

## **VOTO Nº 170/2024/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº: 25351.323212/2023-16  
Expediente nº: 0215489/24-1  
Recorrente: Eurofarma Laboratórios S.A.  
CNPJ: 61.190.096/0001-92

PÓS-REGISTRO. MEDICAMENTO  
NOVO. PRODUTOS DE  
DEGRADAÇÃO. ENSAIO LIMITE.  
INADEQUADO. QUANTITATIVO.  
PARÂMETROS. PRECISÃO.  
EXATIDÃO. FALTANTES.

Não é possível a aprovação do pedido de Atualização de Especificações e Métodos Analíticos se o ensaio limite não é o apropriado para determinação de produtos de degradação, devendo, segundo a finalidade do método, ser enquadrado na Categoria II-Quantitativo e, portanto, a validação deveria abranger todos os parâmetros, incluindo a precisão e a exatidão. Tabela 2 do Anexo da Resolução RE nº 899/2003.

**CONHECER DO RECURSO E  
NEGAR-LHE PROVIMENTO.**

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

### **1. DO RELATÓRIO**

Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 0215489/24-1 pela empresa Eurofarma Laboratórios S.A. em face da decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 2ª Sessão de Julgamento Ordinária - SJO, realizada em 24/01/2024, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso interposto sob expediente nº 0951177/23-1 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita

no Voto nº 100/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 24/01/2017, foi protocolada a petição de Atualização de Especificações e Métodos Analíticos do produto DIGESAN (bromoprida), solução oral, 4 mg/mL, solicitando inclusão do teste de substâncias relacionadas (T-CL-0897-01) ao método utilizado nos estudos de estabilidade do medicamento.

Não consta exigência técnica atrelada ao expediente indeferido.

A petição “1331- MEDICAMENTO NOVO - Atualização de Especificações e Métodos Analíticos” foi indeferida e esta decisão publicada no DOU nº149 de 07/08/2023 por meio da Resolução RE nº 2.887, de 03/08/2023.

A empresa tomou conhecimento dos motivos de indeferimento por meio do Ofício nº 0768355233, enviado em 07/08/2023 e lido neste mesmo dia.

Em 06/09/2023, a empresa interpôs recurso administrativo contra a decisão, sob expediente nº 0951177/23-1.

A GGREC decidiu por negar provimento ao recurso sendo essa decisão publicada por meio do Aresto nº 1.618, de 24/01/2024, no DOU de 25/01/2024.

A empresa foi oficialmente informada do resultado da análise pelo ofício eletrônico nº 0097727246, o qual comunicou à empresa a decisão da GGREC.

Em 23/02/2024, sob o expediente nº 0215489/21-1, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de não provimento ao recurso administrativo interposto em 1ª instância. 0618778/24-5.

Em 22/05/2024, a GGREC decidiu pela não retratação, por meio do Despacho nº 0618778/24-5.

Em 23/05/2024, a Gerência -Geral de Recursos (GGREC) realizou o sorteio da relatoria do presente recurso, na qual fui contemplado.

Em 18/06/2024, a recorrente protocolou expediente nº 0827500/24-6, em face da decisão da Primeira Coordenação de Recursos Especializada (CRES1), que decidiu pela não retratação da decisão proferida no dia 22 de maio de 2024, por meio da 14ª Sessão de Julgamento Ordinária.

É o relatório.

## **2. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO**

O recurso administrativo pode ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, conforme dispõe o art. 8º da RDC nº 266/2019. No caso em questão, a Recorrente obteve ciência da

decisão da GGREC em 25/01/2024, e a empresa interpôs o recurso ora analisado em 23/02/2024.

Diante do exposto, verifica-se o atendimento das condições para prosseguimento do feito, sendo o recurso tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a Anvisa, o órgão competente, e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa.

Assim, com fundamento no art. 63 da Lei nº 9.784/1999, decido por CONHECER do recurso, tendo em vista que estão presentes os requisitos de admissibilidade.

### **3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE**

Em seu recurso, a recorrente alega, em suma que:

a) o Recurso Administrativo seja recebido em seu efeito suspensivo;

b) o indeferimento se refere a um método que foi validado conforme a RE Nº 899/2003, enquadrado na categoria II, sendo necessário apenas realização de ensaio limite;

c) o ensaio limite permite verificar se a quantidade do analito está acima ou abaixo de um nível previamente estabelecido;

d) como a RE Nº 899/2003 não está mais vigente, a empresa desenvolveu um método indicativo de estabilidade para a substância bromoprida no produto acabado Digesan 4 mg/mL gotas;

e) esses métodos logo serão substituídos pelo novo método indicativo de estabilidade desenvolvido.

Por fim, pugna que seja reconsiderado o indeferimento da petição, para que assim, a área técnica possa reavaliar os métodos e respectivas validações, conforme legislação vigente no época do protocolo.

### **4. DOS MOTIVOS DA DECISÃO DE 1ª INSTÂNCIA**

Segue abaixo transcrição da motivação de indeferimento:

“A empresa apresentou a descrição da inclusão de métodos analíticos e especificações requeridos. Não possuía metodologia para determinação de substâncias relacionadas, mas já havia desenvolvido um método (T-LC-0743-00), que já havia sido validado (Validação R/VA/PR/255/C1), porém não implementado. Nesta petição, encaminha tal método e sua validação, bem como o novo método (T-LC-0897), elaborado a partir do anterior, com um adendo à validação antiga. Tal adendo contém os parâmetros de seletividade e limite de detecção, devido a alterações realizadas no método.

Essas alterações consistiram em alteração no preparo da solução padrão de trabalho (concentração 5 vezes maior que a anterior), com redução de etapas; atualização dos tempos de retenção; alteração de limites para as impurezas e seu cálculo. A alteração promovida no método, porém, por si só exigiria nova validação, que contivesse todos os parâmetros determinados pela RE 899/2003. A ausência do parâmetro precisão, por exemplo, não permite que seja observado se a nova forma de preparo da amostra é aplicável e válida.

Em relação à avaliação de substâncias relacionadas por um método de ensaio limite, não foram encaminhados dados que comprovassem um fator de resposta que possibilitasse uma análise não quantitativa.”

## 5. DO JUÍZO QUANTO AO MÉRITO

Em relação ao efeito suspensivo, ressalto que os recursos administrativos nesta Agência são automaticamente recebidos com tal característica, por força do § 2º do artigo 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, *“Dos atos praticados pela Agência caberá recurso à Diretoria Colegiada, com efeito suspensivo, como última instância administrativa”*, e somente poderá ser afastado quando, em análise preliminar, forem considerados relevantes os fundamentos da decisão recorrida e a inexecução do ato recorrido puder resultar em risco sanitário, nos termos do Regimento Interno desta Casa.

Além disso, a Lei nº 6.437/1977, em seu art.32, dispõe que *“os recursos interpostos das decisões não definitivas somente terão efeito suspensivo relativamente ao pagamento da penalidade pecuniária, não impedindo a imediata exigibilidade do cumprimento da obrigação subsistente na forma do disposto no art. 18”*.

Destaco que, de acordo com o ofício de indeferimento, a mesma alteração pretendida na petição atual já havia sido protocolada por meio do expediente nº 0139851/15-2 (Atualização de Especificações e Métodos Analíticos), tendo sido indeferida e seu recurso (0314710/15-0) julgado, com decisão de CONHECER DO RECURSO E NEGAR PROVIMENTO publicada no DOU de 29/04/2021, por meio do Aresto nº 1.426, de 28/04/2021.

Conforme os dados do processo, na validação inicial (R/VA/PR/255/C1 - Rev.1), com código analítico T-LC-0743, foram avaliados no método de substâncias relacionadas, os parâmetros: seletividade, linearidade, limite de detecção, robustez e adequação do sistema. Por outro lado, no Adendo à validação, R/VA/PR/255/C1 - Rev.2, com código analítico T-LC-0897, que tinha por finalidade adequar o limite de especificação do método de substância relacionada individual de 0,2% para 1%, referente ao método analítico do T-LC-0743, foram avaliados os parâmetros: seletividade, linearidade e limite de detecção.

Importante ressaltar que, a fim de atender à nova especificação, foi necessária a alteração no preparo da solução padrão de trabalho. Enquanto na validação inicial, a concentração final da solução padrão de trabalho foi de 0,08 µg/mL, no Adendo à validação, a concentração passou para 0,4 µg/mL, ou seja, cinco vezes maior.

Considerando a finalidade da validação como sendo a Determinação de substâncias relacionadas e produtos de degradação, o teste poderia ser enquadrado na categoria II, conforme RE nº 899/2003.

Tabela 1. Classificação dos testes, segundo sua finalidade:

Categoria	Finalidade do teste
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas
II	Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo)
IV	Testes de identificação

1.11. Para cada categoria será exigido um conjunto de testes, relacionados na Tabela 2.

Tabela 2. Ensaio necessários para a validação do método analítico, segundo sua finalidade:

P a r â m e t r o	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade	Sim	Sim	Sim	*	Sim
Linearidade	Sim	Sim	Não	*	Não
Intervalo	Sim	Sim	*	*	Não
Precisão	Repetibilidade	Sim	Não	Sim	Não
	Intermediária	**	**	**	Não
Limite de detecção	Não	Não	Sim	*	Não
Limite de quantificação	Não	Sim	Não	*	Não
Exatidão	Sim	Sim	*	*	Não
Robustez	Sim	Sim	Sim	Não	Não

\* pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico.

\*\* se houver comprovação da reprodutibilidade não é necessária a comprovação da Precisão Intermediária.

Contudo, o ensaio limite para avaliação de produtos de degradação, além de apresentar limitação em termos de seletividade, especialmente quando se trata da separação de substâncias com estruturas semelhantes, se limita apenas a verificar a conformidade com limites estabelecidos, ou seja, detectar se a substância está presente acima ou abaixo de um

limite específico, não fornecendo uma quantificação exata. Comumente, o ensaio limite é utilizado para detecção de impurezas inorgânicas, sendo menos eficaz para distinguir substâncias relacionadas, que geralmente possuem estruturas químicas semelhantes.

Assim, considerando que o teste de determinação de substâncias relacionadas e produtos de degradação requerem uma análise quantitativa precisa dos componentes presentes na amostra, o ensaio limite não é o apropriado, de modo que, segundo a finalidade do método, a categoria adequada seria a Categoria II-Quantitativo. Dessa maneira, a validação R/VA/PR/255/C1 - Rev.1, bem como o seu Adendo R/VA/PR/255/C1 - Rev.2, foram considerados insatisfatórios, tendo em vista que a quantificação precisa das impurezas e produtos de degradação é essencial para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

Além disso, a fim de atender à nova especificação, foi realizado um aumento de cinco vezes na concentração final da solução padrão de trabalho, o que implica na necessidade de uma nova validação ou, pelo menos, em uma revalidação parcial, a fim de garantir que o método ainda produza resultados precisos, exatos e confiáveis nas novas condições.

Ainda, não foi enviado novo método indicativo de estabilidade, mencionado pela solicitante, como substitutivo ao método ora pleiteado.

No tocante à documentação protocolada sob expediente nº 0827500/24-6, em face da decisão da Primeira Coordenação de Recursos Especializada (CRES1), que decidiu pela não retratação da decisão proferida no dia 22 de maio de 2024, por meio da 14ª Sessão de Julgamento Ordinária, destaco que são irrecorríveis, na esfera administrativa, as decisões decorrentes de juízo de retratação. Acrescento que a referida documentação traz o mesmo conteúdo presente no recurso ora avaliado, protocolado sob expediente nº 0215489/24-1.

Diante do exposto, esclareço que as argumentações ora trazidas pela requerente em sua peça recursal, não obtiveram êxito em derrubar as razões que ensejaram o indeferimento da petição de registro.

## 6. VOTO

Ante o exposto, **VOTO POR CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO.**

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



**Fernandes Pereira, Diretor**, em 27/06/2024, às 15:26, 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 **3032929** e o código CRC **59E34E85**.

---

**Referência:** Processo nº  
25351.904068/2024-96

SEI nº 3032929