

**VOTO Nº 96/2023/SEI/DIRE4/ANVISA****ROP 6/2023****ITEM 3.4.1.1**

Diretor Relator: Rômison Rodrigues Mota

Recorrente: Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. (Vitapan Indústria Farmacêutica Ltda.)

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Processo: 25351.572951/2009-71

Expediente: 4864255/22-9

Área de origem: CRES1/GGREC

Analisa RECURSO ADMINISTRATIVO em face de Indeferimento de registro de medicamento genérico norfloxacino. Ausência de argumentos capazes de reverter a decisão recorrida. CONHECER e NEGAR PROVIMENTO.

1. RELATÓRIO

Trata-se de recurso interposto sob o expediente nº 4864255/22-9 pela empresa Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. em desfavor da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 27ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 21/9/2022, na qual foi decidido NEGAR PROVIMENTO ao recurso interposto sob o expediente nº 0841889/13-6, acompanhando a posição da relatoria, descrita no Voto nº 147/2022-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 28/9/2009, a empresa solicitou pedido de registro de medicamento genérico norfloxacino (400mg, comprimido revestido), o qual foi protocolado sob o expediente nº 745016/09-8. O processo foi objeto de auditoria realizada na empresa no período de 30/05 a 03/06/2011.

Em 13/6/2011, foi emitida a notificação de exigência nº 186996/11 (expediente nº 498120/11-1), sendo o respectivo cumprimento protocolado sob o nº 801003/11-0, de 12/9/2011, após a prorrogação de prazo solicitada por meio do ofício nº 619611110.

Em 23/9/2013, foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 184, a Resolução Específica (RE) nº 3.458, de 16/9/2013, por meio da qual a referida petição inicial foi indeferida, sendo enviado o ofício eletrônico nº 0425378137 comunicando os motivos de indeferimento, o qual foi acessado em 24/9/2013.

Em 3/10/2013, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de indeferimento por meio do expediente nº 0841889/13-6.

Em 10/10/2013, a área técnica emitiu o Despacho de Não Retratação nº 46/2013/CRMED/GTFAR/GGMED, mantendo a decisão de indeferimento da petição.

Em 21/9/2022, na 27ª SJO, mediante Voto nº 147/2022-CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, foi decidido negar provimento ao recurso, com a publicação no DOU nº 181, de 22/9/2022, Aresto nº 1.525, de 21/09/2022.

Em 23/9/2022, a Coordenação Processante (CPROC) enviou os motivos para o não provimento ao recurso, por meio do ofício eletrônico nº 4733924221, acessado pela empresa em 26/9/2022.

Em 25/10/2022, a recorrente interpôs recurso contra a decisão, expediente nº 4864255/22-9.

Em etapa de juízo de retratação, a GGREC manteve a sua decisão de negar provimento ao recurso, conforme o Despacho nº 56/2023.

2. **ADMISSIBILIDADE**

Considerando que a Recorrente tomou conhecimento da decisão em 26/09/2022, por meio do Ofício nº 4733924221, e que protocolou o presente recurso em 25/10/2022, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

Constatados os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266/2019, o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO e, assim, passo à análise das razões recursais.

3. **ANÁLISE**

Esclareço que o indeferimento do pedido de registro do medicamento norfloxacino, foi motivado pela ausência de controle da quantidade do cloreto de metileno no produto acabado e pelo controle de solventes residuais no fármaco, que não atendiam ao preconizado na legislação vigente à época.

Em relação ao primeiro item de indeferimento, concordo com a área técnica que o uso do solvente cloreto de metileno em formulações/processo produtivo necessita de controles específicos pelo fabricante para garantir a qualidade e a segurança do medicamento.

No entanto, como já relatado neste voto, além do processo em questão ter passado por auditoria na empresa realizada entre os dias 30/05 e 03/06/2011, a área técnica ainda exarou uma exigência em 10/06/2011 e, em nenhum desses momentos, o uso ou controle do cloreto de metileno foi questionado.

Desta forma, considerando que a empresa não teve a oportunidade de apresentar defesa quanto a este item durante a análise do processo de registro, caso este fosse o único motivo de indeferimento, por razoabilidade, o processo deveria retornar para análise.

Quanto ao segundo item de indeferimento, a recorrente argumenta que o fabricante se limitou a quantificar aqueles que determinou como principais contaminantes, e que os resultados para o residual de tolueno, dimetilsulfóxido e outros solventes envolvidos na fabricação, indicados como abaixo do limite de detecção, não foram considerados relevantes pelo fabricante e, assim, os resultados não foram mencionados em seu DMF.

Todavia, este racional não pode ser subsidiado apenas pela declaração do fabricante no sentido de que os solventes utilizados estariam abaixo dos limites de detecção e quantificação do método. O DMF submetido deveria conter os dados analíticos de lotes consecutivos do IFA para comprovar à Agência que tais solventes são de fato eliminados de forma consistente ao longo do processo e que, portanto, não precisariam ser incluídos na especificação do IFA e monitorados lote a lote.

Conforme a RDC nº 16, de 2007, vigente à época, no momento do protocolo do registro, a empresa deveria apresentar a quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco:

Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos.

(...)

12.2. Fármaco(s)

(...)

12.2.2. Rota de síntese, com descrição das moléculas intermediárias, seus nomes químicos e **solventes** utilizados;

(...)

12.2.4. Quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco; (grifo nosso)

Além disso, ao solicitar em exigência a atualização da versão da documentação do fármaco, a área técnica informou sobre a ausência de informações e o controle de solventes residuais:

Quanto ao DMF do fármaco, apresentar versão mais recente deste documento, pois, a versão que consta no processo data do ano de 2004. **Foram encontradas as seguintes não conformidades no DMF apresentado, que devem ser esclarecidas e/ou enviadas:** ausência de descrição dos nomes químicos das moléculas intermediárias da síntese; **ausência de informações e controle de solventes residuais;** divergência quanto ao compêndio adotado no controle de qualidade do fármaco (Farmacopéia Européia - laudo do lote 200402134 e USP - laudo do lote 200604146); informações incompletas sobre impurezas orgânicas; informação de que o fármaco não apresenta polimorfismo, sendo que em pesquisa literária ("Polymorphism: na overview" - Purohit R; Venugopalan P - Resonance, p. 882-893, 2009; "A new polymorph of norfloxacin", Barbas R; Prohens R; Puigjaner C., J Therm Analysis and Calorimetry, vol 89, p. 687-692, 2007) foram encontradas referências sobre a existência de polimorfos e que pode haver conversão de uma forma polimórfica em outra conforme as condições e solventes utilizados. (grifo nosso).

Portanto, desde o protocolo a empresa tem conhecimento da necessidade de apresentação da quantificação dos solventes utilizados na fabricação do fármaco. Obviamente, a depender da taxa de eliminação dos solventes orgânicos ao longo do processo, alguns deles não precisariam ser monitorados lote a lote, o que não significa a ausência total de dados analíticos para estes solventes residuais.

Em relação à afirmação de que o DMF se equipara a uma fórmula mestre de fabricação, não tendo o fabricante o interesse de informar 100% dos seus processos, preservando seu sigilo, a reserva de sua patente e domínio de mercado, esclareço que não é justificativa passível de aceitação já que o tópico de discussão de impurezas deve compor a seção aberta do DMF, para permitir que o fabricante do medicamento conheça o perfil de impurezas do fármaco e caso houvesse algo sigiloso, de acordo com o item 12.2.8 da RDC nº 16, de 2007, a empresa poderia encaminhar a documentação diretamente à Anvisa:

12.2.8. Fica facultado ao(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s) enviar, diretamente a ANVISA, a documentação explicitada nesse item, devidamente identificada com o número do processo a que se relaciona.

Assim, ainda que em relação ao item referente ao cloreto de metileno no produto acabado coubesse o retorno à área para análise, o motivo relativo ao controle de solventes residuais no fármaco é suficiente para a manutenção do indeferimento.

4. VOTO

Pelo exposto VOTO por **CONHECER** do recurso e a ele **NEGAR PROVIMENTO**.

É o entendimento que submeto à apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada.

Romison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 03/05/2023, às 22:11, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2359524** e o código CRC **69A357A6**.

Referência: Processo nº 25351.912371/2023-81

SEI nº 2359524