

Correlações entre lotes-piloto e qualidade de genéricos

Correlation between pilot batches and quality of generic drugs

Daniela Barros Rocha^{1,*}

Elizabeth Valverde Macedo^{II}

RESUMO

Ao registrar medicamento genérico no Brasil, a empresa deve fabricar três lotes e, com estes, realizar estudos para comprovação da segurança, eficácia e qualidade. Quando estes são lotes-piloto (LP), é constante a preocupação quanto a sua equivalência com lotes industriais. No Brasil, os LP para fabricação de sólidos orais devem produzir a quantidade mínima de 50.000 unidades, embora, internacionalmente, sejam 100.000. O objetivo deste artigo é apresentar um panorama nacional do registro e pós-registro de medicamentos genéricos sólidos orais, utilizando LP, no período de 2010-2013, identificando oportunidades de aprimoramento da legislação brasileira sobre LP. De 90 processos analisados, 36% foram registrados com lotes menores que 100.000 unidades farmacotécnicas. Em relação ao tamanho dos LP, observa-se a oportunidade de melhoria da IN nº 02/2009 por meio do estabelecimento da quantidade mínima de 100.000 unidades produzidas, no caso de fabricação de sólidos orais, visando ampliar as garantias que os medicamentos registrados utilizando LP representem os lotes comercializados.

PALAVRAS-CHAVE: Projetos Piloto; Estudos de Validação; Medicamentos Genéricos

ABSTRACT

To register a generic drug in Brazil, three pilot batches (PB) of the drug product are manufactured. All studies to prove the safety, efficacy, and quality of the drug are performed with these batches. There is constant concern about the equivalence between these batches and the commercial product. In Brazil, minimum PB of solid oral dosage forms, must be at least 50,000 units, although internationally, it is 100,000. The objective of this study is to provide an overview of registration and post-approval of generic drug products in solid oral dosage form using PB in Brazil, during 2010-2013. Among the 90 generic drug processes analyzed, 36% were registered with batches smaller than 100,000 units. Regarding PB size, we found an opportunity to improve IN 02/2009 through the establishment of a new minimum amount of units produced (100,000). This new minimum amount may increase the assurance that the registered medicines using PB represent the same commercially marketed lots.

KEYWORDS: Pilot Projects; Validation Studies; Drugs Generic

^I Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, DF, Brasil

^{II} Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

* E-mail: bethvalverde1@gmail.com

Recebido: 08 nov 2014

Aprovado: 25 mai 2015

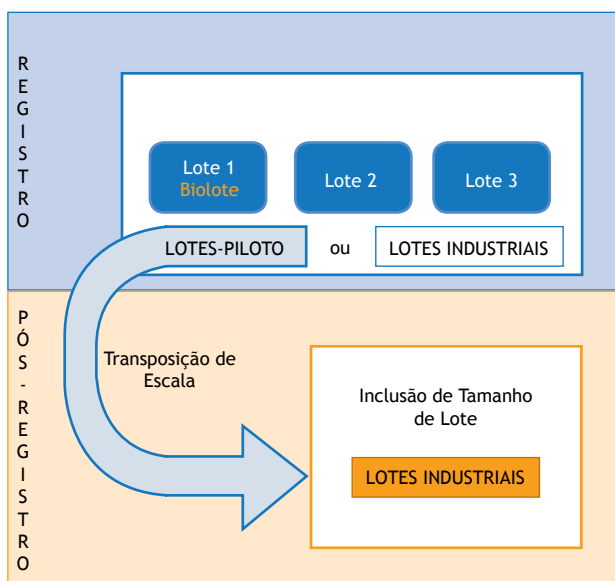


INTRODUÇÃO

O registro do medicamento é o ato por meio do qual a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autoriza sua comercialização, mediante “avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos”¹.

Para demonstrar a equivalência terapêutica do medicamento genérico ao medicamento de referência, é necessário que a empresa fabrique três lotes, industriais ou piloto, deste medicamento e, com estes, produza todos os elementos para comprovação de sua segurança, eficácia e qualidade. Dentre eles estão os estudos de bioequivalência (o lote utilizado para o desenvolvimento dos estudos *in vivo* também pode ser denominado de biolote), de equivalência farmacêutica, de estabilidade, dossiês de produção e de controle de qualidade. Aqui denominamos de lotes primários, os lotes utilizados com finalidade de registro e possíveis alterações pós-registros, podendo estes lotes ser industriais ou piloto (Figura 1). Assim, os dados utilizados para a solicitação do registro e suas possíveis alterações devem ser obtidos com os lotes primários. Quanto ao tamanho destes lotes, estes deverão ter como referência o tamanho de lote utilizado para comprovação de equivalência farmacêutica e bioequivalência^{2,3}.

Tomando como ponto referencial os lotes primários, é importante que os futuros lotes industriais sejam equivalentes a estes^{2,4}. Logo, os três lotes primários devem ter suas características o mais próxima possível dos lotes industriais comercializados⁵ e, idealmente, devem ser os próprios lotes industriais, fabricados após o aumento de escala já tendo sido concluídos os estudos de validação².



Fonte: Rocha³.

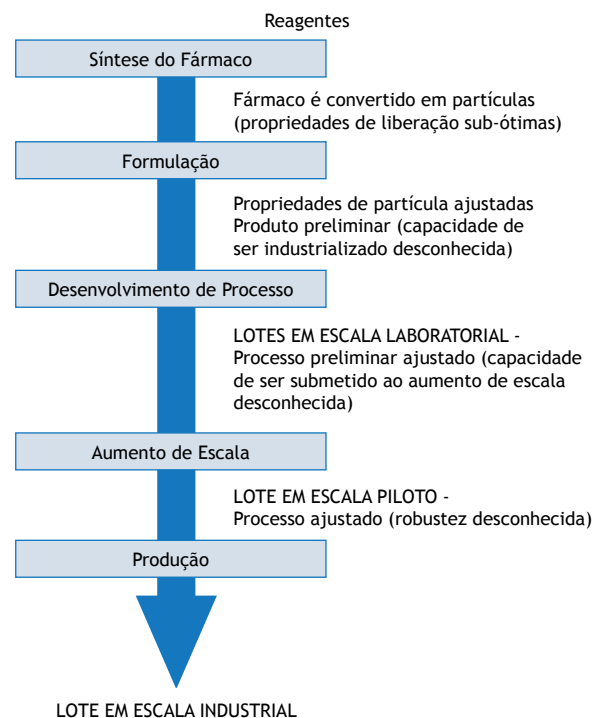
Figura 1. Representação dos possíveis tipos lotes utilizados para o registro de medicamentos genéricos.

Os LP fazem a ligação entre o desenvolvimento do medicamento e a fabricação industrial. São lotes de menor tamanho que os industriais que devem ser utilizados nos: a) estudos de estabilidade, b) em avaliações pré-clínicas e clínicas, c) no desenvolvimento e otimização do processo produtivo para desafiar o processo proposto, e d) nos estudos de aumento de escala (*scale up*), para definição do processo e dos equipamentos mais adequados para a produção em escala industrial^{6,7}.

Não são aceitos, para fins de registro, lotes em escala laboratorial ou galênicos (Figura 2), que podem ter tamanho bem reduzido como 100 a 1.000 vezes menores que os lotes industriais^{8,9}. Usualmente não é possível prever os efeitos de um aumento de escala de muitas vezes, nem conceber um processo em larga escala a partir dos dados da escala laboratorial com sucesso^{3,10,11}.

A equivalência entre as características dos LP e dos industriais é uma constante preocupação^{10,11,12,13,14,15}. Por isso, os LP devem ser produzidos por um processo totalmente representativo e reproduzível, simulando as condições de fabricação do lote industrial, de forma a assegurar que o produto e o processo sejam reproduzidos em escala industrial^{6,16,17}.

A futura transposição para a escala industrial pode conduzir a alterações no medicamento, caso os LP não tenham sido fabricados em condições adequadas ou o conhecimento do produto e processo de fabricação sejam limitados.



Fonte: Adaptado de Muzzio¹¹.

Figura 2. Esquema de desenvolvimento farmacêutico de medicamentos.



Processos que utilizem o mesmo tipo de equipamento originam resultados diferentes quando a capacidade do equipamento e a quantidade do material envolvido aumentam significativamente¹⁷. Em algumas circunstâncias, a transposição de escala pode necessitar de alterações significativas no processo industrial, na medida que as técnicas e equipamentos sejam diferentes dos utilizados nos LP¹⁷.

É bem conhecido o fato da não manutenção de parâmetros de qualidade dos produtos obtidos na fase de desenvolvimento, quando comparados aos obtidos na escala industrial¹⁵. Os problemas no aumento de escala produtiva, especialmente em formulações sólidas e semissólidas, também são pouco relatados em literatura¹⁸.

Neste ponto, duas questões são fundamentais: 1) o desenvolvimento farmacêutico adequado com o suficiente conhecimento das variáveis do processo na escala piloto, que permitam estabelecê-las e controlá-las de modo a não resultar em alteração do medicamento obtido no processo industrial^{13,15} e 2) a fabricação dos LP utilizando tamanho de lote, equipamentos e processos realmente representativos daqueles que serão adotados na fabricação dos lotes industriais. Relacionados à primeira questão, estão a) o desenvolvimento farmacêutico robusto com estudos aprofundados dos Atributos Críticos da Qualidade (ACQs) e Parâmetros Críticos do Processo (PCPs), empregando-se ferramentas de *Process Analytical Technology* (PAT), *Quality by Design* (QbD) e b) estudos de transposição de escala e estudos de validação¹³. Na segunda questão, destacam-se a importância das correspondências entre os equipamentos utilizados na fabricação dos LP e nos industriais, o tamanho mínimo do LP e a obrigatoriedade de utilização de lotes em escala industrial para o registro de medicamentos com baixa concentração do princípio ativo^{6,19,20}. Todos estes elementos formam um conjunto de informações que devem ser consideradas, para prover segurança sobre a equivalência entre os LP e industriais, frente à reconhecida limitação em definir as variações nas características de qualidade e desempenho *in vitro* do medicamento que são realmente relevantes para o desempenho do medicamento *in vivo*⁹.

Como regra que visa mitigar o risco envolvido em possíveis diferenças entre os LP e os lotes industriais que serão efetivamente comercializados, tem-se a Instrução Normativa nº 02/2009⁶, que encontra-se em vigor com alterações devido à RDC nº 04 de 2015⁷. Ela estabelece que os LP devem produzir medicamentos com quantidade equivalente a no mínimo 10% do lote industrial previsto ou à capacidade mínima do equipamento industrial. No caso de sólidos, deverá ser considerada a quantidade mínima de 50.000 unidades farmacotécnicas ou 10% do lote industrial, o que for maior. Mas, quando comparada a guias e regulamentos internacionais, a norma brasileira não contempla todos os requisitos necessários para o controle do risco anteriormente citado. Assim, o objetivo com este artigo é apresentar um panorama nacional do registro e pós-registro de medicamentos genéricos sólidos orais registrados durante o ano de 2010 e com alterações pós-registros até 2013, cuja comprovação da qualidade, segurança e eficácia foi realizada a partir de dados de LP, identificando oportunidades de aprimoramento da legislação brasileira sobre o tamanho dos lotes piloto.

METODOLOGIA

Os dados sobre os lotes de medicamentos genéricos sólidos orais registrados junto à ANVISA durante os doze meses de 2010 foram obtidos na consulta a cada processo no Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária, Datavisa, onde pesquisou-se o tamanho dos lotes primários registrados e as alterações pós-registro subsequentes realizadas até a data da coleta dos dados (16 a 21/05/2013). Foi escolhido o ano de 2010 devido à necessidade de avaliação de dados referentes a mudanças de equipamentos, processo produtivo e excipientes do medicamento ocorridas após o registro, por serem relacionadas à transposição da escala produtiva⁴.

A busca de dados da literatura científica foi realizada por meio da pesquisa na base de dados *Pubmed*, além da consulta a livros que tratam do tema. As referências internacionais foram localizadas através de consulta a documentos digitais em sítios das próprias agências reguladoras internacionais, especialmente a agência dos Estados Unidos da América, da Comunidade Europeia e Organização Mundial da Saúde (OMS).

Dados dos Lotes utilizados no trabalho

Em 2010, o total de 211 registros de medicamentos genéricos foram concedidos. No presente trabalho, foram adotados os seguintes critérios de exclusão: a) duplicata de medicamento registrado por mais de uma empresa, b) registro de formas farmacêuticas que não fossem sólidas orais e c) ausência de informação sobre o tamanho de lote registrado no banco de dados. O total dos processos excluídos foi 121, sendo 45, 74 e 2, dos referidos critérios de exclusão, respectivamente.

Os lotes primários apresentados nos 90 processos de registro analisados foram divididos em três grupos, de acordo com seu tamanho: G1 - lotes menores ou iguais a 50.000 unidades farmacotécnicas; G2 - lotes iguais ou maiores que 50.001 e menores que 99.999 unidades; G3 - lotes iguais ou maiores a 100.000 unidades.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

23% dos lotes primários analisados foram classificados no G1, 13% no G2 e 64% no G3. Portanto, os registros de medicamentos com lotes menores que 100.000 unidades farmacotécnicas (G1 e G2), que é o tamanho mínimo aceito internacionalmente, representaram 36% dos registros de medicamentos genéricos no ano de 2010, no Brasil.

No G1, quase todos os registros utilizaram lotes menores que 50.000 unidades, abaixo do limite mínimo permitido pela legislação nacional da época do registro dos produtos⁶. Isto pode ser explicado pelo fato de que a norma vigente na ocasião da notificação do lote piloto (até 29/03/2009), que é anterior à submissão do registro, prever que os lotes-piloto poderiam ser de tamanho correspondente à quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado²¹.



O menor lote registrado continha 4.390 comprimidos (6 kg). No G1, a média do tamanho de lote registrado foi de 29.753 unidades. No G2, 70.616, e, no G3, 595.967 unidades. Das empresas fabricantes internacionais (22% do total), apenas um único processo apresentou lote menor que 100.000 unidades, uma vez que o tamanho mínimo do lote estabelecido internacionalmente é o mesmo praticado nas fábricas situadas em outros países.

Na transposição de escala, além do aumento do tamanho do lote, também são esperadas mudanças menores no processo produtivo, devido a ajustes nos parâmetros como tempo de mistura e velocidade e até mesmo ajustes na composição^{4,22}. Além disso, caso o LP tenha sido fabricado em planta piloto, é possível que tenham ocorrido alterações de equipamentos e instalações. Estes ajustes podem ter efeito nas propriedades do medicamento, razão pela qual devem ser avaliados tendo como referência o biolote^{2,4}.

Das alterações pós-registro relacionadas à transposição de escala, as inclusões no tamanho de lote foram as mais frequentes nos três grupos. O aumento de até 10 vezes o tamanho do lote registrado foi observado em 52% dos processos do G1, 67% do G2 e 28% do G3. Já em relação aos aumentos de tamanho de lote maiores do que 10 vezes, estes foram observados em 10% dos processos do G1, 8% do G2 e nenhum dos processos do G3. No G1, todas as alterações de processo e equipamentos foram associadas ao aumento do tamanho do lote. No G3, observaram-se poucas alterações relacionadas ao processo, equipamentos e excipientes.

Quando a empresa obtém o registro utilizando LP, a inclusão de tamanho de lote é uma mudança pós-registro inerente. Assim, nos G1 e G2, seria esperado que esta inclusão ocorresse para a totalidade dos lotes registrados. No entanto, observa-se ausência desta mudança em alguns processos, o que poderia ser explicado pelo fato de que, em alguns casos, os lotes comerciais podem ser realmente pequenos, pela ausência de comercialização dos medicamentos registrados no último ano ou, ainda, por uma subnotificação.

Menos de dois anos após o registro, em média três petições requerendo aumento de tamanho de lote industrial para valores maiores que 10 vezes o LP foram protocoladas, o que indica que o tamanho do lote registrado na realidade pode não ter sido correspondente a no mínimo 10% do lote industrial, como preconizado pela legislação⁶.

Comparação de tamanho mínimo de LP entre regulamentos e guias nacionais e internacionais

No Brasil, em 2002 foi estabelecido que, para o registro de medicamentos genéricos, o tamanho mínimo do LP seria de 100.000 unidades farmacotécnicas de sólidos orais²³. No entanto, entre 2003 e 2009, a legislação passou a omitir o quantitativo mínimo do LP para registro de sólidos orais²⁴. Nesta época, a regra vigente estabelecia que os LP tivessem quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial que seria utilizado²⁴. Assim, ocorreram registros com lotes extremamente pequenos, que, na prática, também não representavam 10% do lote industrial.

Internacionalmente, independentemente do tamanho do mercado consumidor ou da situação econômica do país, o limite mínimo de produção do LP, este é de 100.000 unidades quando se trata de registro de sólidos orais, como constatado em guias da Europa⁸, Austrália²⁵, Canadá²⁶, Estados Unidos²⁷, países asiáticos - como Laos, Vietnam, Mianmar, Tailândia, Camboja, Singapura, Malásia, Indonésia, Filipinas e Brunei²⁸ -, África do Sul²⁹, OMS^{30,31} e *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)¹³.

Nos E.U.A., devido a problemas observados com medicamentos genéricos, a Agência dos Estados Unidos da América, *Food and Drug Administration* (FDA), estabeleceu o mínimo de 100.000 unidades em 1989, com a previsão de aumento de tamanho de, no máximo, 10 vezes, utilizando equipamentos de mesmo desenho e princípio de funcionamento e diferente capacidade, baseado em um perfil de dissolução comparativo semelhante³².

A razão pela qual está estabelecido no âmbito internacional o tamanho mínimo do LP de 100.000 unidades farmacotécnicas é para evitar o registro de lotes não representativos do processo industrial que possam levar a problemas de escalonamento, como a necessidade de demasiados ajustes e consequente diferenciação do lote que se comprovou ser equivalente ao medicamento de referência.

O lote industrial não deve exceder 10 vezes o tamanho do LP apresentado, pois o tamanho mínimo de 10% do lote industrial é, de forma geral, o percentual máximo para um aumento da escala em que se considera a manutenção das propriedades termodinâmicas relativas, como as relacionadas ao aquecimento e distribuição de massa, sendo que considerações mais criteriosas devem ser utilizadas para processos especializados, como a manutenção da razão altura/largura¹⁹.

Lotes menores que 100.000 unidades farmacotécnicas são aceitos internacionalmente quando este é o tamanho do lote industrial, por limitação na capacidade produtiva ou por uma baixa demanda do medicamento. Nestes casos, não deve haver aumento de escala subsequente²¹. No âmbito europeu o valor preditivo dos LP é limitado e a agência europeia *European Medicines Agency* (EMA) pode decidir sobre restrições para futuras alterações do tamanho de lote²¹.

A despeito do grande mercado consumidor de medicamentos que é o Brasil, sétimo maior do mundo em 2010³³, em 2009 houve a publicação da Instrução Normativa nº 02, vigente até os dias atuais⁶, que manteve o mínimo de 10% do lote industrial previsto ou a capacidade mínima do equipamento industrial. Mas, novamente restabeleceu um valor mínimo de 50.000 unidades para sólidos orais. Para lotes industriais menores que 50.000 unidades farmacotécnicas, devem ser apresentados lotes do tamanho industrial⁶.

Assim, atualmente, em nosso país, é possível produzir LP com finalidade de registro de sólidos orais, empregando metade do tamanho requerido em todos os outros locais consultados.



CONCLUSÃO

Em relação ao tamanho mínimo do LP para produção de sólidos orais, a legislação nacional sobre produção de LP poderia ser melhorada, por meio da harmonização com o que é vigente no restante do mundo, estabelecendo o valor mínimo de 100.000 unidades farmacotécnicas de sólidos orais, quando da produção de LP. Para lotes menores que 100.000 unidades, com a justificativa de que este é o tamanho do lote industrial, a Agência poderia acompanhar as futuras alterações no tamanho de lote destes produtos. O mesmo acompanhamento poderia ocorrer com

relação aos aumentos de tamanho de lote maiores que 10 vezes o tamanho dos LP, visto que usualmente não é possível prever os efeitos de um aumento de escala de muitas vezes. Nestes casos, deve ser realizada uma avaliação de risco quanto à necessidade de apresentação de novos estudos de bioequivalência.

Todas essas medidas visam ampliar as garantias que os medicamentos registrados utilizando LP, tenham qualidade, segurança e eficácia comprovados por meio de estudos de equivalência farmacêutica, bioequivalência, estudos de estabilidade, e realmente representem os lotes industriais que serão comercializados e utilizados pela população.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Diário Oficial União. 11 out. 2001;Seção 1:15-7.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução - RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. Diário Oficial União. 10 out. 2014. Suplemento.
3. Rocha DB. Panorama regulatório nacional para registro de medicamentos com lotes-piloto: uma análise dos medicamentos genéricos registrados em 2010 [trabalho de conclusão de curso]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2013.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução - RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. Diário Oficial União. 7 out. 2009.
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality - M4Q(R1). Quality overall summary of module 2. Module 3: Quality. [place unknown: publisher unknown]; 2002.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Instrução Normativa nº 2, de 30 de março de 2009. Determina a publicação do Guia para Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos, em anexo e revoga a Instrução Normativa nº 6, de 18 de abril de 2007. Diário Oficial União. 1 abr. 2009;Seção 1:41-2.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução - RDC nº 4, de 28 de janeiro de 2015. Dispõe sobre a dispensa de notificações de lotes-piloto de medicamentos à Anvisa. Diário Oficial União. 29 jan 2015.
8. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products.. Note for guidance on process validation. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001.
9. Muzzio F, Ierapetritou M, Portillo P, Llusa M, Levin M, Morris K et al. A forward-looking approach to process scale-up for solid dose manufacturing. In: Augsburg LL, Hoag, SW. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. Vol. 3, p. 119-52.
10. Chaudhary K, Rana AC, Bala R, Seth N. Review: scale up process of tablet production: a prospective discussion. Int J Pharm Biol Sci. 2012;2(3):222-39.
11. Muzzio F. Engineering approaches for pharmaceutical process scale-up, validation, optimization, and control in PAT era. In: Levin M, editor. Pharmaceutical process scale-up. 3rd ed. Londres: CRC; 2011. (Drugs ad the pharmaceutical sciences). p. 58-69.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: process validation: general principles and practices. Revision 1. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services; 2011.
13. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: pharmaceutical development Q8(R2). [place unknown: publisher unknown]; 2009.
14. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Points to consider (R2). ICH - endorsed guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation. [place unknown: publisher unknown]; 2011.
15. Levin M, editor. Pharmaceutical process scale-up. 3rd ed. Londres: CRC; 2011. (Drugs ad the pharmaceutical sciences).
16. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: stability testing of new drugs and products Q1A(R2). [place unknown: publisher unknown]; 2003.



17. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. 2a ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
18. Paula IC, Ribeiro JLD. Problemas de *scaling up* no desenvolvimento de produtos farmacêuticos em empresas brasileiras. *Produto Produção*. 2001;5(3):17-32.
19. Ostrove S. Scale-up and process validation. In: Levin M, editor. *Pharmaceutical process scale-up*. 3rd ed. Londres: CRC; 2011. (*Drugs and the pharmaceutical sciences*). p. 109-16.
20. European Medicines Agency. *Guideline on Process Validation*. Draft. Londres, 29 mar. 2012.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Instrução Normativa nº 6, de 18 de abril de 2007. Guia para notificação de lotes-piloto de medicamentos. *Diário Oficial União*. 19 abr. 2007.
22. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. *Guidance for industry: SUPAC-MR: modified release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls. In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services; 1997.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução - RE nº 480, de 19 de março de 2002. Guia para a produção de lotes-piloto. *Diário Oficial União*. 20 mar. 2002.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução - RE nº 902, de 29 de maio de 2003. Guia para a notificação de lotes-piloto de medicamentos. *Diário Oficial União*. 1 jun. 2003.
25. Therapeutic Goods Administration. *Minor variations to registered prescription medicines: chemical entities: versão 1.2*. Woden, Australia: Therapeutic Goods Administration; 2013.
26. Health Canada. *Post-notice of compliance (NOC) changes: quality guidance appendix 1 for human pharmaceuticals*. Ottawa: Health Canada; 2011.
27. Food and Drug Administration. *Guidance for industry: SUPAC-IR: immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls. In vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services; 1995.
28. Association of Southeast Asian Nations. *Asean guideline on submission of manufacturing process validation data for drug registration*. [place unknown]: Association of Southeast Asian Nations; 2012.
29. Medicines Control Council. *Registration of medicines: stability*. Pretoria: Medicines Control Council; 2012.
30. World Health Organization. *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical product*. Geneva: World Health Organization; 2009. (WHO technical report series, vol. 953).
31. World Health Organization. *Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product: quality part*. Geneva: World Health Organization; 2013. (WHO technical report series, vol. 986).
32. Skelly JP, Van Buskirk GA, Savello DR, Amidon GI, Arbit HM, Dighe S et al. Scale-up of immediate release oral solid dosage forms. *Pharm Res*. 1993;10(2):313-6.
33. Saúde Web. Em 2015, Brasil deve assumir 6ª posição no mercado farmacêutico. 12 set 2011 [acesso em 10 set 2014]. Disponível em: <http://saudebusiness.com/noticias/em-2015-brasil-deve-assumir-6a-posicao-no-mercado-farmaceutico/>



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.
Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.