

Nº 171 - DOU – 08/09/22 - Seção 1 – p.67

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 749, DE 5 DE SETEMBRO DE 2022

Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência /biodisponibilidade relativa.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 31 de agosto e 1º de setembro de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre os critérios para a isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos medicamentos genéricos, similares, novos e inovadores.

Art. 3º No caso dos medicamentos novos e inovadores, a isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência é aplicável nos seguintes casos:

I - bioisenção para as demais concentrações em relação à concentração para a qual a bioequivalência in vivo foi demonstrada, nos casos em que as demais concentrações propostas estejam dentro da faixa terapêutica aprovada, entendida como o intervalo de dose para o qual tenham sido apresentados dados de segurança e eficácia e estes tenham sido avaliados e aprovados junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro;

II - bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica e em razão da forma farmacêutica, via de administração ou local de ação, nos casos de mudanças pós-registro, exceto mudanças relacionadas à posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração, nova indicação terapêutica e inclusão de nova concentração para medicamentos novos, descritas na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 4º A bioisenção de casos não descritos no art. 3º desta Resolução poderá ser aceita mediante consulta prévia e apresentação de justificativa técnica à unidade organizacional responsável por sua análise.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 5º A empresa interessada na isenção do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverá apresentar um relatório específico na petição de registro ou de pós-registro, contendo o racional técnico para a bioisenção com base nos requisitos previstos nesta Resolução.

Seção I

Da bioisenção em razão da forma farmacêutica, via de administração ou local de ação

Art. 6º Para a isenção em razão da forma farmacêutica, via de administração ou local de ação, a formulação teste deve idealmente mimetizar a formulação do medicamento comparador correspondente.

Art. 7º Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência poderão ser dispensados para:

I - soluções aquosas de uso oral, pós ou outras formas farmacêuticas que resultem em soluções aquosas orais antes da administração, que:

a) contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento comparador (equivalentes farmacêuticos); e

b) apresentem formulação qualitativamente idêntica em relação a todos os excipientes e quantitativamente similar em relação aos excipientes do medicamento comparador que possuem impacto em aspectos da absorção do fármaco, como solubilidade, motilidade gastrointestinal, tempo de trânsito e permeabilidade intestinal, incluindo mecanismos de transporte;

II - soluções aquosas e oleosas de uso parenteral ou outras formas farmacêuticas que resultem em soluções antes da administração, que sejam equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador e apresentem formulação qualitativamente idêntica e quantitativamente similar em relação a todos excipientes presentes no medicamento comparador;

III - medicamentos inalatórios orais administrados via nebulizadores, bem como sprays e aerossóis nasais, sob a forma de soluções, para ação local, que sejam equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador e apresentem formulação qualitativamente idêntica e quantitativamente similar em relação a todos excipientes presentes no medicamento comparador;

IV - soluções aquosas oftálmicas, que sejam equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador e apresentem formulação qualitativamente idêntica e quantitativamente similar em relação a todos excipientes presentes no medicamento comparador;

V - soluções aquosas otológicas que sejam equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador e apresentem formulação qualitativamente idêntica e quantitativamente similar em relação a todos excipientes presentes no medicamento comparador;

VI - medicamentos de uso oral que sejam equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador e contenham fármacos destinados à ação local no trato gastrointestinal, descritos em ato normativo específico; ou

VII - formas farmacêuticas de aplicação tópica, não destinados a efeitos sistêmicos, que sejam equivalentes farmacêuticos ao medicamento comparador e que tenham os mesmos excipientes nas mesmas quantidades e mesmo comportamento físico-químico e microestrutural.

§ 1º O disposto no inciso II não se aplica a formulações parenterais contendo o agente complexante ciclodextrina e seus derivados.

§ 2º Para as formulações a que se refere o § 1º, as provas para equivalência terapêutica deverão ser discutidas previamente com a unidade organizacional responsável pela análise da bioequivalência.

§ 3º O disposto no inciso VII não se aplica a:

I - formulações semissólidas contendo corticoides, suspensões otológicas e oftálmicas; e

II - medicamentos aerossóis inalatórios orais, inalatórios orais administrados via dispositivos não pressurizados de dose medida, suspensões administradas como sprays e aerossóis nasais, suspensões administradas como inalatórios via nebulizadores e pós para inalação.

§ 4º Para as formulações descritas no inciso II do § 3º deste artigo, a equivalência terapêutica deverá ser demonstrada por meio de estudo de equivalência farmacêutica e estudos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, conforme o caso, atendendo ao disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 278, de 16 de abril de 2019, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 8º Na hipótese de dispensa de que trata o inciso I do art. 7º desta Resolução:

I - diferenças qualitativas em excipientes com função corante, aromatizante, flavorizante, antioxidante, acidificante, alcalinizante e conservante poderão ser aceitas, mediante apresentação de justificativa técnica; e

II - a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente que possa afetar a absorção do fármaco, a discussão sobre o mecanismo pelo qual o excipiente pode afetar a absorção e as propriedades de absorção do fármaco (taxa, extensão e mecanismo de absorção).

Parágrafo único. Exemplos de excipientes que afetam a absorção incluem açúcares alcoólicos (por exemplo, manitol e sorbitol), surfactantes (por exemplo, polissorbato e laurilsulfato de sódio), polietilenoglicol e álcool etílico.

Art. 9º Na hipótese de dispensa de que trata o inciso II do art. 7º desta Resolução:

I - diferenças qualitativas em excipientes com função acidificante, alcalinizante, conservante, tamponante e antioxidante poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica; e

II - no caso de soluções para uso subcutâneo ou intramuscular, as diferenças previstas no inciso anterior não poderão impactar na viscosidade do produto.

Art. 10. Na hipótese de dispensa de que trata o inciso III do art. 7º desta Resolução:

I - diferenças quantitativas em excipientes acima do critério definido no inciso III do art. 7º desta Resolução poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica; e

II - no que diz respeito aos dispositivos dos medicamentos em sprays e aerossóis nasais, os desenhos dos componentes válvulas, bombas e atuadores devem ser o mais próximo possível em todas as dimensões críticas daqueles do medicamento comparador.

Art. 11. Na hipótese de dispensa de que trata o inciso IV do art. 7º desta Resolução:

I - diferenças qualitativas em excipientes com função conservante, tamponante, agente de tonicidade e espessante poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica; e

II - as diferenças previstas no inciso anterior não poderão impactar na viscosidade do produto.

Art. 12. Na hipótese de dispensa de que trata o inciso V do art. 7º desta Resolução, diferenças qualitativas em excipientes presentes no medicamento comparador poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica.

Art. 13. Na hipótese de dispensa de que trata o inciso VI do art. 7º desta Resolução, diferenças qualitativas em excipientes presentes no medicamento comparador poderão ser aceitas, desde que não haja impacto na segurança e eficácia e mediante apresentação de justificativa técnica.

Art. 14. Na hipótese de dispensa de que trata o inciso VII do art. 7º desta Resolução, a bioisenção para os medicamentos semissólidos de aplicação tópica:

I - poderá ser aceita no caso de pequenas diferenças em excipientes não considerados críticos para a permeação cutânea, mediante apresentação prévia dos dados de desempenho in vitro e de referências sobre permeabilidade do produto; e

II - dependerá também da comprovação da semelhança entre as formulações através de teste de desempenho in vitro comparativo.

Art. 15. Na hipótese dos incisos II, III, IV, V, VI e VII do art. 7º desta Resolução, a requerente deverá apresentar justificativa acerca da quantidade utilizada de cada excipiente na formulação.

Art. 16. Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência poderão ser dispensados para soluções micelares destinadas ao uso intravenoso cujo método e taxa de administração sejam as mesmas do medicamento comparador e que atendam aos seguintes critérios:

I - rápida dissociação da micela após diluição no plasma;

II - o principal objetivo do sistema micelar é solubilizar o fármaco, não sendo projetado para controlar a liberação do fármaco;

III - os excipientes contidos na formulação não afetam a disposição in vivo do fármaco;

IV - a composição da formulação (solução micelar), imediatamente antes da administração, deve ser qualitativamente idêntica e quantitativamente similar à do medicamento comparador;

V - o estudo de equivalência farmacêutica comprova a similaridade quanto às características físico-químicas em comparação com o medicamento comparador, incluindo a concentração micelar crítica (CMC), capacidade de solubilização da formulação, fármaco livre e ligado, distribuição do tamanho da micela, pH, osmolaridade e viscosidade; e

VI - a estabilidade física do sistema micelar em todos os diluentes, deve ser pelo menos equivalente ao medicamento comparador.

§ 1º Mediante justificativa técnica, poderão ser aceitas diferenças qualitativas em excipientes com funções não críticas em relação à influência na estabilidade do sistema micelar e na disposição in vivo do fármaco, como agente acidificante, alcalinizante ou cossolvente.

§ 2º Na hipótese do § 1º deste artigo, também devem ser discutidas as implicações de segurança das diferenças na composição.

Art. 17. Para fins desta Resolução, o medicamento teste será considerado quantitativamente similar ao medicamento comparador quando a quantidade individual de um excipiente apresentar variação máxima de $\pm 10\%$ (dez por cento).

Parágrafo único. Se a variação a que se refere o caput deste artigo ocorrer em mais de um excipiente, o somatório das diferenças não deve ser superior a 10% (dez por cento).

Art. 18. A bioisenção de outras formas farmacêuticas não descritas nessa seção poderá ser aceita mediante consulta prévia e apresentação de justificativa técnica à unidade organizacional responsável pela análise da bioisenção.

Seção II

Da bioisenção para as demais concentrações

Art. 19. Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para as demais concentrações de medicamentos genéricos, similares, inovadores ou novos poderão ser dispensados para:

I - medicamentos de liberação imediata, de mesma forma farmacêutica e formulações proporcionais; e

II - medicamentos de liberação modificada, de mesma forma farmacêutica, mesmo mecanismo de liberação, formulações proporcionais e produzidos no mesmo endereço.

Parágrafo único. O disposto no inciso II do caput deste artigo não se aplica a medicamentos estéreis de liberação modificada.

Art. 20. Além do disposto no artigo anterior desta Resolução, a bioisenção das demais concentrações dependerá da comprovação de:

I - linearidade da farmacocinética;

II - proporcionalidade entre as formulações; e

III - semelhança entre as diferentes concentrações através de teste de desempenho in vitro comparativo.

Parágrafo único. O disposto neste artigo não se aplica a adesivos transdérmicos.

Art. 21. O(s) estudo(s) de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência poderá(ão) ser realizado(s) com a forma farmacêutica de maior e/ou menor concentração, dependendo da linearidade farmacocinética ou do risco à segurança do voluntário participante do estudo.

§ 1º No caso de farmacocinética linear, o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverá ser realizado com a forma farmacêutica de maior concentração, devendo ser tecnicamente justificados os casos em que não for possível utilizar a maior concentração no estudo.

§ 2º No caso de farmacocinética não linear, o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverá ser realizado com a forma farmacêutica de maior concentração, quando o aumento na dose resultar em um aumento desproporcionalmente maior nos parâmetros farmacocinéticos área sob a curva (ASC) ou concentração plasmática máxima (Cmax), indicando saturação da biotransformação do fármaco.

§ 3º O estudo in vivo deverá ser realizado com a forma farmacêutica de menor concentração quando o aumento na dose resultar em um aumento desproporcionalmente menor nos parâmetros farmacocinéticos ASC ou Cmax, ocasionado por saturação do processo de absorção e não por limitação da solubilidade do fármaco.

§ 4º Na hipótese de limitação da solubilidade do fármaco, o requerente deverá conduzir estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência tanto com a maior quanto com a menor concentração.

Art. 22. As formulações serão consideradas proporcionais quando atenderem a pelo menos um dos seguintes critérios:

I - todos componentes da formulação estiverem exatamente na mesma proporção em todas as diferentes concentrações;

II - a razão entre os excipientes e o peso total da formulação estiver dentro dos limites para alteração moderada de excipientes estabelecidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73 de 7 de abril de 2016, ou outra que vier a substituí-la; ou

III - para fármacos de alta potência (em que a quantidade do fármaco na forma farmacêutica é inferior a 5% (cinco por cento) do peso do núcleo do comprimido ou do peso do conteúdo da cápsula), o peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro de mais ou menos 10% (dez por cento) do peso total da formulação usada no estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e a alteração entre as concentrações somente pode ser obtida pela alteração da quantidade do fármaco e do diluente.

§ 1º São admitidas diferenças qualitativas apenas em componentes do revestimento de medicamentos de liberação imediata, componentes do invólucro da cápsula, corantes e aromatizantes.

§ 2º Nos casos de associações medicamentosas, as condições relativas à proporcionalidade devem ser cumpridas para todas as substâncias ativas.

§ 3º Nos casos previstos no § 2º deste artigo, ao considerar a quantidade de cada substância ativa em uma combinação fixa, a(s) outra(s) substância(s) ativa(s) pode(m) ser considerada(s) como excipiente(s).

§ 4º As exceções aos critérios de proporcionalidade apresentados neste artigo deverão ser tecnicamente justificadas e serão avaliadas, quanto à pertinência, pela unidade responsável pela análise da bioisenção.

Art. 23. Para as formas farmacêuticas em que o estudo de dissolução é aplicável, a empresa deverá conduzir o estudo de perfil de dissolução em todas as concentrações.

§ 1º As diferentes concentrações a serem submetidas ao estudo de dissolução deverão ser analisadas segundo o método aprovado no registro do produto e, adicionalmente, com meios de dissolução pH 1,2, pH 4,5 e pH 6,8.

§ 2º A requerente poderá justificar a não realização de perfil em uma das condições solicitadas no § 1º deste artigo considerando a via de administração, o local de absorção do fármaco ou a estabilidade da molécula.

§ 3º Se os resultados indicarem que as características de dissolução do medicamento não são dependentes do pH ou da concentração, os perfis de dissolução em um meio podem ser suficientes para bioisenção, desde que devidamente justificado.

§ 4º Em valores de pH em que a condição sink não pode ser alcançada para todas as concentrações, a dissolução in vitro pode diferir entre as diferentes concentrações.

§ 5º Nos casos previstos no § 4º deste artigo, a empresa poderá demonstrar a similaridade dos perfis com a mesma concentração utilizando a abordagem de múltiplas unidades (dois comprimidos de 5 mg versus um comprimido de 10 mg) para comprovar que esse achado está relacionado ao fármaco e não à formulação.

§ 6º Deverá ser demonstrada a semelhança entre os perfis de dissolução entre as diferentes concentrações e a concentração utilizada como biolote, sob todas as condições testadas.

§ 7º O estudo de perfil de dissolução comparativo deverá atender ao disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, ou outra que vier a substituí-la, e a guias específicos.

Art. 24. Para formas farmacêuticas em que estudo de dissolução não é aplicável, a semelhança entre as diferentes concentrações deverá ser comprovada através de teste de desempenho in vitro comparativo conforme guia ou legislação específica para a forma farmacêutica em questão.

Art. 25. Para adesivos transdérmicos que apresentem diferentes concentrações, o estudo farmacocinético poderá ser feito com a maior concentração, sendo as demais bioisentas, desde que:

I - a composição qualitativa dos adesivos seja a mesma entre as diferentes concentrações;

II - as concentrações sejam proporcionais em relação à área superficial efetiva do adesivo, podendo a menor concentração ser considerada como uma área parcial da maior concentração; e

III - as formulações apresentem perfis de liberação/dissolução semelhantes.

Parágrafo único. A utilização de uma concentração menor pode ser justificada considerando a segurança dos participantes de pesquisa.

Seção III

Da bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

Art. 26. A bioisenção pautada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) é uma abordagem científica baseada nas características de solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal do fármaco.

Art. 27. De acordo com o SCB, os fármacos podem ser categorizados nas seguintes classes:

I - Classe I: alta solubilidade, alta permeabilidade;

II - Classe II: baixa solubilidade, alta permeabilidade;

III - Classe III: alta solubilidade, baixa permeabilidade; ou

IV - Classe IV: baixa solubilidade, baixa permeabilidade.

Subseção I

Elegibilidade de fármacos e medicamentos para bioisenção pelo SCB

Art. 28. A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica é aplicável a fármacos que apresentam alta solubilidade com alta permeabilidade (Classe I) ou baixa permeabilidade (Classe III).

§ 1º A bioisenção é aplicável quando o fármaco nos medicamentos teste e comparador são idênticos.

§ 2º A bioisenção não é aplicável quando o medicamento teste contém éster, éter, isômero, mistura de isômeros, complexo ou derivado do fármaco diferente do contido no medicamento comparador, uma vez que estas diferenças podem levar a diferentes biodisponibilidades não dedutíveis por meio dos experimentos usados no contexto da bioisenção pelo SCB.

§ 3º Pró-fármacos podem ser considerados para bioisenção pelo SCB quando são absorvidos como pró-fármacos.

Art. 29. A bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica é aplicável a medicamentos de liberação imediata administrados como formas orais sólidas ou suspensões orais de efeito sistêmico, na mesma forma farmacêutica e concentração do medicamento comparador e cujo fármaco satisfaça os critérios de solubilidade e permeabilidade (Classes I e III do SCB).

§ 1º Estão excluídos para consideração à bioisenção baseada no SCB:

I - medicamentos contendo fármacos de baixo índice terapêutico;

II - medicamentos com absorção na cavidade oral; ou

III - medicamentos de liberação modificada.

§ 2º A bioisenção baseada no SCB somente é aplicável quando o medicamento é administrado com água.

§ 3º Se também for permitida a administração do medicamento sem ingestão de água, como os medicamentos orodispersíveis, um estudo de bioequivalência no qual o medicamento é administrado sem ingestão de água deve ser conduzido.

§ 4º No caso de medicamentos formulados como combinações em dose fixa ou kits terapêuticos de uso concomitante, a bioisenção pautada no sistema de classificação biofarmacêutica somente será aplicável quando todos os fármacos da associação atenderem aos critérios definidos nesta Seção.

Art. 30. Um medicamento será candidato para bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica quando, além do(s) fármaco(s) atender(em) aos critérios de solubilidade e permeabilidade descritos nas subseções II e III desta Seção, satisfizer também os critérios de dissolução in vitro e de excipientes, definidos nas subseções IV e V desta Seção.

Subseção II

Solubilidade

Art. 31. Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oralmente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 ml de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Art. 32. Nos casos em que a maior dose administrada oralmente não atende aos critérios descritos no art. 31 desta Resolução, mas a maior concentração registrada do medicamento comparador é solúvel nas condições acima descritas, dados adicionais devem ser submetidos para justificar a abordagem de bioisenção pelo SCB.

Art. 33. A comprovação de alta solubilidade de que trata esta Subseção deverá ser demonstrada experimentalmente pela requerente.

Art. 34. Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH (1,2; 4,5 e 6,8), utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação (CV%) ser menor que 5% (cinco por cento).

Art. 35. Caso o número de amostras utilizado seja maior do que três ($n > 3$), todas as replicatas deverão ser consideradas no cálculo do desvio médio e, adicionalmente, a solubilidade no pH de menor solubilidade do fármaco deve ser avaliada caso esteja contida na faixa de pH especificada.

Parágrafo único. Os experimentos a que se refere o caput deste artigo devem demonstrar que a solubilidade é mantida por um período compatível com o tempo de duração esperado de absorção do fármaco in vivo.

Art. 36. Deverá ser utilizado método para estudos de solubilidade em equilíbrio, usando a técnica de shake-flask ou um método alternativo, se justificado.

Art. 37. Quando do uso da técnica de shake-flask:

I - pequenos volumes de meio de solução podem ser utilizados se o aparato experimental disponível o permitir;

II - o pH de cada solução experimental deverá ser registrado no início, após a adição do fármaco, e no final do estudo de solubilidade em equilíbrio, para garantir que a medição de solubilidade foi conduzida no pH especificado;

III - o pH pode ser ajustado, se necessário; e

IV - o experimento deve ser conduzido por período adequado para o atingimento do equilíbrio.

Art. 38. Para insumos farmacêuticos ativos reconhecidamente de alta solubilidade (classes I e III do SCB), pode haver necessidade de grande quantidade de insumo farmacêutico ativo (IFA) para observar a formação de sólido não dissolvido.

Parágrafo único. Nos casos previstos no caput deste artigo, para evitar o uso de grande quantidade do IFA, é aceitável a demonstração de que a dose máxima do IFA por administração descrita em bula se dissolve em até 250 mL das três soluções tampão na faixa de pH fisiológico estabelecida.

Art. 39. A menor solubilidade medida na faixa de pH 1,2-6,8 será usada para classificar o fármaco.

Art. 40. A solubilidade deverá ser avaliada por método adequado às propriedades do fármaco e deverão ser utilizadas soluções tampão descritas preferencialmente na Farmacopeia Brasileira ou em outros compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 511, de 27 de maio de 2021, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 41. Deverá ser avaliada a estabilidade do fármaco em todas as condições experimentais, observando-se a duração total do estudo, em, no mínimo, três replicatas.

Art. 42. Nos casos em que o fármaco não é estável com mais de 10% (dez por cento) de degradação do valor de solubilidade obtido, a solubilidade não pode ser adequadamente determinada e o fármaco não pode ser classificado.

Art. 43. O método de quantificação deverá ser capaz de diferenciar o fármaco de eventuais produtos de degradação.

Art. 44. Para a quantificação do fármaco, devem ser utilizados métodos indicativos de estabilidade e validados conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 45. Adicionalmente aos resultados experimentais, dados de literatura podem ser fornecidos para substanciar e dar suporte às determinações de solubilidade, desde que contenham todos os detalhes necessários para julgamento da qualidade dos resultados.

Subseção III

Permeabilidade

Art. 46. A avaliação de permeabilidade deve ser preferencialmente baseada na extensão de absorção derivada de estudos farmacocinéticos em humanos, como biodisponibilidade absoluta ou balanço de massas.

Art. 47. Pode-se concluir pela alta permeabilidade, nos termos do art. 46 desta Resolução, quando ocorrer ao menos uma das situações abaixo:

I - biodisponibilidade absoluta maior ou igual a 85% (oitenta e cinco por cento); ou

II - recuperação igual ou maior do que 85% (oitenta e cinco por cento) da dose administrada na forma inalterada na urina ou como a soma das formas inalterada, metabólitos de fase I (oxidados) e metabólitos de fase II (conjugados) na urina.

§ 1º Para metabólitos em fezes, apenas metabólitos oxidados e conjugados podem ser considerados.

§ 2º Metabólitos produzidos por redução e hidrólise não devem ser incluídos, a menos que demonstrado que não foram produzidos antes da absorção, como, por exemplo, por ação microbiana no trato gastrointestinal.

§ 3º Fármacos inalterados nas fezes não podem ser considerados para a determinação de extensão da absorção, a menos que seja demonstrado que a quantidade de fármaco inalterado a ser contabilizada para a absorção do fármaco é originária de excreção biliar, de secreção intestinal ou de metabólitos instáveis, como é o caso dos metabólitos que foram convertidos novamente no composto parental pela ação de microrganismos.

Art. 48. Dados de estudos farmacocinéticos in vivo em humanos obtidos de literatura científica indexada podem ser aceitos, desde que contenham todos os detalhes necessários para julgamento da qualidade dos resultados.

Art. 49. A permeabilidade também pode ser avaliada por métodos in vitro padronizados e validados usando células Caco-2, conforme descrito na Instrução Normativa -IN nº 182, de 5 de setembro de 2022, ou outra que vier a substituí-la.

§ 1º Os resultados de ensaios de permeabilidade com células Caco-2 devem ser discutidos no contexto de dados farmacocinéticos em humanos disponíveis.

§ 2º Se alta permeabilidade for inferida pelo ensaio in vitro com sistema de células, deve ser demonstrada que a permeabilidade é independente de transporte ativo.

Art. 50. Se a alta permeabilidade não for demonstrada, o fármaco é considerado como de baixa permeabilidade para fins de classificação pelo SCB.

Art. 51. Dados adicionais de estabilidade do fármaco no trato gastrointestinal podem ser necessários devendo ser observadas as seguintes condições:

I - se balanço de massas for utilizado para demonstrar alta permeabilidade, a estabilidade do fármaco no trato gastrointestinal deve ser demonstrada, a menos que uma dose igual ou maior do que 85% (oitenta e cinco por cento) seja recuperada inalterada na urina;

II - quando a demonstração de alta permeabilidade é suportada por ensaios com células Caco-2, a avaliação de estabilidade no trato gastrointestinal é requerida;

III - a estabilidade no trato gastrointestinal pode ser documentada usando fluidos intestinais e gástricos compendiais ou simulados, mas outros métodos relevantes podem ser usados quando devidamente justificados;

IV - a solução contendo o fármaco deve ser incubada a 37 °C por um período representativo do contato do fármaco com os respectivos fluidos corporais, como uma hora no fluido gástrico e três horas no fluido intestinal;

V - a concentração do fármaco deve ser determinada por método validado; e

VI - uma degradação significativa do fármaco, acima de 10% (dez por cento), impede a classificação de alta permeabilidade pelo SCB.

Subseção IV

Dissolução in vitro

Art. 52. O estudo de perfil de dissolução comparativo com fins de bioisenção baseada no SCB deverá ser conduzido com um lote representativo do processo de fabricação proposto para o medicamento teste comparado ao medicamento comparador.

Parágrafo único. O medicamento teste deve ser originário de um lote de no mínimo 1/10 (um décimo) da escala de produção ou de 100.000 (cem mil) unidades, o que for maior, a menos que justificado.

Art. 53. Os estudos de perfil de dissolução devem atender aos requisitos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, ou outra que vier a substituí-la, com exceção dos métodos de dissolução que devem seguir as condições previstas nesta Resolução.

Parágrafo único. O estudo de perfil de dissolução comparativo deverá ser realizado com os mesmos lotes de medicamentos teste e comparador utilizados para avaliação de equivalência farmacêutica.

Art. 54. No estudo de perfil de dissolução, as seguintes condições experimentais devem ser atendidas:

I - aparatos e velocidade de agitação: pá a 50 rpm ou cesto a 100 rpm;

II - meios de dissolução: pH 1,2, pH 4,5 e pH 6,8, podendo ser requerida investigação adicional no pH de menor solubilidade, caso seja diferente dos ora descritos;

III - temperatura: $37 \pm 1^\circ\text{C}$;

IV - o preparo e os meios de dissolução devem seguir o descrito preferencialmente na Farmacopeia Brasileira ou, na sua ausência, em outros compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 511, de 27 de maio de 2021, ou outra que vier a substituí-la;

V - registro do pH no início e no final do experimento; e

VI - volume do meio de 900 mL ou menor, sendo recomendado usar o volume selecionado para o teste de controle de qualidade.

§ 1º É vedado o uso de tensoativos e de solventes orgânicos no meio de dissolução.

§ 2º O uso de enzimas poderá ser aceito somente no caso de cápsulas de gelatina e de comprimidos com revestimento de gelatina quando for demonstrada ligação cruzada (cross-linking), se apropriadamente justificado.

§ 3º As amostras devem ser filtradas durante a coleta, exceto quando métodos de detecção in situ sejam empregados.

§ 4º Quando for observada alta variabilidade ou formação de cone (coning) com o uso de aparato pá a 50 rpm, tanto para o medicamento comparador quanto para o medicamento teste, o uso de aparato cesta a 100 rpm é recomendado.

§ 5º Adicionalmente ao disposto no § 4º deste artigo, métodos alternativos, como o uso de âncoras (sinkers) ou outra abordagem apropriada, podem ser considerados para superar problemas como formação de cone e poderão ser aceitas, mediante apresentação de justificativa técnica que será avaliada pela unidade organizacional responsável pela análise da bioisenção.

Art. 55. Os métodos utilizados para quantificação do fármaco devem ser apropriados e validados conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 56. Para os medicamentos contendo fármacos Classe I, os medicamentos teste e comparador devem ambos apresentar dissolução muito rápida (mínimo de 85% de dissolução em até 15 minutos) ou dissolução rápida (mínimo de 85% de dissolução em até 30 minutos).

Parágrafo único. Deve ser demonstrada semelhança entre os perfis de dissolução dos medicamentos teste e comparador sob todas as condições testadas.

Art. 57. Nos casos em que um medicamento apresenta dissolução rápida e o outro dissolução muito rápida para fármacos Classe I, a similaridade dos perfis deve ser demonstrada conforme as diretrizes definidas na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 58. Para os medicamentos contendo fármacos Classe III, os medicamentos teste e comparador devem ambos apresentar dissolução muito rápida (mínimo de 85% de dissolução em até 15 minutos) sob as condições definidas nesta subseção.

Art. 59. Para medicamentos contendo associações em dose fixa (ADF), os perfis de dissolução devem atender aos critérios de aprovação para todos os fármacos presentes na associação.

§ 1º Medicamentos com ADF contendo apenas fármacos Classe I devem atender os critérios de dissolução para fármacos Classe I do SCB.

§ 2º Medicamentos com ADF contendo apenas fármacos Classe III devem atender os critérios de dissolução definidos para fármacos Classe III do SCB.

§ 3º Para medicamentos com ADF contendo fármacos Classe I e Classe III, devem ser aplicados os critérios de dissolução correspondentes à Classe do SCB de cada fármaco da associação.

Art. 60. Para medicamentos com mais de uma concentração, a abordagem de bioisenção pautada no SCB deve ser aplicada para cada concentração, ou seja, deve ser demonstrada similaridade dos perfis de dissolução do medicamento teste e medicamento comparador para cada concentração, de acordo com os critérios definidos nesta Seção.

Subseção V

Excipientes

Art. 61. A formulação teste deve idealmente mimetizar a formulação do medicamento comparador.

Art. 62. A requerente deverá apresentar informações acerca da função de cada excipiente, bem como justificativa da quantidade utilizada.

Art. 63. Nos casos em que há diferença entre excipientes, deve ser avaliado o seu potencial de afetar a absorção in vivo, considerando as propriedades do fármaco e os efeitos dos excipientes.

Parágrafo único. Deve-se justificar por que as diferenças propostas não afetam o perfil de absorção do fármaco em questão, usando abordagens mecânicas e baseadas na avaliação de riscos, considerando:

I - a quantidade de excipiente usada;

II - o mecanismo pelo qual o excipiente pode afetar a absorção; e

III - as propriedades de absorção do fármaco (taxa, extensão e mecanismo de absorção).

Art. 64. Os possíveis efeitos dos excipientes em aspectos da absorção in vivo como solubilidade, motilidade gastrointestinal, tempo de trânsito e permeabilidade intestinal, incluindo mecanismos de transporte devem ser considerados.

Parágrafo único. Excipientes que afetam aspectos da absorção in vivo incluem, mas não se limitam a açúcares alcoólicos, como manitol e sorbitol, e surfactantes, como laurilsulfato de sódio.

Art. 65. No caso de medicamentos orais de liberação imediata contendo o fármaco isoniazida, deve-se evitar eventual interação fármaco-excipiente, com o consequente impacto sobre a biodisponibilidade, não devendo ser utilizados sacarídeos, como, lactose e sacarose, como excipientes.

Art. 66. Para fármacos Classe I, diferenças qualitativas e quantitativas são permitidas, exceto para excipientes que podem afetar a taxa ou extensão de absorção dos fármacos, que devem ser qualitativamente os mesmos e quantitativamente similares, com diferença de no máximo 10% em relação ao medicamento comparador.

Parágrafo único. Adicionalmente ao disposto no caput deste artigo, a diferença cumulativa para excipientes que afetam a absorção deve ser de até 10% (dez por cento).

Art. 67. Para fármacos Classe III, todos os excipientes devem ser qualitativamente os mesmos e quantitativamente similares ao medicamento comparador.

§ 1º O disposto no caput não se aplica aos componentes do invólucro de cápsulas e de revestimento.

§ 2º Diferenças em corantes, flavorizantes e conservantes podem ser permitidas quando representarem uma quantidade muito pequena na formulação.

§ 3º Excipientes que podem afetar a absorção devem ser qualitativamente os mesmos e quantitativamente similares, com diferença de, no máximo, 10% (dez por cento) em relação ao medicamento comparador e, adicionalmente, a diferença cumulativa para estes excipientes deve ser de até 10% (dez por cento).

§ 4º Além do previsto no § 3º deste artigo, as diferenças quantitativas dos demais excipientes não poderão exceder os critérios previstos no Anexo desta Resolução.

Art. 68. A bioisenção pautada no SCB é aplicável para medicamentos contendo ADF de mesma forma farmacêutica e concentração.

§ 1º Para medicamentos com ADF contendo apenas fármacos Classe I, deve-se atender os critérios relativos a excipientes definidos para os fármacos Classe I.

§ 2º Para medicamentos com ADF contendo apenas fármacos Classe III ou fármacos Classe I e Classe III, deve-se atender os critérios relativos a excipientes definidos para os fármacos Classe III.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS E FINAIS

Art. 69. Será aceita a bioisenção nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 37, de 3 de agosto 2011, para petições de registro e mudanças pós-registro protocoladas até 12 (doze) meses a partir da vigência desta Resolução, nos seguintes casos:

I - medicamentos contendo fármacos listados na Instrução Normativa nº 10, de 29 de setembro de 2016;

II - formas farmacêuticas candidatas a bioisenção que constem no Capítulo II, Seção I, desta Resolução;

e

III - bioisenção das diferentes concentrações, conforme previsto no Capítulo II, Seção II, desta Resolução.

Art. 70. O atendimento aos critérios técnicos dispostos nesta Resolução poderá ser dispensado desde que superados por abordagens alternativas ou se considerados inaplicáveis ao produto objeto da regularização, mediante fundamentada justificativa técnica.

Art. 71. O relatório específico de bioisenção será indeferido quando do não atendimento aos critérios dispostos nesta Resolução ou da rejeição de justificativa técnica nos termos do art. 70 desta Resolução.

Art. 72. A ANVISA poderá, a qualquer momento e a seu critério, exigir provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes de medicamento aprovado por meio do mecanismo da bioisenção, ou requerer novas provas para comprovação de segurança e eficácia, incluindo o próprio estudo de bioequivalência, caso ocorram fatos novos que dêem ensejo a avaliações complementares, mesmo após a concessão do registro.

Art. 73. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil e penal cabíveis.

Art. 74. Ficam revogados:

I - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 37, de 3 de agosto 2011, publicada no Diário Oficial da União nº 150, de 5 de agosto de 2011, Seção 1, pág. 117;

II - a Instrução Normativa - IN nº 10, de 29 de setembro de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 189, de 30 de setembro de 2016, Seção 1, pág. 98;

III - o inciso I do artigo 26 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 154, de 12 de agosto de 2010, Seção 1, pág. 36; e

IV - o artigo 12 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 278, de 16 de abril de 2019, publicada no Diário Oficial da União nº 74, de 17 de abril de 2019, Seção 1, pág. 200.

Art. 75. Esta Resolução entra em vigor em 3 de outubro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente

ANEXO

Critérios para demonstrar similaridade quantitativa para medicamentos contendo fármacos Classe III.

Dentro do contexto de similaridade quantitativa, diferenças nos excipientes para medicamentos contendo fármacos Classe III não devem exceder os seguintes alvos:	
Classe de excipientes	% da quantidade de excipiente no medicamento comparador
1. Excipientes que podem afetar a absorção	
1.1 Por excipiente	10%
1.2 Soma das diferenças:	10%
	Diferença percentual em relação ao peso do núcleo* (p/p)
2. Todos os excipientes:	
2.1 Diluente	10%
2.2 Desintegrante	
2.2.1 Amido	6%
2.2.2 Outros	2%
2.3 Aglutinante	1%
2.4 Lubrificante	
2.4.1 Estearatos	0,5%
2.4.2 Outros	2%
2.5 Deslizantes	
2.5.1 Talco	2%
2.5.2 Outros	0,2%
3. % de alteração total permitida para todos os excipientes (incluindo excipientes que podem afetar a absorção):	10%

* Nota: o núcleo não inclui película de revestimento de comprimido ou invólucro de cápsula.