

## VOTO Nº 29/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25000.004046/88-43

Nº do expediente do recurso (2ª instância):4181324/21-4

Recorrente: Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda.

CNPJ:44.1010.437/0001-81

RECURSO ADMINISTRATIVO SANITÁRIO.  
INDEFERIMENTO. RENOVAÇÃO DE  
REGISTRO. MEDICAMENTO SIMILAR.  
METODOLOGIA ANALÍTICA.

Validação da metodologia analítica do teste de doseamento do princípio ativo no produto acabado em desacordo com a RE nº 899 de 2003.

CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE  
PROVIMENTO.

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos - GGMed

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

### 1. RELATÓRIO

Trata-se de análise de recurso interposto sob o expediente nº 4181324/21-4 pela empresa CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos -GGREC na 33ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 22/7/2021, na qual foi decidido NEGAR PROVIMENTO ao recurso interposto sob expediente nº 0498457/15-9, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 227/2021-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 24/5/1989, foi concedido o registro para o medicamento ACETICIL, processo nº 25000.004046/88-43, publicado no DOU, pela RE nº 5.

Em 22/11/2013, a empresa protocolou a petição de renovação de registro, sob o expediente nº 0982986/13-5.

Foram enviadas 02 (duas) notificações de exigências: expedientes nº 0644184/14-0(12/08/2014) e nº 1062041/14-9 (26/11/2014). Ressalta-se que para ambas as notificações de exigência, a empresa solicitou prorrogação de prazo de mais 60 dias, sendo estas concedidas.

Em 25/5/2015, foi publicado o indeferimento da renovação de registro do medicamento ACETICIL no DOU nº 97, por meio da Resolução Específica -RE nº 1.556de 22/5/2015.

Em 25/5/2015, a área técnica enviou o ofício nº 0349708159, contendo os

motivos do indeferimento, acessado pela recorrente no mesmo dia.

Em 3/6/2015, a recorrente interpôs recurso administrativo, sob o expediente nº 0498457/15-9.

Em 16/6/2015, a área técnica emitiu o Despacho de Não Retratação, mantendo a decisão de indeferimento.

Em 22/9/2021, na 33ª SJO, mediante Voto nº 227/2021-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, foi decidido negar provimento ao recurso, com a publicação no DOU nº 181, de 23/9/2021, pelo Aresto nº 1.457/2021.

Em 27/9/2021, a Coordenação Processante (CPROC) enviou os motivos para o não provimento ao recurso, por meio do ofício eletrônico nº 3813099218, acessado pela empresa em 28/9/2021.

Em 22/10/2021, a recorrente interpôs recurso contra a decisão, expediente nº 4181324/21-4 e protocolou aditamento ao recurso, expediente nº 4181247/21-6.

É o relatório. Passo à análise.

## **2. DO JUÍZO QUANTO À ADMISSIBILIDADE**

Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada –RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade e, como pressupostos subjetivos de admissibilidade, a legitimidade e o interesse jurídico.

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a recorrente foi comunicada da decisão em 28/9/2021, por meio do ofício nº 3813099218, e que protocolou o recurso, expediente nº 4181324/21-4, em 22/10/2021, conclui-se que o recurso é TEMPESTIVO.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por pessoa legitimada, não tendo havido o esaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pelo qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

## **3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE**

Preliminarmente, a recorrente requer que o presente recurso seja recebido no efeito suspensivo, de forma a não impedir a comercialização do produto até o desfecho do recurso ora interposto.

Diante da decisão da GGREC, a recorrente argumenta, em suma, que:

a) utilizou metodologia USP para o parâmetro de especificidade do método apresentado na validação e que, devido à mudança de coluna analítica, o tempo de retenção do ativo ácido acetilsalicílico e do ácido salicílico sofreram alterações;

b) reitera que o método apresentado é capaz de determinar o ácido acetilsalicílico sem equívoco nos estudos de estabilidade em presença do produto de

degradação ácido salicílico;

c) quando reportou a área do pico com o tempo de retenção em torno de 7,7 nas amostras submetidas à hidrólise alcalina como sendo o ácido acetilsalicílico, houve um erro de interpretação, pois este é o tempo de retenção do ácido salicílico proveniente da degradação básica do ácido acetilsalicílico;

d) no tempo de retenção em torno de 9,6 nos cromatogramas das amostras submetidas à condição básica, não foi detectado nenhum pico relativo ao ácido acetilsalicílico;

e) o método apresenta especificidade para quantificação do analito, mesmo na presença de impurezas, componente da matriz e produto de degradação;

f) no que se refere à ausência de dados de pureza de pico das amostras degradadas, na segunda exigência foi interpretado pureza de pico como necessário, apenas nas amostras não degradadas, obtidas na realização da seletividade/especificidade do método;

g) não houve intenção de não cumprimento da exigência, pois, nos dados gerados pelo cromatógrafo, a pureza de um pico é um procedimento simples de ser obtido, uma vez que o pico armazenado no sistema, quando selecionado, sua pureza é automaticamente obtida;

h) diante da explanação apresentada, há possibilidade de oportunidade a atender o item, pois tratou-se de interpretação dúbia, onde espera-se ser elucidada, através da publicação do novo Guia (CP nº 68/2014), este e outros pontos da RDC nº 58 de 2013;

i) houve equívoco quando o segundo analista não trocou o nome nos gráficos obtidos e, o primeiro analista rubricou os dados brutos dos dois dias do parâmetro. Alega que pelo protocolo do estudo, verifica-se que são citados 02 (dois) analistas A e B para a realização das análises no 1º e 2º dia, respectivamente.

j) seja concedida a correção, quando será refeito o parâmetro de precisão para os 02 (dois) dias de análise, com os 02 (dois) analistas citados e, todos os registros realizados corretamente.

k) sejam considerados adequados estabilidade de longa duração, e fotoestabilidade dos lotes 10-245 (concentração 100 mg) e 10-376 (concentração 500 mg).

l) a metodologia utilizada para a liberação dos lotes pelo Controle de Qualidade é a Farmacopeia Brasileira –5ªEd, portanto, solicita que seja reconsiderada a reprovação dos laudos dos Lotes 13-254 (Aceticil 100 mg) e 13-235 (Aceticil 500 mg);

m) em relação ao método para determinação de impurezas do fabricante do medicamento - em adequação ao método de análise de impurezas da matéria-prima - a recorrente informou que estava adquirindo o padrão das impurezas para realização do teste, conforme a Farmacopeia Europeia, pois até então a empresa utilizava a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira, que é similar à metodologia descrita na USP; alegou também que este ponto foi apresentado somente no indeferimento, o que torna impossível neste curto período (10 dias) realizar a determinação de impurezas conforme metodologia da Farmacopeia Europeia;

o) não possui interesse na inclusão de fabricante Novacyl Limited (Tailândia), mantendo o único fabricante aprovado (Shandong Xinhua Pharmaceutical Co., Ltd.);

Por fim, informa que o medicamento ACETICIL teve o seu registro publicado em 24 de maio do ano de 1989, e, desde então, vem sendo comercializado e utilizado pela

população, sem qualquer alteração ou apontamento em sua farmacovigilância. Informa também que o referido medicamento, vem por meio do instrumento da Renovação Automática obtendo a sua renovação de registro desde o ano de 2003.

Requer o integral provimento ao recurso que indeferiu a renovação do registro do medicamento ACETIC com o conseqüente retorno à área técnica a fim de elucidar as divergências, se acaso for.

#### 4. **DA ANÁLISE**

Em seu recurso de 2ª instância, a recorrente traz praticamente as mesmas argumentações já trazidas e debatidas em 1ª instância recursal, inclusive citando que a Consulta Pública nº 68/2014 harmonizaria os procedimentos, evitando dúvida interpretação, no entanto, há que se ressaltar que desde 2015 houve a publicação do Guia ([Guia nº 4 versão: 1 de 04/12/2015](#)) resultante da supracitada Consulta Pública.

Dito isto, passo a discutir o mérito:

##### **A) Dos estudos de estabilidade**

Os estudos de estabilidade de longa duração e fotoestabilidade apresentados para as concentrações de 100 mg e 500 mg foram reprovados em função da falta de comprovação da especificidade e precisão da metodologia analítica utilizada no teste de doseamento do princípio ativo no produto acabado.

A metodologia apresentada inicialmente para o doseamento do princípio ativo no produto acabado de ambas as concentrações era baseada na Farmacopeia Americana (USP). Entretanto, em cumprimento de exigência, expediente nº 1062041/14-9, a empresa alterou o tamanho da coluna analítica (250 mm x 4,6 mm) em relação ao método USP (300 mm x 4,0 mm), e por isso, apresentou a Verificação do referido método.

Todavia, o método não atendeu à RE nº 899 de 2003, no que concerne aos parâmetros especificidade e precisão, conforme descrito a seguir:

- **Especificidade**

Apesar do método em questão buscar a quantificação somente do princípio ativo ácido acetilsalicílico (AAS) no produto acabado, quando as amostras foram submetidas à degradação alcalina, o método quantificou a impureza ácido salicílico (AS) cujos resultados foram reportados como teor de AAS nos comprimidos de 100 mg e de 500 mg.

Não obstante, a alegação da recorrente de que o método apresentado é capaz de determinar o ácido acetilsalicílico sem equívoco nos estudos de estabilidade em presença do produto de degradação ácido salicílico, verifica-se que as alterações no tamanho da coluna analítica resultaram em variação de resposta.

Nesse contexto, a recorrente não comprovou que o método apresentado é indicativo de estabilidade, haja vista sua incapacidade de mensurar o princípio ativo em meio aos seus produtos de degradação, não atendendo, portanto, ao parâmetro de especificidade da RE nº 899 de 2003.

Adicionalmente, não foram avaliadas as purezas de pico em todas as condições de degradação. As purezas de picos enviadas, para ambas as concentrações, foram das amostras não submetidas à hidrólise.

Apesar de a recorrente afirmar que a pureza de pico é um procedimento simples

de ser obtido, uma vez que fica armazenado no sistema, estando sempre disponível quando solicitado, tal avaliação não foi enviada.

Assim, fica claro que a empresa não cumpriu com os itens 2.1.2 e 2.1.3 da RE nº 899 de 2003:

**RE nº 899 de 2003:**

2.1.2 Para análise quantitativa (teor) e análise de impurezas, a especificidade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras (fármaco ou medicamento) contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas ou excipientes e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais. Quando a impureza ou o padrão do produto de degradação não estiverem disponíveis, pode-se comparar os resultados do teste das amostras contendo impurezas ou produtos de degradação com os resultados de um segundo procedimento bem caracterizado (por exemplo metodologia farmacopeica ou outro procedimento validado). Estas comparações devem incluir amostras armazenadas sob condições de estresse (por ex. luz, calor umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação).

2.1.3. Em métodos cromatográficos, deve-se tomar as precauções necessárias para garantir a pureza dos picos cromatográficos. A utilização de testes de pureza de pico (por exemplo, com auxílio de detector de arranjo de fotodiodos ou espectrometria de massas) são interessantes para demonstrar que o pico cromatográfico é atribuído a um só componente.

Quanto às declarações da recorrente referentes à ausência de apresentação de dados da pureza do pico, alegando que a RDC nº 58/2013 não era clara em realizar tal avaliação, registra-se que a citada norma previa que a verificação da pureza do pico fosse realizada frente aos produtos de degradação, independentemente se foi ou não no estudo de degradação forçada, conforme descrito abaixo:

**RDC nº 58/2013**

Art. 3º -Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

[...]

VII -pureza cromatográfica do pico do insumo farmacêutico ativo: **comprovação de que não há interferência de excipientes, impurezas e produtos de degradação no pico cromatográfico do insumo farmacêutico ativo;**

[...]

Art.6º -**Os estudos de degradação forçada** devem promover degradação em extensão suficiente a fim de permitir avaliação da formação de produtos de degradação.

[...]

§ 3º-**Os resultados dos ensaios servirão de suporte** para o desenvolvimento e validação da metodologia de análise do(s) produto(s) de degradação formado(s) e **para a análise crítica do perfil de degradação do medicamento.**

[...]

Art. 7º-A análise crítica do perfil de degradação deve contemplar:

I - **Verificação da pureza cromatográfica do pico** do insumo farmacêutico ativo no medicamento. (grifo do autor)

Ressalta-se que o argumento da recorrente de que a Consulta Pública nº 68/2014 harmonizaria os procedimentos, evitando dúbia interpretação, não prospera, pois conforme citado anteriormente, desde 2015 houve a publicação do Guia resultante da supracitada Consulta Pública, e além disso, a norma publicada (RDC nº 53/2015) contemplou praticamente os mesmos fundamentos, não havendo substancial alteração do entendimento da norma revogada.

- Precisão

No tocante ao parâmetro precisão, a recorrente afirma que houve equívoco quando o segundo analista não trocou o nome nos gráficos obtidos e, o primeiro analista rubricou os dados brutos dos dois dias do parâmetro. Todavia, a empresa justifica que no Protocolo de Validação do estudo são citados 02 (dois) analistas A e B para a realização das análises no 1º e 2º dia, respectivamente.

É importante destacar que o objetivo do Protocolo é descrever como será realizada a validação, definindo entre outras coisas, qual a metodologia utilizada para estudar cada parâmetro, portanto, o fato de ter sido estipulado corretamente no protocolo não significa que a empresa executou tal qual descrito previamente. O reporte dos resultados contidos no relatório deixa claro que a avaliação foi realizada em dias diferentes, porém pela mesma analista, para ambas as concentrações. Além disso, nos dados brutos aparecem as mesmas rubricas, referentes à mesma analista, para os dois dias do parâmetro precisão.

Assim sendo, a empresa descumpriu o item 2.4.2 da RE nº899 de 2003, não demonstrando que seu método apresenta resultados próximos em medidas de amostragem múltipla:

**RE nº 899 de 2003:**

2.4. Precisão

(...)

2.4.2. Precisão intermediária (precisão inter-corridas): concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Para a determinação da precisão intermediária recomenda-se um mínimo de 2 dias diferentes com analistas diferentes.

Quanto à solicitação da recorrente para refazer o parâmetro precisão com os 02 (dois) dias de análise e com os 02 (dois) analistas citados e, todos os registros realizados corretamente, ressalta-se que não é cabível a correção de irregularidades em fase recursal e que a petição já deveria ter sido instruída corretamente na fase recursal, conforme disposto no art. 12 da RDC nº 266 de 2019:

**RDC nº 266 de 2019:**

Art. 12. Somente será admitida a juntada de provas documentais, em sede de recurso administrativo perante a Anvisa, nos seguintes casos:

I - quando as provas de que trata o caput deste artigo se referirem a fato ou a direito superveniente; ou

II - quando as provas de que trata o caput deste artigo se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidas aos autos.

Dessa forma, embora tenha sido concedida oportunidade para adequação mediante emissão de duas exigências técnicas, a ausência da comprovação da pureza dos picos cromatográficos nas condições de degradação, somada à falta de especificidade e comprovação de precisão do método em relação à quantificação do ativo, comprometeram a validação da metodologia analítica.

Nesse contexto, os estudos de estabilidade de longa duração do lote 10-414 e fotoestabilidade do lote 13-254 (concentração de 100 mg) e os estudos de estabilidade de longa duração do lote 10-376 e fotoestabilidade do lote 13-235 (concentração de 500 mg) foram reprovados, tendo em vista que foram realizados com método não indicativo de estabilidade, cuja capacidade de fornecer informações sobre a estabilidade do produto não foi demonstrada, não atendendo, portanto, o item 2.11 da RE nº 01 de 2005, vigente à época:

**RE nº 01 de 2005:**

2.11. Para fins de prazo de validade definitivo, somente será aprovado o relatório de estabilidade que apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das

especificações farmacopéicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e mantidas as demais características do produto.

### **B) Do Relatório de Controle de Qualidade do medicamento**

Apesar de a recorrente alegar que a metodologia utilizada para a liberação dos lotes do medicamento pelo Controle de Qualidade ter sido a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, e não a metodologia validada por HPLC da Farmacopéia Americana (USP), a reversão desse item por si só não modificaria a decisão do indeferimento.

### **C) Do método utilizado pela fabricante do medicamento para determinação de impurezas**

A recorrente alega que apenas no ofício de indeferimento foi apontada a não adequabilidade do método utilizado pela fabricante do medicamento na determinação das impurezas provenientes da rota de síntese do fármaco fabricado pela SHANDONG XINHUA PHARMACEUTICAL. Todavia, convém ressaltar que a reversão desse item por si só não modificaria a decisão do indeferimento.

### **D) Apresentação de Fabricante não Autorizado - Novacyl Limited (Tailândia)**

Em relação à informação presente no aditamento de expediente 0137968/14-2, datado de 21/02/2014, sobre o uso de um segundo fabricante do fármaco (NOVACYL LIMITED), a recorrente demonstrou desinteresse em utilizar esse fornecedor na fase recursal. Desse modo, não há necessidade de discussão adicional sobre esse ponto.

Por fim, conclui-se que a argumentação apresentada pela recorrente não se demonstrou hábil a refutar todas as irregularidades apontadas pela área técnica, não merecendo ser acolhido o recurso ora analisado.

## **5. VOTO**

Por todo o exposto, voto por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso expediente nº 4181324/21-4.

É o voto que submeto à apreciação desta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 01/03/2023, às 18:55, 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 **2271828** e o código CRC **108C9D23**.

