

## PRINCÍPIOS DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

Thaysa Martyr da Silva<sup>1</sup>  
Jaqueline Gleice A. de Freitas<sup>2</sup>

### RESUMO

Com a regulamentação da lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 de medicamentos genéricos, tornou-se obrigatório a comprovação da sua qualidade, segurança, eficácia e compatibilidade terapêutica. Com a legislação foram criados conceitos como a equivalência farmacêutica e a bioequivalência. Dois medicamentos são considerados como equivalentes quando possuem o mesmo fármaco, mesma dosagem e forma farmacêutica. A equivalência farmacêutica é realizada através de testes físico-químicos ou microbiológicos em laboratórios habilitados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e pertencentes à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde que são denominados como Centros de Equivalência. O presente trabalho, teve o objetivo de descrever os princípios básicos do estudo de equivalência farmacêutica, os testes necessários para comprovar e garantir a equivalência farmacêutica e discutir brevemente as legislações que regulamentam o estudo de equivalência no Brasil. Utilizando artigos da base de dados: *Scientific Electronic Library Online*, farmacopeia brasileira e documentos oficiais publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, seguindo os critérios de exclusão: artigos anteriores a 1999, artigos de estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos específicos, e critérios de inclusão como, artigos publicados desde a vigência da lei dos medicamentos genéricos e documentação disponível na íntegra. O estudo de equivalência farmacêutica é indispensável no cenário atual da indústria farmacêutica. Os centros de equivalência exercem um trabalho pautado em regulamentações e normas dispostos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, contribuindo nos registros de novos medicamentos genéricos.

**Palavras chave:** Medicamentos Genéricos, Equivalência Terapêutica e Medicamentos de Referência.

### INTRODUÇÃO

No mercado farmacêutico há 3 tipos de medicamentos, o medicamento de referência, o genérico e o similar. O medicamento de referência é o inovador, com um novo princípio ativo, que foi desenvolvido e pesquisado por anos, e apresenta em sua embalagem nome comercial ou fantasia. O medicamento similar apresenta nome de marca em seu rótulo, pode se assemelhar ao medicamento de referência, porém, pode ser diferenciado em outros aspectos como posologia, tamanho, cor, forma farmacêutica

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Universo Goiânia.

<sup>2</sup> Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Universo Goiânia, Doutora em ciências da saúde pela Universidade Federal de Goiás, 2014.

e o prazo de validade. O medicamento genérico apresenta o mesmo princípio ativo, a mesma forma farmacêutica e via de administração do medicamento referência (ANVISA, 1999).

A lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 (Lei dos medicamentos genéricos), além de definir e regulamentar sobre os medicamentos genéricos, introduziu conceitos como a equivalência farmacêutica (ensaios *in vitro*) e a bioequivalência (ensaios *in vivo*). Dois medicamentos são considerados equivalentes farmacêuticos quando apresentam a mesma forma farmacêutica, mesma via de administração, substância ativa em mesma quantidade entre outras características (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

No Brasil, o estudo de equivalência farmacêutica deve ser realizado por um Centro de Equivalência, que seja devidamente cadastrado e habilitado pela Anvisa e também pertencente a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) (ANVISA, 2020).

Ao ser contratado pelo patrocinador do projeto, o centro de equivalência deverá conduzir testes físicos, físico-químicos, biológicos ou microbiológicos de acordo com as normas da Anvisa para comprovar a equivalência os mesmos. Sendo inteiramente responsável por todos os dados gerados e sua veracidade (ANVISA, 2010).

Sendo assim, este estudo teve como objetivo descrever os princípios básicos do estudo de equivalência farmacêutica, descrever os testes necessários para comprovar e garantir a equivalência farmacêutica entre os medicamentos genérico e referência e discutir as legislações que regulamentam o estudo de equivalência no Brasil.

## 1. MATERIAIS E METODOS

Para a elaboração deste artigo realizou-se uma revisão bibliográfica do tipo narrativa com o auxílio das seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), farmacopeia brasileira e documentos oficiais publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e descritores conforme o DeCS

(decs.bvsalud.org): medicamentos genéricos, equivalência terapêutica e medicamentos de referência.

Dessa forma, encontrou-se 15 artigos e seguindo os critérios de exclusão: artigos anteriores a 1999, artigos de estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos específicos, e critérios de inclusão como, artigos publicados desde a vigência da lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 (Lei dos medicamentos genéricos) e documentação disponível na íntegra em domínio público, obteve-se 7 artigos, sendo esses utilizados como base para este estudo.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 REGULAMENTAÇÕES QUANTO AO CENTRO DE EQUIVALÊNCIA**

O Centro de Equivalência (EQFAR) é contratado pelo patrocinador do estudo, mas para isso necessita estar dentro das normas descritas pela ANVISA. A Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 390, de maio de 2020 estabelece os parâmetros que os laboratórios prestadores de serviço necessitam se enquadrar para se habilitarem na REBLAS (ANVISA, 2020).

Quanto às licenças, os laboratórios devem ser licenciados pelo corpo de bombeiros, e obter licença ambiental. Devem também obter autorizações e licenças exigidas pela legislação federal, estadual, municipal e distrital, incluindo o alvará sanitário. Os laboratórios obrigatoriamente, devem possuir Responsável Técnico habilitado pelo Conselho da classe profissional (farmacêutico). Os laboratórios analíticos devem protocolar na ANVISA documentos como formulário de petição e comprovar a implantação do Sistema de Gestão da Qualidade Laboratorial. O credenciamento dos laboratórios analíticos é realizado pela Anvisa, para realizar o mesmo, deve ser protocolado junto à autoridade credenciadora de sua escolha a petição contendo os documentos necessários (ANVISA, 2020).

A habilitação na REBLAS e o credenciamento de laboratórios são concedidos mediante publicação de Resolução em Diário Oficial da União, do Estado, do Distrito Federal, do Município e tem vigência de 4 anos. A autoridade sanitária pode realizar inspeções nos laboratórios analíticos, a qualquer momento, e acompanhar as etapas das análises realizadas pelos laboratórios analíticos (ANVISA, 2021).

Paralelo a isso, os laboratórios devem cumprir as Boas Práticas para laboratórios de controle de qualidade, estarem munidos de infraestrutura, equipamentos e instalações, além dos recursos humanos para realizar os ensaios analíticos de acordo com os parâmetros da RDC nº 11, de 16 de fevereiro de 2012 que estabelece os requisitos que devem ser seguidos pelos laboratórios analíticos, para a execução de análises com confiança e segurança (ANVISA, 2012).

Os requisitos dessa resolução envolvem a organização e gestão do laboratório, controle da documentação e registros, auditoria interna, ações corretivas e preventivas. Abrange os recursos humanos, capacitações e qualificações dos funcionários, relaciona a infraestrutura e condições ambientais (ANVISA, 2012).

Detalha sobre os procedimentos analíticos e métodos empregados dentro dos laboratórios. A RDC nº 11, de 16 de fevereiro de 2012 dispõe também sobre os procedimentos para garantir a qualidade dos resultados das análises e apresentações dos mesmos, além dos procedimentos que devem ser implementados sobre materiais, reagentes, água, equipamentos e instrumentos. Os laboratórios devem qualificar seus fornecedores, implementar programação de limpeza, esterilização das áreas, fazer o controle de pragas e roedores, aplicar procedimentos de biossegurança em prol da boa qualidade das análises e resultados (ANVISA, 2012).

## 2.2 IMPORTÂNCIA DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A política de genéricos foi implantada no Brasil em 1999, e em seguida foi necessária a regulamentação de técnicas e procedimentos para os estudos de bioequivalência e equivalência farmacêutica no Brasil. Equivalência Farmacêutica é o conjunto de ensaios físico-químicos ou microbiológicos que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos (STORPIRIS *et al.*, 2004).

A bioequivalência é definida como a taxa e a extensão em que a ativo é absorvido pelo corpo humano e torna-se disponível no local de ação. O teste ocorre com um grupo de pessoas utilizando o medicamento genérico e outro grupo faz uso de um placebo, ao final dos testes são colhidas evidências da eficácia e qualidade do produto comparando com os dados obtidos pelo medicamento referência (KANO *et al.*, 2015).

Somente o estudo de equivalência farmacêutica não se torna uma garantia suficiente que ambos medicamentos tem a mesma eficácia e segurança. Nesse

questo o teste de bioequivalência farmacêutica é um grande aliado (STORPIRIS *et al.*, 2004).

Ao final desses estudos se os dois medicamentos forem considerados bioequivalentes ou equivalentes terapêuticos conclui-se que ambos irão apresentar a mesma eficácia e segurança no organismo dos pacientes, e também o mesmo potencial para causar efeitos adversos. Além de comprovar a intercambialidade entre o medicamento teste e o medicamento referência (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Esses estudos de equivalência farmacêutica se fazem necessários devido ao aumento do uso de medicamentos genéricos, por terem se mostrado mais lucrativos em algumas doenças, além do fato de serem mais acessíveis a grande parte da população. A lei dos genéricos dispõe sobre a utilização e aquisição de medicamentos, no âmbito do SUS, dê preferência ao medicamento genérico (KENTAL *et al.*, 2007)

A garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos traz efeito positivos ao mercado farmacêutico, os estudos de equivalência farmacêutica trazem mais confiabilidade a esses medicamentos (SILVA *et al.*, 2016).

### 2.3 ENSAIOS FÍSICOS-QUÍMICOS

A RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 define conceitos e disponibiliza as normas e requisitos a serem cumpridos pelo centro de equivalência e pelo patrocinador do estudo. A resolução dispõe que os medicamentos teste e de referência devem ser submetidos a testes que cumpram os requisitos da Farmacopeia Brasileira ou compêndios oficiais. Na ausência da monografia e dos compêndios oficiais, deve ser utilizado o método analítico validado pelo Patrocinador do Estudo ou Centro de Equivalência Farmacêutica. Nesse cenário, os medicamentos teste e de referência devem apresentar os mesmos resultados e mesmas especificações. Caso ocorra a utilização do método analítico disponibilizado pelo Patrocinador do Estudo, o centro deve realizar a validação parcial do método analítico (ANVISA, 2010).

A validação parcial do método é aplicada seguindo os requisitos da resolução, os ensaios incluídos nessa validação são realizados com finalidade de dosear o(s) ativo(s), quantificar substâncias químicas presentes nos medicamentos testados, testar o desempenho (dissolução e/ou liberação do ativo) e identificar a substância ativa em uma formulação. Esses ensaios são considerados validados parcialmente,

quando atendem e avaliam os parâmetros de especificidade, linearidade, intervalo, precisão repetibilidade e intermediária, limite de detecção, limite de quantificação e exatidão (SMICH *et al.*, 2013).

No âmbito da Equivalência Farmacêutica, os ensaios físico-químicos como aspecto, densidade, viscosidade são considerados informativos e são recomendados pela ANVISA. Os ensaios variam de acordo com a forma farmacêutica do produto. São definidos como ensaios informativos, os ensaios em que os resultados não podem ser utilizados com a finalidade de comparação entre os medicamentos teste e referência. Especificamente, nesse caso, os resultados do medicamento teste cumpre sua própria especificação. Os ensaios informativos são descritos em métodos gerais, compêndios oficiais e em monografia individual (ANVISA, 2010).

O ensaio de aspecto avalia as características dos medicamentos teste e de referência. Algumas das características descritas nesse teste são: cor, formato, odor, presença de sulcos e revestimentos. Viscosidade é definida como o deslocamento de parte de suas moléculas sobre moléculas vizinhas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Outros ensaios que não se enquadram como informativos são dureza, friabilidade, desintegração, perfil de dissolução e uniformidade por variação de peso. O ensaio de dureza tem como finalidade analisar e determinar o quanto o comprimido é resistente ao esmagamento, ou a algum tipo de ruptura quando sob pressão radial. Na friabilidade é realizada a abrasão no comprimido, para determinar sua resistência (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

A uniformidade por variação de peso é realizada com a finalidade de analisar e encontrar a uniformidade de dose e se 50-100% do peso do comprimido é o conteúdo da droga (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)..

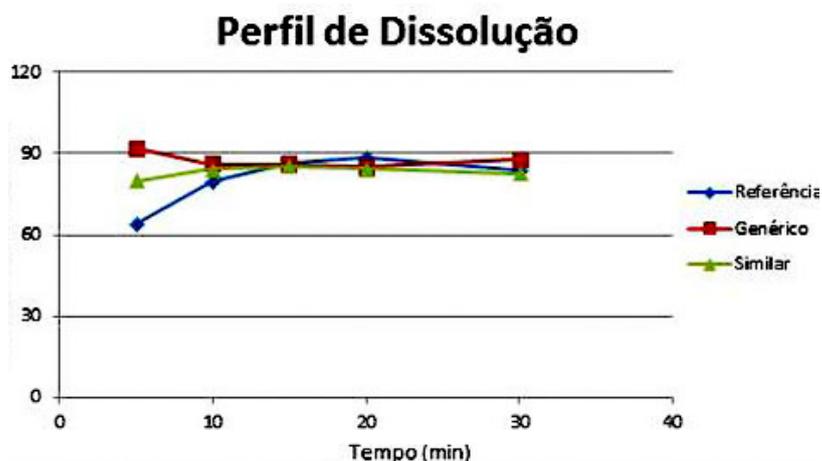
A desintegração é um dos testes fundamentais, nele é analisado se irá ocorrer a desintegração do comprimido ou cápsula no tempo estabelecido (SIMCH *et al.*, 2013)

O ensaio de perfil de dissolução comparativo, consiste em demonstrar *in vitro* como irá ocorrer a dissolução do medicamento. Seu objetivo é identificar a velocidade em que ocorrerá a dissolução do medicamento teste e comparar com a velocidade de dissolução do medicamento referência (ANVISA, 2010).

O gráfico 1 traz resultados satisfatórios na comparação dos três medicamentos, já que a dissolução dos mesmos se assemelha. No ensaio de perfil de dissolução os

resultados obtidos variam de dissolução muito rápida ou dissolução rápida. A dissolução muito rápida é quando o substancia ativa se dissolve em no mínimo 85% em até 15 minutos. Dissolução rápida ocorre quando em até 30 minutos a substância ativa dissolve em no mínimo 85%. O ensaio de perfil de dissolução deve ser realizado em meios de pH diferentes para contemplar a faixa fisiologia do corpo humano (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Gráfico 1 - Perfil de Dissolução Comparativo.



Fonte: Boff *et al.*, 2013.

## 2.4 DOCUMENTAÇÕES ENVOLVIDAS NA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

O Centro de Equivalência tem a responsabilidade de emitir documentos importantes no processo da Equivalência Farmacêutica. O Centro deve elaborar documentos de acordo com a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, que detalham como os ensaios devam ser realizados. Em caso, de validação parcial atrelada ao mesmo projeto devem emitir o protocolo de validação parcial de métodos analitos, e ao final das análises ensaios, é de responsabilidade do centro emitir o relatório/certificado final atestando todos os resultados. E armazenar todos os dados, registros e resultados relacionados ao estudo de equivalência farmacêutica (ANVISA, 2010).

A ANVISA disponibiliza em seus sistemas informatizados, os modelos de relatório/certificado final para o estudo de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo. Os quais devem ser encaminhados a ANVISA pelo Patrocinador do Estudo. A ANVISA pode solicitar ensaios complementares se for cabível, para finalizar avaliação final do Estudo de Equivalência Farmacêutica. As

informações do estudo de Equivalência Farmacêutica devem ser armazenadas no Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência (SINEB), sistema da ANVISA, o qual é utilizado para receber e padronizar as informações dos estudos emitidos (ANVISA, 2010).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No Brasil, o medicamento genérico tem papel importante na promoção da saúde pública, devido ao seu baixo custo e por permitir um acesso facilitado da população a tratamentos de enfermidades. É de extrema importância que antes da sua inserção ao mercado sejam realizados testes que comprovem sua qualidade e eficácia. O estudo de equivalência farmacêutica se tornou indispensável no cenário atual da indústria farmacêutica. Os centros de equivalência exercem um trabalho pautado em regulamentações e normas dispostos pela ANVISA, contribuindo nos registros de novos medicamentos genéricos. A ANVISA atualiza regularmente as leis e normas a serem seguidas, e se mostram eficientes na inspeção dos serviços prestados pelos centros de equivalência.

Observa-se a importância da realização da equivalência farmacêutica, com o intuito de garantir ao paciente a qualidade, eficácia e segurança do medicamento genérico quando comparado ao medicamento referência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010. ANVISA. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/353660>>

BRASIL. Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC N° 390, DE 26 DE MAIO DE 2020. ANVISA. Disponível em: <[b00d9646-b707-4120-9a30-783c3f0a8c15 \(anvisa.gov.br\)](http://b00d9646-b707-4120-9a30-783c3f0a8c15.anvisa.gov.br)>

BRASIL. ANVISA. Farmacopeia Brasileira 6° edição, volume 1, 2019. Disponível em: <[Farmacopeia Brasileira — Português \(Brasil\) \(www.gov.br\)](http://Farmacopeia Brasileira — Português (Brasil) (www.gov.br))>

BRASIL. Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC N° 512, DE 27 DE MAIO DE 2021. ANVISA. Disponível em: <[5650229b-218e-467a-83dd-e292581c20fe \(anvisa.gov.br\)](http://5650229b-218e-467a-83dd-e292581c20fe.anvisa.gov.br)>

BRASIL. LEI N° 9.787, DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999 (LEI DOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS). ANVISA. Disponível em: <[https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L9787.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9787.htm)>

BRASIL. Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC N° 16, DE 2 DE MARÇO DE 2007. ANVISA. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016\\_02\\_03\\_2007.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html)>

BOFF *et al.* Avaliação da equivalência farmacêutica através de perfil de dissolução comparativo em paracetamol. **ABG.ORG – ENTEQUI**, 2013.

KANO, *et al.* Bioequivalência média de doses única de 500 mg de duas formulações orais de levofloxacina: um estudo cruzado randomizado, aberto, de dois períodos, em adultos saudáveis voluntários brasileiros. **Universidade de São Paulo**. 2015

LENNIN, *et al.* Qualidade biofarmacêutica e intercambialidade de medicamentos. **Ars Pharm**, v.62, n°3, 2021.

QUENTAL, *et al.* Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. **ABRASCO – Associação Brasileira de Saúde Coletiva**. 2007.

STORPIRIS, *et al.* A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genérico e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v.16, n° 9-10, 2004.

SILVA, *et al.* Medicamentos genéricos: legislação, política e mercado. **Única Cadernos Acadêmicos 2**, 2016.

SMICH, *et al.* Teste aplicados em estudos de equivalência farmacêutica. **Acervo Digital da UFPR**, 2013.