolução.

#### **Dos estudos de estabilidade:**

Em razão da reprovação do relatório de desenvolvimento do método de dissolução e da respectiva especificação adotada à época pela área técnica, o método para o teste de dissolução foi reprovado e, conseqüentemente, os documentos e estudos que contenham o referido teste, como relatórios de controle de qualidade, laudos analíticos e estudos de estabilidade.

A especificação em ponto único utilizada no teste de dissolução, de Q = 75% em 45 minutos, e que foi utilizada nos relatórios de controle de qualidade e estudos de estabilidade que compõe o dossiê do pedido de registro fora reprovado, uma vez que não era adequada ao real desempenho do produto, que apresentou dissolução muito rápida, de no mínimo 85% em 15 minutos.

Assim, mesmo a empresa propondo, em fase recursal, nova especificação, de Q = 80% em 15 minutos, que é tecnicamente aceitável, não foram apresentados novos estudos de estabilidade com esta nova especificação proposta para a comprovação da estabilidade do produto, de forma que no processo não há documentos que comprovem a manutenção do desempenho durante o prazo de validade proposto no tocante à dissolução e conseqüentemente, a manutenção da sua eficácia e qualidade.

Os dados apresentados no Recurso Administrativo não são um estudo de estabilidade, assim como não substitui os laudos de controle de qualidade.

#### **5. Conclusão**

Os estudos de estabilidade e laudos analíticos apresentados foram reprovados por apresentarem especificação reprovada no teste de dissolução. Não foram apresentados estudos de estabilidade e laudos analíticos com resultados do teste de dissolução com utilização de especificação tecnicamente aceitável, tal qual especificação proposta na fase recursal, não sendo superado esses motivos do indeferimento. As demais não conformidades apontadas pela área técnica seriam passíveis de exigência, segundo a própria área técnica e não forma objeto de discussão do presente recurso administrativo.

#### **6. Voto**

Voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso administrativo interposto, conforme exposto neste.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 27/10/2021, às 17:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1650790** e o código CRC **96BF68FB**.

