



**LILLIAN PEREIRA GOUVÊIA**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO  
NA EMPRESA SM REGULATORY SOLUTIONS LTDA  
(CAMPINAS - SP)**

**LAVRAS - MG  
2023**

**LILLIAN PEREIRA GOUVÊIA**

**ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO NA EMPRESA SM REGULATORY  
SOLUTIONS LTDA (CAMPINAS - SP)**

Relatório de Estágio Supervisionado  
apresentado à Universidade Federal de  
Lavras, como parte das exigências do  
Curso de Medicina Veterinária, para  
obtenção do título de Bacharel.

Prof. Dr. Marcos Ferrante  
Orientador  
M. V. Lucas Wamser Fonseca Gonzaga  
Co-orientador

**LAVRAS – MG  
2023**

**LILLIAN PEREIRA GOUVÊIA**

**ESTÁGIO SUPERVISIONADO REALIZADO NA EMPRESA SM REGULATORY  
SOLUTIONS LTDA (CAMPINAS - SP)**

**SUPERVISED INTERNSHIP CARRIED OUT AT THE COMPANY SM  
REGULATORY SOLUTIONS LTDA (CAMPINAS - SP)**

Relatório de Estágio Supervisionado  
apresentado ao Colegiado do Curso de  
Medicina Veterinária da Universidade  
Federal de Lavras, como parte das  
exigências do Curso de Medicina  
Veterinária, para obtenção do título de  
Bacharel.

APROVADO em 16 de junho de 2023.

M.V. M.Sc. Danilo Silva Marcon – Campinas/SP

M.V. M.Sc. João Vitor Fernandes Cotrim de Almeida – UFLA

M.V. Emanuely Ramos Tameirão – Instituto de Tecnologia em Fármacos  
(Farmanguinhos/FIOCRUZ)

Prof. Dr. Marcos Ferrante  
Orientador

M. V. Lucas Wamser Fonseca Gonzaga  
Co-orientador

**LAVRAS - MG  
2023**

## **AGRADECIMENTOS**

Dentre tantos sentimentos presentes ao se encerrar essa etapa, a gratidão por tudo que vivi, senti e aprendi, preenche meu coração. A profunda transformação que cursar a graduação em Medicina Veterinária ao longo desses anos me possibilitou como pessoa e como profissional, faz com que todas as experiências vividas sejam únicas e preciosas.

Agradeço à Deus e aos meus guias espirituais pela proteção durante todos os momentos.

Agradeço imensamente aos meus pais, Luci e José Ernesto por trabalharem tão arduamente ao longo da vida e me possibilitarem a dádiva de poder me dedicar inteiramente aos estudos, sempre com todo incentivo, colo e amor que existe em nossa família. Em especial à minha mãe, por ser o porto seguro da nossa família, por sempre me proporcionar amparo, carinho e amor diante de todos os percalços, agradeço por me fazer sentir abraçada e acreditar que o meu amado pai, está nos vendo de longe e muito feliz por onde conseguimos chegar. Agradeço ao meu irmão Juliano, por todo companheirismo, risadas e a sensação única de nos reunirmos a cada reencontro.

À família que a UFLA me presenteou em forma de amizade, Mateus, Angélica, Amanda e Bárbara, com vocês eu sei que não ando só. Aos meus amigos de curso e de vida, Melissa, Sibely, Izabelly, Jéssica, Laryssa, Érika, Luísa, João Vitor, Otávio e Lucas.

Ao Bruno meu companheiro de vida, obrigado por ser calma em meio ao meu mar agitado de sentimentos, por me amar e me incentivar até nos dias mais turbulentos, por fazer florescer esse amor tão lindo que existe na nossa família.

Agradeço ao meu professor, orientador e amigo Marcos Ferrante, por ter acreditado em mim até quando eu mesma desacreditava, por ter auxiliado a me reencontrar profissionalmente e em especial por escutar, entender e abraçar nos momentos que mais precisei, você me mostrou que ser um profissional empático e resiliente muda a vida das pessoas.

A todos os colegas do núcleo de estudos NEFARM e a equipe SM Regulatory Solutions, a trajetória se torna gratificante com vocês ao lado.

Por fim, agradeço a Odete, Dora e Marley, por me fazer sentir e lembrar o motivo de ter escolhido essa profissão, expressando o amor mais puro e genuíno através dos seus miados e latidos.

## RESUMO

O presente trabalho de conclusão de curso foi redigido como relatório de estágio supervisionado realizado na empresa SM REGULATORY SOLUTIONS LTDA, na cidade de Campinas (SP), no período de fevereiro de 2023 a junho de 2023, totalizando 408h referente a carga horária de atividades práticas da disciplina PRG107. A empresa em questão presta serviços de consultoria em assuntos regulatórios para setores de produtos farmacêuticos, biológicos de uso veterinário e alimentação animal. Diante do exposto, objetivou-se realizar a descrição das atividades desenvolvidas na área de assuntos regulatórios da empresa SM REGULATORY SOLUTIONS LTDA, bem como descrição do local de realização do estágio e gestão das atividades realizadas. Juntamente com o relatório foi elaborado um referencial teórico referente as regulamentações nacionais e internacionais e os demais guias orientativos a serem utilizados no processo de solicitação de registro de um produto farmacêutico de uso veterinário no Brasil conforme as regras estabelecidas pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA).

**Palavras-chaves:** Assuntos regulatórios. Produtos de Uso Veterinário. Farmacologia Veterinária. MAPA.

## **ABSTRACT**

This work was written as a supervised internship report carried out at the company SM REGULATORY SOLUTIONS LTDA., in the city of Campinas (SP), from February to June 2023, totaling 408 hours regarding the workload of practice activities of the discipline PRG107. The company in question provides consulting services in regulatory affairs for the pharmaceutical industry, biological products for veterinary use and animal feed sectors. In view of the above, the objective of this work was to describe the activities carried out in regulatory affairs of the company SM REGULATORY SOLUTIONS LTDA., as well as a description of the place where the internship was carried out and the management of the activities. Along with the report, a theoretical framework was prepared referring to national and international regulations and other guidelines to be used in the process of requesting the registration of a pharmaceutical product for veterinary use in Brazil, in accordance with the rules reinforced by the Ministry of Agriculture and Livestock (MAPA).

**Keywords:** Regulatory Affairs. Products for Veterinary Use. Veterinary Pharmacology. MAPA.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Vista panorâmica do Complexo Swiss Park Office.....	13
<b>Figura 2</b> - Sala de reuniões Swiss Park Office .....	13
<b>Figura 3</b> - Área de circulação do escritório no complexo Swiss Park Office.....	14
<b>Figura 4</b> - Área de alimentação Swiss Park Office .....	14

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Normativas e guias utilizados para estudos de eficácia de produtos farmacêuticos de uso veterinário (Adaptado de Roteiros de análise e referências técnicas do Ministério da Agricultura e Pecuária).....	33
<b>Tabela 2.</b> Normativas e guias utilizados para estudos de eficácia de produtos farmacêuticos antimicrobianos de uso veterinário (Adaptado de Roteiros de análise e referências técnicas do Ministério da Agricultura e Pecuária) .....	35
<b>Tabela 3.</b> Normativas e guias utilizados para estudos de eficácia de produtos farmacêuticos antiparasitários de uso veterinário (Adaptado de Roteiros de análise e referências técnicas do Ministério da Agricultura e Pecuária) .....	36
<b>Tabela 4.</b> Variáveis avaliadas nos animais para estudos de segurança para produtos de uso veterinário. (Adaptado de VICH GL 43).....	40
<b>Tabela 5.</b> Referências das normativas e guias utilizados para estudos de segurança de produtos de uso veterinário. ....	42
<b>Tabela 7.</b> Relação de documentos submetidos no SIPEAGRO - Opióide injetável para cães.....	53
<b>Tabela 8.</b> Itens do relatório técnico para produtos farmacêuticos de uso veterinário.....	54
<b>Tabela 9.</b> Informações adicionais necessárias para elaboração do relatório técnico de produtos antimicrobianos .....	56

## SUMÁRIO

<b>I – INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>II - ESTÁGIO REALIZADO NA EMPRESA SM REGULATORY SOLUTIONS</b> .....	12
<b>1 Descrição da empresa SM Regulatory Solutions</b> .....	12
<b>2 Descrição do local de estágio</b> .....	13
<b>3 Atividades desenvolvidas durante o período de estágio</b> .....	15
<b>4 Etapas de desenvolvimento e registro de um produto farmacêutico de uso veterinário</b> .....	15
<b>5 Solicitações de registros de produtos farmacêuticos de uso veterinário</b> .....	16
<b>6 Notificação de partida piloto para produtos farmacêuticos de uso veterinário</b> ....	16
<b>II. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
<b>1 Órgãos de regulamentação de produtos de uso veterinário</b> .....	19
<b>2 Regulamentações para produtos farmacêuticos de uso veterinário no Brasil e sistemas utilizados</b> .....	21
<b>3 Elaboração do dossiê de registro de produtos farmacêuticos de uso veterinário</b> .....	24
<b>3.1 Dossiê para produtos farmacêuticos em geral</b> .....	24
<b>3.1.1 Documentação farmacotécnica</b> .....	24
<b>3.1.2 Documentação de estudos clínicos de eficácia, segurança e resíduos</b> .....	27
<b>3.2 Estudos clínicos para produtos farmacêuticos de uso veterinário em geral</b> .....	28
<b>3.2.1 Solicitação e contratação do estudo</b> .....	28
<b>3.2.2 Elaboração do protocolo do estudo clínico</b> .....	29
<b>3.2.3 Elaboração do relatório do estudo clínico</b> .....	30
<b>3.2.4 Validação de metodologia analítica e bioanalítica</b> .....	30
<b>3.3 Estudos de eficácia para produtos farmacêuticos de uso veterinário</b> .....	31
<b>3.4 Estudos de eficácia de antimicrobianos para produtos farmacêuticos de uso veterinário</b> .....	34
<b>3.5 Estudos de eficácia de antiparasitários para produtos farmacêuticos de uso veterinário</b> .....	35
<b>3.6 Estudos de segurança para produtos farmacêuticos de uso veterinário</b> .....	38
<b>3.7 Estudos de depleção de resíduos para produtos farmacêuticos de uso veterinário</b> .....	43
<b>4. Conclusão</b> .....	46
<b>III – RELATOS DE CASO</b> .....	47

<b>1. Elaboração do relatório técnico para produto farmacêutico de uso veterinário - opioide injetável para cães .....</b>	<b>47</b>
<b>1.1 Relação dos itens do relatório técnico .....</b>	<b>47</b>
<b>1.2 Submissão do relatório técnico no SIPEAGRO .....</b>	<b>52</b>
<b>2. Elaboração do relatório técnico para registro de produto farmacêutico de uso veterinário - antimicrobiano injetável para bovinos .....</b>	<b>54</b>
<b>IV – CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO 1 - Modelo de notificação de partida piloto.....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO 2 - Modelo de Relatório Técnico para produtos farmacêuticos de uso veterinário.....</b>	<b>65</b>

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CAPA SEI - Formulário a ser entregue no momento do protocolo do processo na SFA da jurisdição do interessado para orientar a montagem do processo no sistema SEI.

CBM – Concentração Bactericida Mínima

CEUA - Comitê de Experimentação e Uso de Animais

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CLSI –Clinical and Laboratory Standards Institute

CVL – Certificado de Venda Livre

I.N - Instrução Normativa

IAP - Indepe de Autorização Prévia

IFA - Insumo farmacêutico ativo

MAPA - Ministério da Agricultura e Pecuária

PIV - Produto Veterinário Investigado

PP - Partida Piloto

SEI - Sistema Eletrônico de Informações

SFA - Superintendência Federal de Agricultura

SIPEAGRO - Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários

VICH - Veterinary International Conference on Harmonization

## I – INTRODUÇÃO

O presente trabalho compõe o estágio curricular supervisionado, incluso na disciplina PRG 107, prevista na grade curricular do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras (UFLA). As atividades correspondem a 68 h de carga horária teórica e 408 h de prática. A importância desta atividade na formação do médico veterinário corresponde à oportunidade para o aluno vivenciar experiências profissionais fora do ambiente acadêmico, de modo que estas aperfeiçoem as habilidades necessárias ao exercício da profissão.

Este relatório descreve a estrutura as atividades realizadas na empresa SM Regulatory Solutions que atua na área de consultoria de assuntos regulatórios de produtos de uso veterinário, durante o período de 23 de março a 6 de junho de 2023, totalizando 408 horas, na área de Assuntos Regulatórios. O relatório descreve a organização estrutural da empresa, dos órgãos regulatórios e do processo de registro de produtos farmacêuticos de uso veterinário.

O estágio foi realizado sob a orientação do Prof. Dr. Marcos Ferrante, membro do corpo docente da Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras (FZMV/UFLA), responsável pela disciplina de Farmacologia Veterinária, Toxicologia Veterinária, docente no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da mesma instituição e coordenador do Núcleo de Estudos em Farmacologia Aplicada (NEFARM).

A área de assuntos regulatórios de produtos de uso veterinário compreende uma vasta gama de processos relacionados ao cadastro e/ou registro inicial e pós-registro de produtos de uso veterinário e estabelecimentos que fabriquem, comercializem ou distribuam esses produtos. Tais processos garantem a idoneidade e segurança das etapas de pesquisa, desenvolvimento, fabricação, registro e comercialização, desde a matéria prima até o produto acabado, incluindo o cumprimento da legislação no que diz respeito às plantas fabris. Os departamentos regulatórios dentro da indústria de produtos de uso veterinário são responsáveis pela elaboração, análise e manutenção de documentos que garantem amparo legal das atividades desenvolvidas na empresa, respaldando-a legalmente quanto às exigências regulatórias. Dentre as atividades e documentos elaborados pela SM Regulatory Solutions, podem ser citadas todas as análises e solicitações de processos que englobam licenças de funcionamento do estabelecimento, licença de produtos de uso veterinário, autorização para fabricação e exportação, análises de projetos de pesquisa e desenvolvimento quanto suas adequações às recomendações de boas práticas clínicas (BPC) e de boas práticas de fabricação (BPF). Além

disso, a empresa possui foco no atendimento para adequação a atualizações sobre regulamentação, e atua em inteligência regulatória, visando analisar os aspectos que podem causar impactos futuros à empresa contratante e em seus produtos.

## **II - ESTÁGIO REALIZADO NA EMPRESA SM REGULATORY SOLUTIONS**

### **1 Descrição da empresa SM Regulatory Solutions**

A empresa SM Regulatory Solutions atua no mercado de produtos de uso veterinário e alimentação animal por meio de consultorias na área de assuntos regulatórios, atendendo indústrias farmacêuticas e de *pet food*, tanto no Brasil como no exterior, com clientes em países como Uruguai, Espanha, Argentina e Índia. A equipe geral é composta por 10 pessoas, dentre elas uma equipe de analistas médicos veterinários, equipe financeira e equipe jurídica.

A ausência de uma equipe de assuntos regulatórios dentro de algumas indústrias faz com que estas despendam muito tempo para qualificação de profissionais especializados nesta área. Por isso, alguns laboratórios optam por contratar uma empresa terceirizada para gerenciamento das atividades regulatórias.

Com o escritório localizado no complexo Swiss Park Office, na cidade de Campinas (São Paulo), a empresa foi fundada em 2018 para atender as demandas de consultorias destinadas a empresas farmacêuticas de produtos veterinários e alimentação animal. Dentre as atividades desenvolvidas, a consultoria atende empresas e pessoas jurídicas para adequação de exigências no âmbito regulatório. As atividades realizadas são as seguintes: 1 - para empresa farmacêutica: registro e renovação de licença de estabelecimento para fabricação, armazenamento e distribuição, registro de produtos farmacêuticos veterinários e produtos biológicos, manutenção e adequação à legislação quanto à exportação e importação de produtos e matérias-primas, elaboração e revisão de dossiês de produtos veterinários, atendimento de exigências regulatórias, elaboração e revisão de rotulagem e monitoria de estudos clínicos; 2 - para empresas de alimentação animal: revisão de material de embalagem, e análise de formulação e composição de produtos destinados à alimentação animal. A empresa também realiza treinamentos técnicos para equipes regulatórias e potencialmente fornece suporte para gestão de atividades de projetos.

## 2 Descrição do local de estágio

O escritório da empresa fica localizado no Bloco F do prédio Vernier dentro do Complexo Swiss Park Office, na cidade de Campinas (SP). O Swiss Park Office é um condomínio de escritórios destinado ao co-working de empresas. A estrutura do escritório possui uma área de recepção e conta com duas salas de reuniões, cada uma delas equipada com uma mesa, um monitor para apresentação de projetos, um quadro de reuniões e notebooks para uso dos colaboradores. Além disso, o escritório possui uma copa com utensílios e eletrodomésticos para alimentação e banheiro.

**Figura 1 - Vista panorâmica do Complexo Swiss Park Office**



*Fonte: Página do site Swiss Park Office (2023). Disponível em: <https://swisspark.com.br/swiss-park-office/>*

**Figura 2 - Sala de reuniões Swiss Park Office**



*Fonte: Da autora (2023)*

**Figura 3 - Área de circulação do escritório no complexo Swiss Park Office**



*Fonte: Da autora (2023)*

**Figura 4 - Área de alimentação Swiss Park Office**



*Fonte: Da autora (2023)*

### **3 Atividades desenvolvidas durante o período de estágio**

As atividades desenvolvidas durante o período estágio compreenderam: montagem e análise dossiês para registro de produtos farmacêuticos de uso veterinário, cadastro de produtos de uso veterinário isentos de registro (importados e nacionais), elaboração de bula e contratação de estudos clínicos, revisões de literatura, registro e licenciamento de estabelecimento no CRMV (Conselho Regional de Medicina Veterinária) para fabricante de produtos farmacêuticos, solicitações de licença provisória, resposta de ofícios a exigências do órgão de regulamentação de produtos veterinários, análise e revisão de documentação de produtos, e participação em feiras de negócios. Além disso, houve a participação em reuniões semanais de alinhamento com a equipe interna a respeito do andamento dos projetos desenvolvidos e reuniões com os clientes da consultoria.

Todas as atividades desenvolvidas compreendem uma grande parcela da atuação do médico veterinário no departamento de assuntos regulatórios.

### **4 Etapas de desenvolvimento e registro de um produto farmacêutico de uso veterinário**

O processo de desenvolvimento de um produto veterinário envolve inúmeras etapas, desde a pesquisa e o desenvolvimento de um novo fármaco ou formulação, a parte farmacotécnica, com realização de análises que garantam a execução das etapas de controle de qualidade, como estudos de estabilidade, controle microbiológico e físico-químico da formulação, etapa de estudos clínicos (*in vitro e in vivo*) para determinação de eficácia, segurança e resíduos do produto, tanto no animal quanto no meio ambiente, até a finalização do processo de registro junto ao órgão regulatório responsável, de modo que o produto possa ser comercializado.

As etapas de desenvolvimento do produto e os testes necessários, devem seguir as regulamentações estipuladas pelos órgãos regulatórios como a Organização Mundial da Saúde (OMS), Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicine Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) entre outros. Para registro do produto no Brasil, as regulamentações do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) devem ser seguidas, ocorrendo variações de acordo com cada classificação de produto e a espécie animal alvo.

O conjunto de documentos relativos às etapas realizadas durante esses processos compõe o dossiê de registro inicial de um produto de uso veterinário, os quais são submetidos a uma rigorosa análise para emissão da licença de comercialização do produto.

## **5 Solicitações de registros de produtos farmacêuticos de uso veterinário**

O processo de solicitação de registro de um novo produto farmacêutico de uso veterinário é realizado por meio da submissão de documentos que compõem o dossiê do produto. O dossiê é composto por informações acerca do processo de fabricação e composição do produto e insumos, de fornecedores dos insumos utilizados (de compostos químicos a material de embalagem), documentação de garantia da qualidade, com estudos que comprovem a durabilidade e esterilidade dos insumos utilizados até o produto acabado, validações para as metodologias utilizadas nas análises, e de estudos clínicos que comprovem a eficácia e segurança no animal e no meio ambiente. Além desse amplo conjunto de documentos, incluem as autorizações dos estabelecimentos para fabricação, comercialização e distribuição desses produtos.

A solicitação e submissão dos documentos referentes ao registro dos produtos de uso veterinário ocorrem por meio do sistema ATHENA do Ministério da Agricultura e Pecuária instituído após a publicação da Portaria nº 779, de 5 de abril de 2023 - SDA/MAPA, "Institui, no âmbito do Ministério da Agricultura e Pecuária - MAPA, o uso do Sistema Eletrônico de gerenciamento, avaliação e automação de processos relacionados a Insumos Pecuários - ATHENA", este que é interligado com o Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários (SIPEAGRO), vinculado ao Ministério da Agricultura e Pecuária. O envio da documentação é realizado através do acesso com login e senha fornecidos ao responsável técnico da empresa ou o representante desta.

## **6 Notificação de partida piloto para produtos farmacêuticos de uso veterinário**

A primeira comunicação realizada pela empresa interessada no registro do produto farmacêutico de uso veterinário, com o MAPA é constituída pela realização da Notificação de

Partida Piloto, regulamentada pela Instrução Normativa Nº 26, de 16 de setembro de 2005. A partida piloto constitui uma parcela representativa da partida comercial (industrial), produzida sob as mesmas condições de equipamentos e instalações, de maneira a garantir a reprodutibilidade das especificações farmacotécnicas. A notificação é realizada com informações que identifiquem o estabelecimento, fabricante e solicitante, quanto à forma qualitativa do princípio ativo e de excipientes, descrição da apresentação e forma farmacêutica, breve descrição do processo geral de fabricação, do código de identificação dos três lotes, e quanto à data prevista para início da produção de cada lote. O documento é assinado pelo responsável técnico da empresa, e a notificação deve ser realizada até 45 dias antes do início da produção da partida piloto; em caso de alterações, é necessário que estas sejam informadas em até 15 dias. Desde 2016, a produção da partida piloto é uma atividade independente de autorização prévia (IAP).

O envio da solicitação é destinado à Superintendência Federal de Agropecuária (SFA), e protocolado via SEI - Sistema Eletrônico de Informações. A solicitação deve ser composta da identificação do processo categorizado como “PRODUTO VETERINÁRIO 005 – PARTIDA PILOTO”, nos padrões do documento intitulado **Anexo 1 - Modelo de Notificação de Partida Piloto** presente no final deste relatório.

### ***Documentação do dossiê***

A documentação que compõe o dossiê de um produto farmacêutico de uso veterinário varia de acordo com o tipo de produto a ser registrado, a classe farmacêutica, espécie na qual será utilizado, e origem do produto (importado ou nacional). Dentre os principais documentos, pode-se agrupá-los em algumas categorias, sendo elas as seguintes:

### ***Documentos Administrativos***

Documentação do estabelecimento solicitante e estabelecimento fabricante, importador ou distribuidor: esse conjunto de documentos diz respeito à comprovação da regularidade do estabelecimento que deseja registrar determinado medicamento. A documentação administrativa é composta pela licença emitida pelo MAPA para comprovar e designar as atividades que o estabelecimento está autorizado a realizar. As etapas de desenvolvimento de um produto farmacêutico de uso veterinário podem ser realizadas em diferentes plantas fabris, e em caso de produtos importados e nacionais, faz-se necessária a documentação da autorização de funcionamento da planta fabril, a nível municipal e estadual, assim como o contrato de terceirização, caso alguma das etapas de produção (elaboração, manipulação e envase) seja

realizada em outra planta fabril, além disso há o documento de certificado de livre venda (CLV), que estabelece a autorização da produção e venda no país de origem.

### ***Documentos Farmacotécnicos***

Os documentos farmacotécnicos compõem as informações acerca da composição e das etapas de controle de qualidade do produto (fórmula, certificados de análises da matéria prima, do insumo farmacêutico ativo e excipientes, especificações de teor, métodos de controle biológico, microbiológico, físico e físico químico, validação, documentação do produto acabado e documentação do material de embalagem), do processo de fabricação (relatório de fabricação da partida piloto e similaridade das três partidas piloto), de estudos de estabilidade acelerada, estabilidade de longa duração, estabilidade de acompanhamento e do período de utilização.

### ***Documentos de Estudos Clínicos***

Esse conjunto de documentos refere-se a etapa engloba que descrevem a eficácia, segurança, os resíduos e biodisponibilidade dos produtos, sendo compostos por um cronograma que visa definir o período de realização dos ensaios clínicos, com previsão das etapas de estudos *in vitro* (análise microbiológica, por exemplo), estudos *in vivo* (quando o fármaco é administrado em um animal, nas doses previamente definidas de acordo com referências bibliográficas, e correlacionadas com a formulação do produto). Estes permitem a avaliação da eficácia e da forma como o organismo do animal responde à medicação; no protocolo de estudo clínico constam informações a respeito dos períodos das coletas das amostras que serão realizadas. A partir das informações geradas com o protocolo e a condução do estudo clínico, elabora-se o relatório deste, descrevendo as análises realizadas e os resultados obtidos. Os estudos clínicos para registro de medicamentos são realizados de acordo com as orientações contidas no Decreto 5053, de 22 de abril de 2004 e da Portaria nº 74, de 11 de junho de 1996: “Aprovar os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos biológicos, farmacêuticos, farmoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário”. Além disso, são obedecidas as diretrizes contidas na Portaria nº 301, de 19 de abril de 1996: “Aprovar as normas complementares anexas, elaboradas pela Secretaria de Defesa Agropecuária, a serem observadas pelos estabelecimentos que fabriquem e/ou comerciem produtos de uso veterinário” e demais orientações internacionais aceitas pelo MAPA. Além do relatório e protocolo dos estudos clínicos, os documentos de validação da metodologia utilizada,

autorização pelo comitê de ética e os dados brutos dos estudos estão presentes nesse grupo de documentação.

### ***Documentação de modelos de rótulos, invólucros, cartucho e bulas***

Os modelos de rotulagem dos produtos de uso veterinário compõem parte do dossiê do produto, e são enviados para análise prévia junto ao MAPA. Para produtos farmacêuticos de uso veterinário, os componentes de rótulo, rótulo-bula, cartucho e bula, devem conter informações de acordo com as especificações do capítulo VII, intitulado “ROTULAGEM”, do Decreto nº 5053 de 22 de abril de 2004, e em legislações específicas para determinadas classes farmacêuticas como antimicrobianos e antiparasitários.

## **II. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **1 Órgãos de regulamentação de produtos de uso veterinário**

No Brasil, os produtos de uso veterinário farmacêuticos biológicos e de alimentação animal são regulamentados pelo Ministério da Agricultura e Pecuária dentro da Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) e dentro da subdivisão do Departamento de Saúde Animal e Insumos Agropecuários (DSA) do mesmo ministério. A subdivisão do DSA que abrange os produtos farmacêuticos de uso veterinário, é denominada Coordenação Geral de Medicamentos Veterinários (CGMV), que engloba a CGIP – Coordenação Geral de Insumos e Produtos, os quais os processos de registros desses produtos são encaminhados a Divisão de Registro de Produtos Veterinários (Biológicos e Farmacêuticos) (DRPV), com auxílio da fiscalização realizada pela Divisão de Fiscalização de Produtos Veterinários (DFPV).

A regulamentação de toda as ações que envolvem produtos de uso veterinário, seus estabelecimentos fabricantes, armazenadores e distribuidores, etapas de registro e pós-registro são dispostos no “DECRETO-LEI Nº 467, DE 13 DE FEVEREIRO DE 1969 que dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabricam e dá outras providências”, e fiscalização mediante as instruções normativas adjuntas ao “Decreto Nº 5.053, de 22 de Abril de 2004 - Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências”, a última versão foi publicada através do Decreto nº 8.840, de 24 de agosto de 2016. Em 27 de Julho de 2022 o Ministério da Agricultura e Pecuária abriu consulta pública para atualização do presente decreto (BRASIL, 2022).

Como forma de complementar as disposições não abordadas no presente decreto são adicionadas instruções normativas, portarias e ofícios, que possuem funções de revogar, atualizar, notificar, adicionar novas instruções e estabelecer os detalhes determinados pelos decretos anteriores.

Além das regulamentações em âmbito federal dispostas pelo MAPA, são acrescentadas orientações específicas de acordo com cada estado brasileiro sobre o arcabouço de produtos de uso veterinário e estabelecimentos. Como exemplo podemos mencionar o Instituto Mineiro de Agropecuária e o órgão de Defesa Agropecuária do Estado de São Paulo. (MINAS GERAIS 2023; SÃO PAULO, 2023).

As normativas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária complementam as exigências não abordadas nas regulamentações específicas para produtos de uso veterinário que possuem impacto em animais de produção destinados ao consumo humano. (BRASIL, 2021).

Atualmente, de acordo com o estabelecido pelo MAPA, a realização de procedimentos cuja regulamentação não seja abrangida nos documentos oficiais podem ser realizados de acordo com referências de órgãos regulatórios internacionais. Na Europa o principal órgão regulador é a European Medicines Agency (EMA) abrangendo a área de saúde humana e uma divisão de saúde animal que fornece informações por meio de guias para procedimentos e regulamentações de medicamentos para uso veterinário na União Europeia (UE), através dessas regulamentações e como forma de facilitar a importação e exportação de produtos de uso veterinário entre Japão, Estados Unidos e países da União Europeia, foi elaborado o programa de Cooperação Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos Veterinários (VICH) constituindo-se de guias de controles de qualidade oriundos de estudos farmacotécnicos e clínicos, os quais também são aceitos pelo MAPA.

Na América o Comitê de Las Américas de Medicamentos Veterinários (CAMEVET), desempenha a função de harmonizar as regulamentações para registro e controle de medicamentos de uso veterinário na América Latina. Outro órgão de suma importância regulatória para o mundo e para o Brasil, é o *Food and Drug Administration* (FDA), que compreende uma agência reguladora ligada ao departamento de saúde do governo norte-americano, no qual as regulamentações para fármacos, vacinas e alimentação estão inclusos em uma subdivisão chamada “Centro de Medicina Veterinária”.

## **2 Regulamentações para produtos farmacêuticos de uso veterinário no Brasil e sistemas utilizados**

A regulamentação dos produtos de uso veterinário é apresentada mediante a publicação de legislações específicas estabelecidas pelo Ministério da Agricultura e Pecuária, juntamente com a complementação de referências internacionais. Para produtos farmacêuticos de uso veterinário no Brasil, o desenvolvimento destes embasados rigorosamente nas exigências estabelecidas por meio de portarias, atos, ofícios e normativas.

Dentre as principais regulamentações estão presentes o “Decreto-lei N° 467, de 13 de fevereiro de 1969 que dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabricam e dá outras providências” e as determinações do Decreto N° 5.053, de 22 de abril de 2004 que “Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências” para o âmbito de registro de produtos de uso veterinário é complementado pelas seguintes regulamentações:

### *Instruções Normativas*

- Instrução Normativa MAPA n° 9, de 27 de junho de 2003 - Proíbe a fabricação, a manipulação, o fracionamento, a comercialização, a importação e o uso dos princípios ativos cloranfenicol e nitrofuranos e os produtos que contenham estes princípios ativos, para uso veterinário e suscetível de emprego na alimentação de todos os animais e insetos.
- Instrução Normativa MAPA n° 13, de 3 de outubro de 2003 - Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e Glossário.
- Instrução Normativa SDA/MAPA n° 15, de 9 de maio de 2005 - Aprova o Regulamento Técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, constante do Anexo, que poderá ser utilizado como referência pelas empresas, para fins de registro desses produtos no Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários.
- Instrução Normativa MAPA n° 11, de 08 de junho de 2005 - Estabelece o Regulamento, roteiro e tabela sobre manipulação de produtos veterinários.
- Instrução Normativa SDA/MAPA n° 26, de 16 de setembro de 2005 - Aprova o Regulamento Técnico para elaboração de partida-piloto de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica.

- Instrução Normativa MAPA nº 4, de 07 de fevereiro de 2006 - Aprova as diretrizes anexas, para realização de inspeção de estabelecimentos fabricantes de produtos de uso veterinário no Exterior.
- Instrução Normativa MAPA nº 26, de 9 de julho de 2009 - Aprova o Regulamento Técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário.
- Instrução Normativa MAPA nº 34, de 21 de outubro de 2015 – Institui, no âmbito do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, o Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários – SIPEAGRO
- Instrução Normativa SDA/MAPA nº 23, de 22 de dezembro de 2016 - Estabelece os critérios e procedimentos necessários para as alterações de registro de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica e biológica.
- Instrução Normativa SDA/MAPA nº 35, de 11 de setembro de 2017 - Estabelece os procedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas a controle especial, quando destinadas ao uso veterinário, relacionadas no Anexo I desta Instrução Normativa, e dos produtos de uso veterinário que as contenham.
- Instrução Normativa SDA/MAPA nº 55, de 04 de dezembro de 2018 – Altera a Instrução Normativa nº 35, de 11 de setembro de 2017, que trata dos produtos veterinários sujeitos ao controle especial.
- Instrução Normativa SDA/MAPA nº 50, de 23 de janeiro de 2019 – Altera a Instrução Normativa nº 29, de 14 de setembro de 2010, que trata de procedimentos para a importação de produtos veterinários.
- Instrução Normativa SDA/MAPA nº 31, de 22 de novembro de 2019 – Altera o artigo 15 da Instrução Normativa SDA nº 30, de 13 de setembro de 2018, que trata das situações de dispensa de controle de qualidade oficial de produtos de uso veterinário.

#### *Portarias*

- Portaria SDA/MAPA nº 74, de 11 de junho de 1996 - Aprova os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos biológicos, farmacêuticos, fitoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário.
- Portaria SDA/MAPA nº 48, de 12 de maio de 1997 - Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, elaborado pelo Departamento de Defesa Animal a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário.

- Portaria SDA/MAPA nº 72, de 2 de junho de 2017 – Estabelece, no âmbito deste Ministério, os critérios para priorização de processos de registro e alteração de registro de produtos de uso veterinário.
- Portaria SDA/MAPA nº 200, de 22 de janeiro de 2021 – Estabelece procedimentos para adequação de registro de produtos de uso veterinário frente à alteração do Limite Máximo de Resíduos - LMR.

#### *Atos*

- Ato CPV/DFIP/SDA/MAPA nº 10, de 16 de setembro de 2005 - Torna público o Roteiro para inspeção de Boas Práticas de Fabricação de produtos veterinários de natureza farmacêutica.
- Ato CPV/DFIP/SDA/MAPA nº 4, de 24 de abril de 2007 - Torna público o procedimento para preenchimento e encaminhamento do formulário de solicitação, alteração ou cancelamento de registro de produtos de uso veterinário.
- Nota Técnica nº 1 2017 DFPV/CPV/DFIP/MAPA/SDA/MAPA, de 30 de outubro de 2017 - Orienta sobre procedimentos a serem observados em caso de reprovação de produto de uso veterinário em análise de fiscalização.

Todas as demais notificações e ofícios informativos enviados aos laboratórios são acessados através do Sistema de Monitoramento de Atos Normativos (SISMAN), que possui o objetivo de promover a implantação de boas práticas regulatórias no âmbito da Secretaria de Defesa Agropecuária. O SINDAN (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal) possui participação conjunta da maioria das empresas nacionais de saúde animal, que permite a divulgação de atualizações perante as regulamentações do MAPA (BRASIL, 2023).

Os principais sítios eletrônicos do Ministério da Agricultura e Pecuária utilizados nos processos de registro dos produtos de uso veterinário e estabelecimentos da cadeia produtiva, são o Sistema Integrado de Produtos e Estabelecimentos Agropecuários (SIPEAGRO) utilizado para emissão de licenças, registros e cadastro de estabelecimentos e produtos agropecuário, assim como o acompanhamento dos processos administrativos de fiscalização. O SEI - Sistema Eletrônico de Informações é um sistema complementar ao SIPEAGRO também para o gerenciamento de solicitações - as solicitações que não são exclusivamente protocoladas no SIPEAGRO são protocoladas via SEI, dentre um dos exemplos está a solicitação de emissão de licença provisória ou cadastro de produtos de uso veterinário que são isentos de registro.

Juntamente com esses sistemas, a partir do mês de abril de 2023 por meio da Portaria SDA Nº 779, de 5 de abril de 2023 foi implementado o sistema ATHENA, que possui como objetivo automatizar o gerenciamento de informações relacionadas aos insumos agropecuários.

### **3 Elaboração do dossiê de registro de produtos farmacêuticos de uso veterinário**

#### **3.1 Dossiê para produtos farmacêuticos em geral**

##### **3.1.1 Documentação farmacotécnica**

A documentação farmacotécnica que compõe o dossiê de um produto farmacêutico de uso veterinário compreende monografias e referências técnicas, que informam e garantem a seguridade e idoneidade dos componentes presentes na formulação de um produto, descrevendo-o qualiquantitativamente, assim como certificações dos processos de fabricação e equipamentos utilizados. Essas exigências são orientadas pelo Decreto 5053, de 22 de Abril de 2024, e pela Instrução Normativa MAPA nº 13, de 3 de outubro de 2003, que “Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário”. Dentre os principais guias utilizados e aceitos para elaboração de tais documentos, de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Agricultura e Pecuária, há referências nacionais e internacionais.

Quanto à formulação do produto farmacêutico de uso veterinário, o insumo farmacêutico ativo (IFA) é o componente principal para que o produto seja eficaz, garantindo a ação terapêutica no combate à doença ou ao sintoma para o qual aquele produto é indicado. Os excipientes de um produto farmacêutico compreendem todos os compostos, utilizados na formulação, que não possuem ação terapêutica; esses são empregados na preparação do produto, e exercem inúmeras funções, como ajuste de peso, regulação do pH, veículo, dentre outros. (BRASIL,2022).

Para registro do produto de acordo com o capítulo de “Controle de Qualidade” do Art. 46. do Decreto 5053, de 22 de abril de 2004, exige-se que sejam apresentados todos os documentos referentes ao controle de qualidade de matéria prima, excipientes e produtos acabados. a título de exemplo, há os laudos de análises do IFA quanto a parâmetros físicos (aparência, aspecto, odor, solubilidade, etc.), químicos (pH, teor do ativo e densidade), microbiológicos e físico-químicos (p. ex.: teor do ativo), assim como os respectivos métodos de controles utilizados para determinação quali quantitativa do ativo na matéria prima e no produto acabado, com os limites de tolerância de cada uma das análises. Além das análises quali

quantitativas, a documentação dos componentes da formulação deve ser composta por informações claras quanto à origem dos insumos utilizados, laudo elaborado pelo fornecedor do insumo, com respectivos lotes e período de validade. A documentação em questão deve se referir a todos os materiais utilizados na partida piloto fabricada.

Todos os métodos empregados para as avaliações realizadas no insumo farmacêutico ativo devem conter a descrição do procedimento, e a metodologia de análise pode ser executada internamente pelo fabricante ou de acordo com métodos descritos na farmacopeia brasileira ou farmacopeias internacionais - ambos os casos necessitam da realização do processo de validação da metodologia analítica empregada. A etapa de validação compreende a comprovação de que um procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema conduz efetivamente aos resultados esperados. Caso os métodos empregados em tais análises não estejam previamente determinados em compêndio nacional ou internacional, necessitam da elaboração da Validação de Metodologia Analítica. As validações de metodologia analítica necessárias ao registro de um produto variam de acordo com o tipo de ensaio, processo a ser realizado ou insumo presente na formulação, além dos objetivos, podendo ser utilizadas para fins de identificação, teste de pureza, doseamento perante uma dissolução, uniformidade do conteúdo ou potência (RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017 - ANVISA). Os principais parâmetros utilizados nas validações de metodologia analítica são exatidão, precisão, repetibilidade, seletividade, limite de detecção, limite de quantificação, linearidade e intervalo (BRASIL, 2017).

As validações de metodologia bioanalítica devem estar presentes nos estudos clínicos de eficácia, segurança e resíduos, para os quais são descritos os métodos utilizados para quantificação do fármaco em plasma e outras matrizes biológicas. O material utilizado no processo de envase do produto deve ser apresentado mediante o envio do certificado de análise de embalagem, emitido pelo fornecedor, contendo as especificações de matérias primas e respectivos tamanhos.

O item referente à formulação, presente no relatório técnico do produto farmacêutico de uso veterinário, é descrito conforme a notificação de partida piloto. Esta, de acordo com a IN 26, de 16 de setembro de 2005, que “Aprova o Regulamento Técnico para elaboração de partida-piloto de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica”, é definida como uma partida representativa da partida comercial (industrial), produzida nas mesmas condições, equipamentos e instalações, com a finalidade de se avaliar a reprodutibilidade do processo e o atendimento às especificações farmacotécnicas. Para submissão do registro é necessário o envio

do relatório de três partidas piloto consecutivas, assim como o relatório do estudo de similaridade destas que descreve e garante a homogeneidade dos processos realizados.

Os estudos de estabilidade presentes na composição do dossiê dos produtos de uso veterinário são determinantes da data de validade da matéria-prima ou do produto acabado, assim como das orientações quanto às condições de armazenamento e de transporte. Estes estudos estão regulamentados pela Instrução Normativa SDA/MAPA nº 15, de 9 de maio de 2005, que aprova o regulamento técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, e são executados de acordo com o tipo de fármaco utilizado, finalidade terapêutica e condição de realização do teste.

Os estudos de estabilidade acelerada são utilizados para determinação do prazo de validade provisório de um produto farmacêutico (24 meses). Estes são realizados sob condições forçadas de armazenamento e em período relativamente curto de tempo; no Brasil, as condições para estabilidade acelerada são temperaturas entre  $40 \pm 2$  °C e umidade relativa (UR) de  $75 \pm 5$  %, por um período de seis meses, ou  $50 \pm 2$  °C e  $90 \pm 5$  % de UR, por um período de três meses. São avaliados os parâmetros de degradação química e/ou física do fármaco ou produto, sendo estas avaliações permitidas apenas para submissão de análise inicial do registro do produto. Em casos de produtos importados para submissão de registro no Brasil, faz-se necessária a realização de novos estudos de estabilidade nas condições supramencionadas.

O estudo de estabilidade de longa duração é aquele utilizado para determinação do prazo de validade definitivo. O teste empregado permite a avaliação dos parâmetros físicos, químicos, além de alterações biológicas e microbiológicas. Para emissão da licença definitiva de um produto farmacêutico de uso veterinário é obrigatória a apresentação deste estudo, e as condições de realização dos testes de estabilidade de longa duração são: para produtos cuja recomendação seja conservar à temperatura ambiente -  $30 \pm 2$  °C e  $65 \pm 5$  % de UR; para produtos que necessitam ser refrigerados, os testes são realizados em temperaturas de  $15 \pm 2$  °C e  $65 \pm 5$  % de UR. Dentre os parâmetros de estabilidade do produto farmacêutico de uso veterinário, o estudo de estabilidade de acompanhamento é o mesmo estudo de estabilidade de longa duração, entretanto, repetido após determinado período para se garantir que o prazo de validade previamente determinado se mantém. O estudo de estabilidade de período de utilização se faz necessário em casos de produtos multidoses, de modo que a partir de um único frasco seja feita a abertura e retirada do conteúdo para utilização em diferentes intervalos. Após a conclusão dos estudos de estabilidade, as informações de condições de armazenamento devem ser descritas no relatório técnico, e o material de embalagens primárias e secundárias se

enquadrar em uma das seguintes diretrizes: “Conservar à temperatura ambiente (15 a 30 °C), sob refrigeração (2 a 8 °C), congelado (-5 a -20 °C) ou abaixo de -18 °C” - quaisquer informações complementares relevantes precisam ser adicionadas ao relatório (BRASIL, 2005).

### 3.1.2 Documentação de estudos clínicos de eficácia, segurança e resíduos

Dentre os documentos que compõem o dossiê de um produto veterinário estão presentes documentos referentes aos estudos clínicos do produto e respectivas validações, compostos pelo protocolo do estudo clínico, relatório do estudo, por dados brutos e referências bibliográficas utilizadas.

Para se obter o registro inicial de produtos farmacêuticos de uso veterinário, e realizar algumas alterações pós-registro, como ampliação da indicação do produto para uma nova espécie, alteração da dose ou via de administração, ampliação do período de carência, dentre outros, são necessárias a realização e apresentação de estudos clínicos nas espécies para as quais determinados produtos serão indicados, conforme estabelecido no parágrafo 1º do Art. 24 do Decreto 5053, de 22 de abril de 2004. Tais estudos compreendem a análise de um produto ou formulação a respeito da eficácia, segurança e resíduos, quando o produto for indicado para animais de produção, e podem ser realizados por instituições de ensino e Centros de Pesquisas Clínicas Veterinárias (*Clinical Research Organization - CRO*), que possuam aprovação prévia de um Comitê de Experimentação e Uso de Animais (CEUA). Os estudos clínicos devem ser desenvolvidos segundo as premissas de Boas Práticas Clínicas, que garantem a qualidade científica e ética das abordagens utilizadas para delinear, conduzir, monitorar, analisar e elaborar os relatórios dos estudos clínicos (CRMV-SP, 2021). Além das referências nacionais, os estudos também são conduzidos de acordo com o guia VICH GL9 (*Good Clinical Practice*), elaborado com base nos princípios da Cooperação Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos Para o Registro de Produtos Médicos Veterinários (VICH – *International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products*), e que prevê um padrão para registro de produtos veterinários nos EUA, União Europeia e Japão, facilitando a aceitação mútua entre estas regiões e países como o Brasil. A forma como os estudos clínicos para produtos farmacêuticos de uso veterinário é conduzida se diferencia de acordo com a classe farmacêutica do produto, as indicações de tratamento e especialmente as espécies nas quais serão utilizados.

A apresentação da documentação referente aos estudos clínicos de um produto farmacêutico de uso veterinário compõe a relação de documentos necessários para submissão

do processo de registro. Para alguns medicamentos que não são considerados “casos especiais” é permitido o envio dos cronogramas de realização dos estudos de eficácia e segurança, juntamente com a justificativa bibliográfica de utilização do medicamento na espécie indicada, com posterior envio dos estudos na íntegra. Em casos nos quais os produtos em questão forem passíveis de emissão de licença provisória, a rotulagem conterá o seguinte aviso: “A eficácia desse produto não foi avaliada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento” - de acordo o Ofício Circular nº /2017/CPV-DFIP/DFIP-SDA/SDA/MAPA, de 21 de fevereiro de 2017.

### **3.2 Estudos clínicos para produtos farmacêuticos de uso veterinário em geral**

A execução do estudo clínico para produtos farmacêuticos de uso veterinário compreende as seguintes etapas:

#### **3.2.1 Solicitação e contratação do estudo**

A solicitação do estudo por meio da empresa detentora da formulação para o CRO, indicando a classe farmacêutica do produto, forma farmacêutica, quantidade do princípio ativo, via de administração, espécie indicada e quais posologias e indicações de tratamento do produto.

A elaboração das informações iniciais pode divergir de acordo com cada empresa, e, quando a formulação não é inovadora, a equipe da área de Pesquisa e Desenvolvimento do laboratório, juntamente com a área de Assuntos Regulatórios, desenvolvem um escopo de bula com base em pesquisa bibliográfica e bulas de outros laboratórios. Além disso, garantem que existam dados suficientes a respeito da eficácia e segurança do produto de uso veterinário, de modo a justificar a realização de um estudo clínico.

As informações a respeito das pessoas envolvidas nos estudos estão descritas no protocolo do estudo, que compreende dados acerca dos responsáveis, como patrocinador, pessoa física, instituição ou organização incumbida do financiamento e gerenciamento do produto, e que designa o investigador do estudo. Esse é o profissional do centro de pesquisa, com capacidade técnica e experiência, que iniciará e desenvolverá o estudo clínico, juntamente com o monitor, o qual é responsável por monitorar e relatar o progresso do estudo, verificando os dados gerados e garantindo que o estudo é conduzido, registrado e relatado de acordo com as BPC e o proposto no protocolo do estudo.

### 3.2.2 Elaboração do protocolo do estudo clínico

De acordo com o guia VICH GL9 “Guia de Boas Práticas Clínicas”, o protocolo de estudo clínico contém informações a respeito dos investigadores, patrocinadores e respectivas assinaturas, título do documento, com número único do protocolo, especificação qual a data da versão do documento e o tipo de estudo que será realizado, local de realização do estudo, objetivos e justificativa, com descrição das informações relevantes para se seguir com a pesquisa do produto veterinário (EMA, 2000). As datas em que os estudos serão realizados devem ser descritas no protocolo, distinguindo o início do estudo, os períodos nos quais serão administrados os produtos, datas das coletas de amostras, períodos de observações dos efeitos, observação clínica e laboratorial dos animais, e período destinado à elaboração do relatório do estudo.

Deve ser descrito o desenho do delineamento experimental, podendo ser ensaio clínico duplo cego, randomizado e placebo-controlado, além do tratamento dos grupos experimentais, processo de randomização, e unidades experimentais, com as respectivas justificativas. É obrigatório constar as técnicas que serão utilizadas para redução de vieses, os métodos estatísticos que serão utilizados para determinação do número de animais utilizados, determinação dos parâmetros que comprovem a eficácia ou segurança, e as avaliações dos resultados obtidos perante as hipóteses testadas.

A respeito dos animais utilizados nos estudos, o protocolo experimental necessita detalhar a quantidade de animais, origem, forma de identificação de cada animal, tipo de manejo (alimentação, ingestão de água, acomodação e determinações a respeito do uso concomitante de outros medicamentos farmacêuticos e biológicos). Os critérios de exclusão e inclusão de animais durante a condução do experimento, assim como o destino do descarte dos animais, caso necessário, devem ser relatados previamente.

As informações sobre o produto veterinário em investigação devem estar presentes no protocolo, a fim de se informar o número do lote de fabricação utilizado, prazo de validade, condições de armazenamento, transporte e quantidade de amostras recebidas pela CRO, além do modo de administração do produto e cuidados durante a manipulação.

A posologia utilizada durante o estudo deve ser justificada por literatura científica, assim como os escores clínicos avaliados para acompanhamento da eficácia e dos efeitos adversos.

Quaisquer emendas ou desvios que se fizerem necessários devem serem informados no protocolo, particularmente a forma que são abordados e notificados aos interessados, assim

como a descrição do arquivamento de todos os dados brutos referentes aos estudos. Juntamente com o protocolo dos estudos clínicos, os CRO's disponibilizam o cronograma com as datas de realização do estudo, de elaboração do relatório final e com as referências bibliográficas utilizadas.

### **3.2.3 Elaboração do relatório do estudo clínico**

O relatório final do estudo clínico é um documento elaborado a partir das análises dos dados obtidos de estudos consonantes com o protocolo previamente estabelecido; deve conter a descrição completa do material utilizado, métodos, avaliação dos resultados, análise estatística e término do estudo, a partir de uma análise crítica embasada em argumentos científicos dos parâmetros observados. Os indivíduos presentes no protocolo do estudo como patrocinadores, investigadores e monitores devem assinar e datar a elaboração e versão final do relatório.

As informações acerca dos animais devem complementar os dados presentes no protocolo, adicionando-se idade, sexo, estado fisiológico e, se possível, histórico de saúde antes e durante a execução do estudo. Em caso de inclusão ou exclusão de animais, deve-se realizar uma descrição detalhada dos critérios e medidas aplicadas.

O relatório deve conter dados detalhados do tratamento utilizado, posologia e destino das amostras não utilizadas durante o estudo, além do material utilizado para avaliação de eficácia, segurança e resíduos, monitoramento e medidas de controle para efeitos adversos, e os métodos estatísticos realizados com os dados brutos dos estudos, descrevendo o método como foi elaborada a conclusão.

A finalização do relatório de estudo clínico deve conter, de forma clara e objetiva, a conclusão do estudo, com os resultados obtidos e analisados de maneira crítica.

### **3.2.4 Validação de metodologia analítica e bioanalítica**

As validações de metodologia analítica e bioanalítica compõem a documentação de estudos clínicos do dossiê de um produto de uso veterinário. Essa etapa permite a garantia da confiabilidade dos métodos de experimentação e análises utilizados durante o estudo.

De acordo com o Roteiro de Análises e Referências Técnicas do MAPA para produtos farmacêuticos de uso veterinário, as principais referências a serem seguidas para validação de metodologia analíticas são:

- Guia de validação e controle de qualidade analítica - CGAL/SDA/MAPA – Fármacos em produtos para alimentação animal e medicamentos veterinários.
- VICH GL2 – Guideline on validation of analytical procedures: methodology.
- VICH GL49 – Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies.
- RDC nº 27, de 17 de maio de 2012 - ANVISA – Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.
- RDC nº 166, de 24 de julho de 2017 – ANVISA – Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.
- DOQ-CGRE 008 – INMETRO – Orientação sobre validação de métodos analíticos

### **3.3 Estudos de eficácia para produtos farmacêuticos de uso veterinário**

De acordo com o estabelecido pelo art. 46 do Capítulo X do Decreto 5.053 de 22 de abril de 2004 sobre o Controle de Qualidade,

Os produtos de uso veterinário e as matérias primas empregadas na sua fabricação, deverão atender às normas de qualidade e segurança, obedecendo aos atos específicos do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, no que se refere à identidade, à atividade, à pureza, à inocuidade, à esterilidade, à contagem e à identificação de patógenos, à eficácia, à potência e à segurança, segundo a natureza do produto.

Segundo a Portaria Nº 74, de 11 de Junho de 1996 “Art. 1º Aprovar os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos biológicos, farmacêuticos, fitoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário”, regulamentam a respeito dos estudos de eficácia que estão presentes no dossiê dos produtos mediante a apresentação do protocolo, relatório de estudo, informações no relatório técnico e as indicações realizadas nos modelos de rotulagem do produto. Segundo o guia *VICH GL9 Guideline on Good Clinical Practices* elaborado pela Agência de Medicina Europeia (EMA), pode-se dividir os estudos de eficácia em alguns principais objetivos: 1 - determinação da dose; 2- confirmação da dose eficaz e estudos a campo, e o menos utilizado: 3- persistência da eficácia, esses dados são utilizados

para comprovar a ação terapêutica na espécie para qual um produto farmacêutico de uso veterinário foi indicado e para quaisquer alterações pós registro que se relacione com a formulação ou indicações de uso, ressalta-se que no caso de registro inicial de um produto farmacêutico de uso veterinário, o estudo de eficácia deve ser realizado com uma amostra de uma das três partidas pilotos produzidas. O modo de execução dos estudos de eficácia varia em relação à espécie indicada, sexo, idade, via de administração do fármaco, finalidade para qual o produto será indicado e sua classe terapêutica. O estudo de eficácia pode ser realizado em animais naturalmente portadores da doença ou em animais infectados experimentalmente.

As etapas do estudo de eficácia são realizadas mediante aprovação do comitê de ética do uso de experimentação animal (CEUA).

Atualmente os estudos podem ser feitos mediante utilização de animais dos centros de pesquisa clínica ou através de casuísticas por animais de proprietários os denominados “estudos a campo”, no qual os tutores assinam um termo de consentimento quanto à utilização dos animais na pesquisa, que são acompanhados pelo médico veterinário responsável. Em relação ao número de animais existe uma variância da quantidade que deverá ser utilizada de acordo com a classe farmacêutica do produto, mas sempre sob a ótica da quantidade de animais que tenha uma representatividade significativa. No caso dos estudos de eficácia realizados para produtos farmacêuticos que serão indicados ao uso em cães e gatos, se faz necessário o uso de um número de animais de cada espécie para garantir uma amostragem estatística significativa para comprovação da eficácia.

A condução dos experimentos é desenvolvida de acordo com estabelecido no protocolo do estudo, o qual a dosagem a ser investigada é previamente definida de acordo com estudos de revisões bibliográficas. Outro parâmetro a ser definido é a maneira de avaliação da eficácia do produto.

A avaliação dos animais selecionados é realizada previamente ao início do tratamento, a qual a partir da anamnese para avaliação clínica e laboratorial é realizada no quais os dados brutos dessas análises e as fichas clínicas devem estar anexos ao relatório do estudo. Um dos princípios utilizados para seleção dos animais é a sua condução de estudos que utilizam controle placebo, deve ser realizado somente em animais a qual a doença permite que estes fiquem tempo sem ser submetidos ao tratamento.

A distribuição dos animais e a divisão dos grupos que serão submetidos aos tratamentos e do grupo controle pode ser realizada de diversas formas, as quais serão diferenciadas de

acordo com distribuição paramétrica dos dados ou não paramétrica. A análise estatística dos dados obtidos no estudo é realizada a partir dos resultados obtidos no teste de distribuição.

As diferentes abordagens utilizadas para realização do estudo de eficácia, devem contemplar as indicações terapêuticas para qual aquele produto tem objetivo de ser indicado. Para cães e gatos um dos principais pontos em relação a utilização do produto em investigação se diz respeito as características de indicação daquele princípio ativo em relação as características dos animais a serem submetidos ao tratamento, como em relação a espécie (se o princípio ativo é contraindicado para cães ou para gatos), ao sexo (se o produto pode ser utilizado em fêmeas e em machos, se o princípio ativo possui contraindicações conhecidas em animais gestantes ou lactantes), em relação a idade (se o princípio ativo possui contraindicação em determinada faixa etária) e as interações na eficácia mediante a outros tratamentos concomitantes.

As principais diferenças citadas nas regulamentações do Ministério da Agricultura e guias internacionais para condução dos estudos de eficácia são de acordo com a classe terapêutica do produto e espécie alvo conforme indicado na Tabela 1.

Tabela 1. Normativas e guias utilizados para estudos de eficácia de produtos farmacêuticos de uso veterinário (Adaptado de Roteiros de análise e referências técnicas do Ministério da Agricultura e Pecuária).

<b>Referências para estudos de eficácia de produtos farmacêuticos de uso veterinário</b>		
<b>Farmacêuticos de uso veterinário em geral</b>		
<b>Título</b>	<b>Referências</b>	<b>Espécie</b>
Guideline of Good Clinical Practice	VICH GL9	Todas as espécies
Guideline for conducting efficacy studies of intramammary products for use in cattle.	EMA/CVMP/344/1999 REV. 2	Bovinos
Guideline for conducting efficacy studies of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.	EMA/CVMP/EWP-1061- 2001	Todas as espécies
Guidance on the demonstration of safety and efficacy in target animals of veterinary medicinal products intended for use in farmed fish	EMA/CVMP/EWP/459868/ 2008	Peixes
Guidelines for conducting pharmacokinetic studies in target animal species	EMA/CVMP/133/99 FINAL	Todas as espécies
Evaluation of the efficacy of new animal drugs for use in free choice	CVM GFI#13	Todas as espécies

Drug Combinations for Use in Animals	CVM GFI#24	Todas as espécies
Evolution of the Efficacy of a New Animal Drug for Use in Poultry Farming	CVM GFI#37	Aves
Guideline for the Evaluation of Topical/Ophthalmic Drugs for Animals	CVM GFI#38	Cães, gatos e cavalos
Active controls in studies to demonstrate the efficacy of a new veterinary drug for use in companion animals	CVM GFI #204	Cães, gatos e cavalos
CVMP guideline for the conduct of efficacy studies for intramammary products for use in cattle	EMA/ CVMP/344/99	Bovinos
Guideline on statistical principles for veterinary clinical trials	CVMP/EWP/81976/2010	Todas as espécies
Conduct of efficacy studies for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - Scientific guideline	EMA/ CVMP/EWP/1061/2001-Rev.1	Todas as espécies
Development of Data Supporting Approval of NSAIDS for Use in Animals	CVM GFI #123 – FDA	Todas as espécies
Oncology Drugs for Companion Animals	CVM GFI #237 – FDA	Todas as espécies
Biomarkers and Surrogate Endpoints in Clinical Studies to Support Effectiveness of New Animal Drugs	CVM GFI #267 – FDA	Todas as espécies

### **3.4 Estudos de eficácia de antimicrobianos para produtos farmacêuticos de uso veterinário**

De acordo com o especificado pela Instrução Normativa nº 26 de, de 09 de julho de 2009 que estabelece sobre o regulamento técnico para fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário, os estudos de eficácia para produtos que se enquadrem nessa classe farmacêutica possuem regulamentação própria a ser seguidas. Os estudos de eficácia para comprovação da ação antimicrobiana pode ser realizado em animais infectados natural ou experimentalmente ou animais saudáveis através da correlação do perfil farmacocinético do princípio ativo e a concentração plasmática eficaz dos estudos in vitro (através da determinação da CIM - concentração inibitória mínima ou CBM concentração bactericida mínima), a determinação da CIM e a condução dos estudos in vitro devem ser realizados de acordo com os protocolos padronizados do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). A posologia do produto deve possuir eficácia comprovada para

cada um dos agentes indicados e para todas as espécies que o produto será indicado em bula, assim como a necessidade da rastreabilidade e utilização de cepas isoladas no Brasil.

De acordo com a presente normativa, os estudos de eficácia antimicrobianos para produtos de uso oftálmico, otológico e de uso tópico podem ser comprovados por meio de estudos *in vitro*.

Considerando a limitada abrangência das instruções contidas na Instrução Normativa 26 de Julho de 2009 (MAPA), o Ministério recomenda a utilização de guias internacionais para realização dos estudos de eficácia de antimicrobianos conforme mencionado na tabela 5.

Tabela 2. Normativas e guias utilizados para estudos de eficácia de produtos farmacêuticos antimicrobianos de uso veterinário (Adaptado de Roteiros de análise e referências técnicas do Ministério da Agricultura e Pecuária).

<b>Referências de Estudos de Eficácia para Farmacêuticos Antimicrobianos de Uso Veterinário</b>		
<b>Título</b>	<b>Referência</b>	<b>Espécie</b>
IN 26 de 09 de Julho de 2009 - Aprova o Regulamento Técnico para a Fabricação, o Controle de Qualidade, a Comercialização e o Emprego de Produtos Antimicrobianos de Uso Veterinário	MAPA	Todas as espécies
Target Animal Safety and Drug Effectiveness Studies for Antimicrobial Bovine Mastitis Products Lactating and Nonlactating Com Products	CVM GFI#349	Bovinos
Demonstration of the efficacy of veterinary medicinal products containing antimicrobial substances - Scientific guidance	EMA/CVMP/627/2001-Rev.1	Todas as espécies
CVMP guideline on the assessment of the risk to public health from antimicrobial resistance due to the use of an antimicrobial veterinary medicinal product in food-producing animals	(EMA/CVMP/AWP/706442/2013)	Espécies de animais produção
Target Animal and Human Food Safety, Drug Efficacy, Environmental and Manufacturing Studies for Teat Antiseptic Products	CVM GFI #50	Todas as espécies
New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or drinking Water of FoodProducing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209	CVM GFI #213	Espécies de animais produção

### **3.5 Estudos de eficácia de antiparasitários para produtos farmacêuticos de uso veterinário**

A regulamentação estabelecida pelo MAPA referente aos estudos de eficácia para antiparasitários estão descritas na Portaria SDA/MAPA nº 48, de 12 de maio de 1997 - “Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, elaborado pelo Departamento de Defesa Animal a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário”. As determinações em relação aos estudos de eficácia presentes na portaria citada anteriormente englobam produtos com ação de bernicidas, anti-helmínticos, carrapaticidas, mosquicidas, sarnicidas, piolhidas, anticoccidianos e hemoparasiticidas. A comprovação da eficácia dos produtos dessas categorias é realizada mediante a porcentagem de eliminação do parasita no animal, através da sua infecção natural e ou experimental. No Brasil devido à grande variação climática se faz também necessária a realização do estudo de eficácia de antiparasitário levando em conta a susceptibilidade de ocorrência dos parasitas em diferentes distribuições geográficas. Em relação a determinação do delineamento experimental a ser utilizado este por sua vez se embasa em referências internacionais, de acordo com a ação esperada do princípio ativo (ex: efeito repelente, larvicida, ovicida, adulticida, pulpícida, efeito regulador do crescimento, efeito na alimentação do parasita, paralisia do parasita) e efeitos no ambiente. A Portaria 48 de 12 de maio de 1997, destina sua regulamentação majoritariamente para o uso dos produtos em animais de produção, em especial bovinos. Para eficácia de antiparasitários em cães e gatos é aceito a condução de acordo com os estabelecidos em referências internacionais como VICH e WAAVP (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology). Em conclusão, todos os estudos de eficácia para produtos de uso veterinário devem ser conduzidos mediante os parâmetros legais e éticos estipulados pelo Ministério da Agricultura e Pecuária.

Tabela 3. Normativas e guias utilizados para estudos de eficácia de produtos farmacêuticos antiparasitários de uso veterinário (Adaptado de Roteiros de análise e referências técnicas do Ministério da Agricultura e Pecuária).

<b>Referências de Estudos de Eficácia para Farmacêuticos Antiparasitários de Uso Veterinário</b>		
<b>Título</b>	<b>Referência</b>	<b>Espécie</b>
Portaria SDA/MAPA nº 48, de 12 de maio de 1997 - Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, elaborado pelo Departamento de Defesa Animal a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário.	MAPA	Todas as espécies
Summary of product characteristics for antiparasitic veterinary medicinal products - Scientific guideline	EMA	Todas as espécies

Demonstration of Efficacy of Ectoparasiticides	7AE17a – EMA	Todas as espécies
Guidelines on specific efficacy requirements for ectoparasiticides in cattle	EMA/CVMP/625/03-Rev.1*	Bovinos
Guidelines on specific efficacy requirements for ectoparasiticides in sheep	EMA/CVMP/411/01-Rev.1*	Ovinos
Guidelines for evaluating the efficacy of ectoparasiticides against biting and irritating flies in ruminants.	WAAVP	Ruminantes
Guidelines for evaluating the effectiveness of flea and parasiticide tick infestation in dogs and cats.	WAAVP	Cães e gatos
Guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against mites (scabies and pruritus) in ruminants.	WAAVP	Ruminantes
Guidelines for evaluating the efficacy of ectoparasiticides against myiasis-causing parasites in ruminants.	WAAVP	Ruminantes
Guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against ticks (Ixodidae) in ruminants.	WAAVP	Ruminantes
Guidelines for the effectiveness of flea and parasiticide tick infestations in dogs and cats.	WAAVP	Cães e gatos
Guidelines for the evaluation of the efficacy of drugs against non-coccidian gastrointestinal protozoa in herds and companion animals.	WAAVP	Cães, gatos e cavalos
Guideline for testing the effectiveness of ectoparasiticides for fish	WAAVP	Peixes
<b>Anti-helmínticos e anticoccidianos de Uso Veterinário</b>		
Effectiveness of anthelmintics: general requirements	VICH GL7	Bovinos
Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for cattle	VICH GL12	Ovinos
Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for sheep	VICH GL13	Ovinos
Effectiveness of anthelmintics: specific recommendations for goats	VICH GL14	Caprinos
Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for horses	VICH GL15	Equinos
Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for pigs	VICH GL16	Suínos
Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for pigs	VICH GL19	Caninos
Effectiveness of anthelmintics: specific recommendations for felines	VICH GL20	Felinos
Effectiveness of anthelmintics: specific recommendations for birds – Gallus gallus.	VICH GL21	Aves (gallus gallus)

Guideline: Combination of anthelmintic products targeted at nematode infections of ruminants and horses	WAAVP	Ruminantes e Cavalos
Guidelines for evaluating the effectiveness of anthelmintics for dogs and cats	WAAVP	Cães e gatos
Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (cattle and sheep)	WAAVP	Bovinos e Ovinos
Guidelines for evaluating the efficacy of anticoccidian drugs in chickens and turkeys.	WAAVP	Frangos e Perus
Guidelines for evaluating the efficacy of equine anthelmintics	WAAVP	Equinos
Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in chickens and turkeys.	WAAVP	Frangos e Perus
Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (cattle, sheep, goats).	WAAVP	Bovinos, Ovinos e Caprinos
Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in pigs	WAAVP	Suíños
Guidelines for the effectiveness of flea and parasiticide tick infestations in dogs and cats	WAAVP	Cães e gatos
Guidelines for detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance	WAAVP	Todas as espécies
Guideline for evaluation of the efficacy of anticoccidians in mammals (pigs, dogs, cattle, sheep).	WAAVP	Suíños, cães, bovinos, ovinos
Second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in pigs	WAAVP	Suíños
Second edition of guidelines for evaluating the efficacy of equine anthelmintics	WAAVP	Equinos

### 3.6 Estudos de segurança para produtos farmacêuticos de uso veterinário

Os estudos de segurança para produtos farmacêuticos de uso veterinário são exigidos conforme decreto 5.053 de 22 de abril de 2004 no “Art. 46. Os produtos de uso veterinário e as matérias primas empregadas na sua fabricação, deverão atender às normas de qualidade e segurança, obedecendo aos atos específicos do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, no que se refere à identidade, à atividade, à pureza, à inocuidade, à esterilidade, à contagem e à identificação de patógenos, à eficácia, à potência e à segurança, segundo a natureza do produto”, e integram a relação de documentos do dossiê do produto para o registro de um novo produto ou ampliações de indicação. Esses estudos têm como objetivo determinar

qual a posologia segura para os animais que serão submetidos àquele tratamento, indicando a potencial toxicidade do produto farmacêutico investigado e relatando os seus efeitos colaterais e contra-indicações, tanto para o animal quanto para o meio ambiente.

O principal guia de referência internacional utilizada para condução dos estudos de segurança, é o *Internacional Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products (GL43)* que orienta quanto aos estudos de segurança produzidos em ovinos, caprinos, felinos, caninos, suínos, equinos e aves.

A quantidade de animais nos estudos de segurança deve ser utilizada em um número reduzido, (8 animais), sendo 8 machos e 8 fêmeas, excetuando o caso que o produto seja direcionado para determinado sexo, sendo esses animais saudáveis e que não estejam recebendo outro tratamento concomitante, agrupados de acordo com grupo placebo (que não recebeu o produto a ser investigado) e o grupo tratado. A garantia da confiabilidade do estudo de segurança com a quantidade de animais a ser utilizado se dá pela utilização de um grande número de variáveis a serem analisadas (VICH GL43, 2000).

A revisão bibliográfica e a investigação do princípio ativo feita anteriormente ao início dos estudos clínicos, irão abranger todos os dados disponíveis sobre o IFA a ser investigado em relação à farmacocinética, farmacodinâmica, toxicologia em animais de laboratórios ou animais alvo, tais dados devem ser correlacionados com a faixa etária indicada para a espécie alvo do produto com a idade dos animais a serem utilizados no estudo. No caso do estudo de segurança deve-se realizar a investigação no animal de acordo com a idade mais relevante conforme o produto será indicado.

Em relação a dosagem utilizada no estudo de segurança, a quantidade deve ser administrada em 1x, 3x e 5x a dose mais alta indicada em bula, durante o maior tempo proposto e por até 3x a duração do tratamento exigido, de acordo com o guia VICH GL43 – “*Target animal safety for veterinary pharmaceutical products*”, orienta-se que essa duração não exceda 90 dias, quando em tratamentos que exijam intervalos diários de administração.

As variáveis utilizadas para avaliação do estudo de segurança são determinadas de acordo com as características dos produtos a serem avaliados. Na Tabela 4 estão descritas as principais variáveis analisadas em todas as espécies de animais.

Tabela 4. Variáveis avaliadas nos animais para estudos de segurança para produtos de uso veterinário. (Adaptado de VICH GL 43).

<b>Avaliações clínicas para estudos de segurança de produtos farmacêuticos de uso veterinário</b>		
	<b>Avaliações</b>	<b>Considerações e Parâmetros analisados</b>
<b>Exame físico</b>	Avaliação do local de aplicação	Em caso de produtos de administração parenteral realiza-se a avaliação da aparência do local, dor, exsudação, hipertermia, inchaço, descamação, alterações na coloração
	Avaliação do sistema respiratório	Frequência respiratória, ausculta de sistema respiratório superior e inferior, radiografia de tórax.
	Avaliação do sistema musculoesquelético	Avaliação de alterações ortopédicas e musculares. Ex.: claudicação, flacidez muscular entre outros.
	Avaliação do sistema tegumentar	Presença de pústulas, crostas, edemas, alteração de temperatura, abscessos entre outros.
	Avaliação do sistema cardiovascular	Frequência cardíaca, avaliação por eletrocardiograma e ecocardiograma.
	Avaliação do sistema gastrointestinal	Alteração de consistência e coloração das fezes, presença de borborigmo, êmese, náuseas, sialorreia, alterações de apetite e exames complementares como endoscopia e ultrassonografia abdominal.
	Avaliação do sistema reprodutor	no macho: espermatogênese, qualidade do sêmen e comportamento de acasalamento. na fêmea: ciclo estral, comportamento de acasalamento, taxas de concepção, duração da gestação, parto e lactação. desenvolvimento fetal, número de descendentes, viabilidade e crescimento, saúde e desenvolvimento até ao desmame. nas aves poedeiras: peso do ovo, espessura da casca, número de ovos postos por uma galinha, fertilidade dos ovos, eclodibilidade e viabilidade dos pintinhos.
	Avaliação do sistema urinário	Exames laboratoriais e exames físicos
	Avaliação do sistema linfático	Presença de edema generalizado, alteração em volume de linfonodos
Avaliação geral	Analisa-se o estado geral do animal e possível influência do fármaco em relação a ingestão de água, alimentos, micção e defecação, hipertermia ou hipotermia, peso, comportamento	

<b>Testes laboratoriais</b>	Testes bioquímicos	Bioquímica sérica e perfil renal antes e após o estudo. Avaliação de sódio, potássio, cloreto, cálcio, fósforo, magnésio, proteína total, albumina, globulina, glicose, amilase, nitrogênio da uréia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, lactato desidrogenase, gama-glutamyltransferase, fosfatase alcalina, creatina quinase, ácidos biliares totais, colesterol.
	Testes hematológicos	Eritrócitos, volume globular, hemoglobina corpuscular média (MHC) e concentração média de hemoglobina corpuscular, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de coagulação do sangue total, proteína de fase água, leucócitos, hemoglobina, contagem de plaquetas, fibrinogênio
	Urinalise	Cor, pH, gravidade específica, glicose, exame microscópico de sedimentos totais, proteína, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio
<b>Necropsia e exames histopatológicos</b>	Análise de amostras teciduais	Em casos de novas IFA's devem ser coletadas amostras de cada regime de dose submetido
	Avaliação histopatológicas	Para IFA 's conhecidas realiza-se a avaliação histopatológica dos animais do grupo controle negativo e do grupo de animais que receberam a maior dosagem.

*\* Em grupos que excedam o número de 8 animais, podem ser realizados os exames de necropsia apenas em alguns animais selecionados aleatoriamente.*

A realização dos estudos de segurança, englobam além da segurança na espécie alvo a avaliação da segurança do produto em relação ao meio ambiente, segurança para a pessoa que administrará o produto no animal e dados toxicológicos na espécie indicada. Dessa forma, a maneira que cada estudo de segurança será conduzido irá possuir peculiaridades de maneira que englobam dados relevantes para minimizar os riscos durante a utilização do produto em questão.

Dentre as características dos estudos de segurança em relação à classe farmacêutica do produto em investigação, as diferentes normativas a serem seguidas e seus principais guias de referências estão descritos na Tabela 5:

Tabela 5. Referências das normativas e guias utilizados para estudos de segurança de produtos de uso veterinário.

<b>Referências das normativas e guias utilizados para estudos de segurança de produtos de uso veterinário</b>			
<b>Título</b>	<b>Referência</b>	<b>Classe Farmacêutica</b>	<b>Espécie</b>
Instrução Normativa 26/2009 - Aprova regulamento técnico para fabricação, o controle de qualidade, comercialização e emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário.	IN 26 de 2009 - MAPA	Antimicrobianos	Todas as espécies
Margin of safety for veterinary pharmaceuticals	VICH GL43	Todas as classes	Todas as espécies
Guidance on demonstrating the safety and efficacy in target animals of veterinary medicinal products intended for use in farmed fish.	EMA/CVMP/EWP/459868/2008	Todas as classes	Peixes
Animal safety and efficacy studies of medicinal products for antimicrobial products for bovine mastitis (products for lactating and non-lactating cows)	CVM GFI #49 - FDA	Antimicrobianos	Bovinos
CVM GFI Protocol Development Guideline #56 for Clinical Efficacy and Safety Trials in Target Animals	CVM GFI 56 - FDA	Todas as classes	Todas as espécies
Anesthetics for Companion Animals	CVM CFG 192 - FDA	Anestésicos	Cães, gatos e cavalos
Development and submission of the target animal efficacy and safety protocol	CVM GFI 215 - FDA	Todas as classes	Todas as espécies
Presentation of Target Animal Safety Data and Statistical Analysis	CVM GFI #226 - FDA	Todas as classes	Todas as espécies
Studies to evaluate the safety of veterinary medicinal products in humans: carcinogenicity tests - Scientific guideline	VICH GL28	Todas as classes	Animais de produção
Safety studies for residues of veterinary medicinal products in human food: repeated dose toxicity test (90) - Scientific guideline	VICH GL31	Todas as classes	Animais de produção
Environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products - Phase I - Scientific guidance	VICH GL6	Todas as classes	Meio ambiente

### 3.7 Estudos de depleção de resíduos para produtos farmacêuticos de uso veterinário

As diversas substâncias utilizadas de maneira profilática, terapêutica ou como aditivo zootécnico em animais de produção podem ser potencialmente nocivas à saúde humana quando presentes em determinadas quantidades nos alimentos de origem animal. Assim se faz necessário o monitoramento da depleção de resíduos de algumas substâncias como antibióticos, antiparasitários e hormônios.

No Brasil as regulamentações acerca do controle de resíduos de medicamentos em produtos de origem animal são realizadas a partir de programas do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) juntamente com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dentre esses programas encontra-se o Plano Nacional de de Controle de Resíduos e Contaminantes PNCRC / Animal embasado legalmente pela Instrução Normativa SDA N.º 42, de 20 de dezembro de 1999, e o Plano Nacional de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo (PAMVet).

Diversas classes farmacológicas e aditivos utilizados em animais de produção possuem valores de limite máximo de resíduos (LMR) pré-estabelecidos através de guias e programas nacionais e internacionais como o Codex Alimentarius da Organização Mundial de Saúde, Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency's (EMA) e no Brasil pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA/PNCRC), os quais foram determinados valores em 2022 através da Instrução Normativa N° 162, DE 1° de Julho de 2022 que estabelece a ingestão diária aceitável (IDA), a dose de referência aguda (DRfA) e os limites máximos de resíduos (LMR) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal e Instrução Normativa N° 160, de 1° de julho de 2022 - estabelece os limites máximos tolerados (LMT) de contaminantes em alimentos.

A análise de risco dos resíduos das substâncias mencionadas e para atualizações de novas formulações, via de administração ou atualizações no período de carência são determinados a partir de valores de referências toxicológicas mediante análise dos seguintes pontos:

1. Limite Máximo de Resíduo (LMR): Concentração máxima permitida (mg/kg, ug/kg, mg/L ou ug/L) ou quantidade admitida em um alimento.
2. Ingestão Diária Admissível (IDA): Quantidade de uma substância (em mg ou mcg do produto por kg de peso corporal) que pode ser consumida diariamente por um ser humano.

3. *No-observed adverse-effect level* (NOAEL): Maior dose administrada de uma substância que não ocasione efeitos adversos na espécie animal mais sensível utilizada no estudo. O valor do NOAEL é necessário para a determinação do valor da IDA.
4. *Lowest-observed-effect level* (LOEL): Ao contrário do NOAEL o LOEL refere-se a menor dose de uma substância administrada na espécie animal mais sensível do estudo, que tenha ocasionado efeitos adversos.

A partir dos estudos realizados da depleção de resíduos é possível a determinação do período de carência ou período de retirada de um produto farmacêutico de uso veterinário. O período de carência determina o período transcorrido entre o último dia que o animal foi submetido a administração de um produto até o momento que os insumos oriundos desses animais como a carne, leite ou ovos não apresentem concentrações prejudiciais ao serem consumidas pelo humano.

A condução dos estudos dos estudos de depleção de resíduos fazem parte da documentação exigida no dossiê de registro de um novo produto veterinário ao qual seu uso será destinado em animais de produção, e a produtos previamente registrados que serão submetidos a processos de alterações pós registro, tais informações se fazem necessárias sua submissão contendo cronograma, protocolo dos estudos de depleção de resíduos, relatório e validação de metodologia analítica utilizada de acordo com o estipulado para a classe farmacêutica e espécie a ser indicada, sendo as principais classes farmacêuticas passíveis desses estudos os antimicrobianos e antiparasitários.

As orientações estabelecidas pelo Ministério da Agricultura e Pecuária para estudos de resíduos em produtos farmacêuticos antimicrobianos são citadas na seção III, “Dos Estudos para a Determinação do Período de Carência” conforme Art. 6º “Os estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário devem ser realizados com a formulação requerida do produto antimicrobiano de uso veterinário, nas espécies-alvo e matrizes recomendadas, utilizando a maior posologia indicada” presente na Instrução Normativa MAPA Nº 26, de 09 de Julho de 2009 que “Aprova o Regulamento Técnico para a Fabricação, o Controle de Qualidade, a Comercialização e o Emprego de Produtos Antimicrobianos de Uso Veterinário”.

Para antiparasitários a regulamentação é realizada a partir da Portaria SDA/MAPA nº 48, de 12 de maio de 1997 “Aprova o Regulamento Técnico, em anexo, elaborado pelo Departamento de Defesa Animal a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário”.

De forma a complementar os procedimentos a serem adotados para esses estudos são adotados guias aceitos internacionalmente e roteiros técnicos conforme Tabela 6:

Tabela 6. Referências de normativas e guias para estudos de depleção de resíduos.

<b>Referências de normativas e guias para estudos de depleção de resíduos</b>	
<b>Título</b>	<b>Referência</b>
INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 162 DE 11 DE JULHO DE 2022 - Estabelece a ingestão diária aceitável a dose de referência aguda DRfA e os limites máximos de resíduos para insumos farmacêuticos ativos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal	MAPA
Portaria SDA/MAPA nº 200, de 22 de janeiro de 2021 – Estabelece procedimentos para adequação de registro de produtos de uso veterinário frente à alteração de Limite Máximo de Resíduos – LMR	MAPA
Ofício Circular nº 8/2021/ CPV-ANTI/DFIP/SDA/MAPA, de 25 de março de 2021 - Adequação de registro de produtos de uso veterinário frente à alteração de Limite Máximo de Resíduos – LMR, em atendimento a Portaria nº 200, de 22 de janeiro de 2021	MAPA
Portaria SDA/MAPA nº 74, de 11 de junho de 1996 - Aprova os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos biológicos, farmacêuticos, fitoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário	MAPA
Manual Instrutivo do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC)	PNCRC
Ofício Circular nº 7/DFIP/SDA, de 10 de dezembro de 2015 – Trata dos aditivos melhoradores de desempenho à base de antimicrobianos e os aditivos anticoccidianos	MAPA
Roteiro para análise de estudos de DEPLEÇÃO DE RESÍDUOS – etapa clínica e conclusão – matrizes cárneas e ovos	MAPA
Roteiro para análise de estudos de DEPLEÇÃO DE RESÍDUOS – etapa clínica e conclusão – matriz leite	MAPA
Roteiro para análise de estudos de DEPLEÇÃO DE RESÍDUOS – etapa analítica e validação	MAPA
Guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues	EMA/CVMP/SW P/735325/2012
Guidance note for the determination of withdrawal periods for milk	EMA/CVMP/47 3/98-FINAL –
Guidance note: Approach to harmonising grace periods	EMA/CVMP/03 6/95-FINAL –
Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin	EMA/CVMP/18 7/00-FINAL

Studies to evaluate the metabolism and kinetics of residues of veterinary medicinal products in food-producing animals: depletion studies of residues markers to establish product grace periods	VICH GL48
Studies to evaluate the metabolism and kinetics of residues of veterinary medicinal products in food-producing animals: validation of methods used in residue depletion studies	VICH GL49
Studies to evaluate the metabolism and kinetics of residues of veterinary medicinal products in food-producing species: depletion studies of residues markers to establish grace periods of the product in aquatic species	VICH GL57

Juntamente com o protocolo, relatório e validação de metodologia utilizada no estudo de depleção de resíduos, o modelo de impressos elaborado para esses produtos devem ser adequados conforme orientação do “Ofício nº 1282 CPV/DFIP/MAPA, de 22 de novembro de 2010 que trata da rotulagem de produtos destinados a animais de produção”, com os dizeres referentes ao período de carência necessário para cada espécie a qual o produto é indicado.

#### **4. Conclusão**

As premissas utilizadas pelo governo para estabelecer as regulamentações e demais guias a orientativos para fiscalização perante os produtos de uso veterinário e estabelecimentos influenciam diretamente o objetivo de alcançar um alto padrão de qualidade dos produtos de uso veterinário.

O estudo e conhecimento dessas regulamentações estabelecidas para os produtos de uso veterinário, são imprescindíveis para todas as etapas da cadeia desenvolvimento e registro. A partir disso é possível garantir uma alta margem de segurança e qualidade perante a utilização desses produtos nos animais e conseqüentemente a redução dos riscos no homem e no meio ambiente.

Assim, os profissionais que atuam na área de assuntos regulatórios devem possuir amplo conhecimento do conteúdo de regulamentação que englobam a cadeia de produtos de uso veterinário no Brasil e no mundo, de maneira que estejam aptos a orientar, fiscalizar e desempenhar ativamente a responsabilidade perante a saúde animal e humana.

### **III – RELATOS DE CASO**

#### **1. Elaboração do relatório técnico para produto farmacêutico de uso veterinário - opioide injetável para cães**

##### **1.1 Relação dos itens do relatório técnico**

Dentre as atividades desenvolvidas durante o período de estágio em assuntos regulatórios, foram elaborados o dossiê e relatório técnico para importação de um produto farmacêutico à base de opioide, com funções analgésicas e anti-inflamatórias, de uso injetável, para cães. O relatório técnico do produto foi desenvolvido de acordo com as normativas presentes no Decreto 5053 de 22 de abril de 2004, e a Portaria 74, de 11 de Junho de 1996 - SDA/MAPA, que “Aprova os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos biológicos, farmacêuticos, farmoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário”.

No relatório técnico, foi descrito o nome comercial do produto, dados presentes na documentação do estabelecimento solicitante e importador, com o nome da empresa, endereço, nome do responsável técnico pelo produto, além da classe e do número do registro profissional.

No item “FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO”, foi realizada a descrição do produto em questão, em relação ao aspecto da solução injetável, tipo de embalagem, tipo de frasco utilizado, coloração e aspecto da tampa do frasco, assim como a capacidade de armazenamento (em “ml”). Registrou-se a quantidade de frascos que seriam embalados no cartucho do produto.

No item “FÓRMULA QUALI-QUANTITATIVA DOS PRINCÍPIOS ATIVOS E EXCIPIENTES”, descreveu a composição do produto quanto às matérias primas utilizadas, qual o nome e quantidade do insumo farmacêutico ativo, nome de cada um dos excipientes, quantidades presentes no produto e a função de cada um deles dentro do produto.

No item “MODO DE FABRICAÇÃO” foi apresentado um resumo do processo de fabricação do produto e os equipamentos utilizados, relatando-se a pesagem dos ingredientes, o tempo necessário para a dissolução dos produtos, e os processos de mistura e filtração. Além disso, o processo de envase e esterilização dos frascos também foi descrito.

No item “MÉTODOS DE CONTROLE”, foram descritos os procedimentos destinados ao controle microbiológico do produto, com os valores das especificações referentes à presença de impurezas e microrganismos no insumo farmacêutico ativo, e água para injetáveis, assim como o procedimento operacional padrão seguido para realização dos testes de esterilidade e respectivas validações quanto à metodologia utilizada. No subitem “MÉTODOS BIOLÓGICOS” não houve necessidade de preenchimento por se destinar à produtos biológicos como vacinas. O subitem “MÉTODOS QUÍMICOS” não foi descrito, pois é utilizado em casos de descrição do insumo farmacêutico ativo a nível molecular, para registro de novas moléculas. No subitem “MÉTODOS FÍSICOS”, foram relatadas as especificações do insumo farmacêutico ativo e dos excipientes. O subitem “MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS” apresentou a descrição dos parâmetros utilizados para se quantificar a presença do insumo farmacêutico ativo e dos excipientes no produto acabado, aparência, turbidez, pH e densidade, assim como os métodos e respectivas validações da metodologia analítica. Para o produto em questão as principais referências de metodologias utilizadas foram performadas conforme Farmacopeia Europeia e Farmacopeia dos Estados Unidos da América (U.S.P).

O item “DESCRIÇÃO DO PRODUTO” engloba parâmetros de identificação que descrevem a nomenclatura do princípio ativo de acordo com o número do CAS (*Chemical Abstracts Service*). No produto descrito foram adicionados dados a respeito do peso molecular, grupo químico, aparência, ponto de fusão e solubilidade. Em relação à identificação da substância ativa no produto acabado, os valores especificados foram retirados do relatório de partida piloto e certificado de análise da matéria prima, assim como o método empregado para avaliação, em relação ao princípio ativo, foi determinado por meio da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Quanto aos excipientes, foram seguidos os mesmos princípios citados anteriormente para determinação dos valores especificados de cada componente da formulação.

Os estudos clínicos realizados para o opioide em questão são mencionados no relatório técnico no item intitulado “DESCRIÇÃO DAS PROVAS DE EFICÁCIA BIOLÓGICA E OU FARMACOLÓGICA”, de acordo com o inciso II do Art. 21 das Normas aprovadas pela Portaria Ministerial nº 301, de 19/04/96. No caso descrito, o medicamento possui indicação para controle da dor trans e pós-operatória em cães. O estudo de eficácia foi realizado por uma empresa especializada em estudos clínicos com animais; a partir do protocolo previamente estabelecido, de acordo com referências bibliográficas e dados correlatos com a formulação do produto em questão, o intervalo entre doses foi de 0,1 a 0,4 mg/kg. No estudo de eficácia desse

produto foram observados resultados satisfatórios quanto à eficácia analgésica da dosagem estipulada (0,2 mg/kg), após a administração do fármaco em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva. Os parâmetros de analgesia avaliados estavam de acordo com a Escala de Dor da Universidade de Melbourne, e a escala de sedação foi avaliada de acordo com a Escala de Glasgow. Também foram realizadas coletas de amostras de sangue, para quantificação do cortisol e demais parâmetros bioquímicos. A correlação dos dados obtidos no estudo realizado, com dados de analgesia e sedação da morfina e meperidina, permitiu comprovar a eficácia satisfatória do opioide em questão como sedativo e analgésico, na dose pré-definida para utilização durante procedimentos clínicos e cirúrgicos em cães.

O estudo de segurança do opioide foi parcialmente descrito no relatório técnico, que o estudo foi realizado administrando-se a mesma dose utilizada nos estudos de eficácia, com quatro administrações em intervalos de 6 horas, em 16 cães. Estes foram avaliados por meio de exames clínicos (frequência cardíaca e respiratória, temperatura retal, coloração de mucosa, tempo de preenchimento capilar), hematológicos (hemograma e bioquímico), e avaliação do local de aplicação, além da verificação de sinais compatíveis com a ocorrência de eventos adversos. Todas as avaliações foram realizadas de forma individual. As amostras de sangue foram coletadas nos dias -7 e 0, 12 e 24 horas após o término da administração dos tratamentos, e no dia +7.

Com base nos valores obtidos no estudo de segurança por meio da aferição dos parâmetros avaliados, constatou-se que não houve alterações significativas que ultrapassem os limites conhecidos das referências estabelecidas para cães, assim o produto foi considerado seguro quando utilizado em cães de acordo com a posologia indicada na bula.

Os documentos referentes aos estudos de eficácia e segurança, compreendem protocolo e relatório e foram enviados na íntegra em aba específica do SIPEAGRO, sem a necessidade de envio dos dados brutos.

Os itens “INDICAÇÕES DE USO, VIA E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO” foram preenchidos de acordo com a via de administração (intramuscular) e as indicações para os casos estudados na documentação de eficácia, sendo indicado para controle da dor trans e pós-operatória e aumento dos efeitos sedativos de fármacos com ação no sistema nervoso central.

Os itens “PREPARAÇÃO DO PRODUTO PARA SEU CORRETO USO” e “DURAÇÃO MÁXIMA DE USO DEPOIS DE SUA RECONSTITUIÇÃO O OU

REPARAÇÃO” foram preenchidos relatando que o produto é pronto para o uso, não havendo necessidade de preparo para sua utilização.

O item do relatório técnico que descreve a “DOSAGEM” do produto, no caso do opioide em questão foi descrito a dosagem de acordo com o estudo de eficácia indicando para efeitos analgésicos e sedativos, administração da dose de 0,2mg/kg de peso corporal.

Os itens “FARMACOCINÉTICA DO PRODUTO/BIODISPONIBILIDADE” e “FARMACODINÂMICA DO PRODUTO” escritos no relatório técnico é baseado em referências bibliográficas acerca de informações que descrevem o mecanismo de ação, absorção, metabolismo e excreção do princípio ativo do produto e demais particularidades para espécie indicada.

O item “POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS (LOCAIS E/OU GERAIS INCOMPATIBILIDADE E ANTAGONISMOS”, foi descrito no relatório técnico relacionando os dados dos estudos de segurança e referências bibliográficas acerca do princípio ativo quando utilizado em cães. No caso desse opioide em questão os efeitos colaterais mais comuns incluem depressão do sistema respiratório e cardiovascular, dor local associada à via de administração intramuscular, motilidade gastrointestinal reduzida e em casos raros, ataxia, anorexia e diarreia.

O item “PRECAUÇÕES ESPECIAIS PARA UTILIZAÇÃO EM ANIMAIS” no relatório técnico relaciona dados da literatura com dados clínicos observados durante os estudos, para o produto em questão enfatizou a necessidade de monitorar os sinais clínicos do animal pelo período de 24 horas, assim como a avaliação risco-benefício para uso em cães com complicações respiratórias devido a efeitos secundários assim como a indicação do fármaco a naloxona como um antídoto em caso de depressão respiratória severa após a administração do produto.

O item “INTERAÇÃO COM OUTROS MEDICAMENTOS OU ASSOCIAÇÕES” descrevem os dados de interações medicamentosas conhecidas e de possíveis ocorrências de antagonismo terapêutico em caso do uso concomitante do opioide em questão com outros medicamentos opioides agonistas, assim como a redução do metabolismo do fármaco quando associados a medicamentos à base de eritromicina e teofilina.

O item “INTOXICAÇÃO NO HOMEM” ressaltou as medidas a serem tomadas em caso de auto injeção acidental do fármaco opioide. No caso do fármaco em questão a administração

acidental em humanos poderia ocasionar efeitos adversos como, sonolência, sudorese, náuseas, tonturas. Nesses casos, a orientação descrita foi consultar imediatamente o médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo do produto e a possibilidade do uso de um antagonista de opioide (por exemplo, naloxona) como antídoto.

No item “EFEITOS BIOLÓGICOS NÃO DESEJADOS”, houve necessidade de preencher informações a respeito do efeito do opioide quando utilizado em cães prenhes devido a sua capacidade de atravessar a barreira placentária e penetrar no leite, ressaltando que segurança do medicamento não foi determinada nas espécies-alvo durante a gravidez e lactação.

O item "CONTROLE SOBRE RESÍDUOS MEDICAMENTOSOS" foi preenchido com a frase “Não se aplica” por se tratar de um medicamento que não possui indicação em bula para animais que serão destinados à alimentação humana.

O item “PRECAUÇÕES GERAIS” reforça informações relevantes sobre a segurança do produto, no caso do fármaco em questão evidenciou-se a ausência de estudos de segurança do fármaco em filhotes, o qual a sua utilização do produto nesses grupos deve ser realizadas somente após uma crítica análise risco-benefício pelo médico veterinário responsável.

Os itens “CAUSAS QUE POSSAM MODIFICAR A QUALIDADE DO PRODUTO” e “CONSERVAÇÃO CORRETA DO PRODUTO” foram descritos com base na documentação do estudo de estabilidade que estabelecem as condições adequadas de armazenamento do produto, no caso desse fármaco a indicação é para que o armazenamento do produto deve ser realizado em local fresco (entre 15 e 30 °C) e ao abrigo da luz solar. E a recomendação para que mantenha a embalagem fechada corretamente e fora do alcance de crianças e animais domésticos. A partir do estudo de estabilidade de longa duração realizado para esse produto determinou-se a data de validade do produto para 24 meses quando este ainda estiver embalado para a venda e o período de utilização de 28 dias após a abertura do frasco, esses dados foram informados no item “DATA DO VENCIMENTO (PERÍODO DE VALIDADE)” do relatório técnico.

Em relação ao item “MODELOS DE IMPRESSOS” do relatório técnico foi descrito a inserção do arquivo em aba específica no SIPEAGRO. Os modelos de rotulagem do produto em questão foram elaborados seguindo as orientações presentes no Artigo 39 do Regulamento anexo ao Decreto nº 5053 de 22/04/2004. No caso deste produto foram elaborados modelos de impressos para cartucho, rótulo e bula, o quais os três itens continha informação a respeito do nome comercial do produto e princípio ativo, indicação de uso para cães, frase “USO

VETERINÁRIO”, “VENDA SOB PRESCRIÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO, COM RETENÇÃO OBRIGATÓRIA DA NOTIFICAÇÃO DE RECEITA” e “USO INJETÁVEL” em destaque, dados a respeito do fabricante como nome do laboratório, endereço, CNPJ e responsável técnico pelo produto, abreviações para informação da partida, data de fabricação e vencimento, volume do frasco, condições de armazenamento em relação a temperatura de acordo com o estudo de estabilidade. A bula do produto em questão foi elaborada com os dizeres mencionados anteriormente acrescidos das informações quanto ao nome e quantidade do princípio ativo, volume de excipientes, espécie indicada, via de administração e dados correlatos com os estudos de segurança e eficácia quanto a indicação do produto, dose, intervalos de administração, contraindicações e possíveis efeitos colaterais.

A elaboração do relatório técnico desse produto finalizou-se com a descrição das literaturas utilizadas no documento em questão e nos estudos clínicos. As referências bibliográficas foram indicadas no relatório técnico seguindo a formatação indicada no Art. 114. Decreto nº 5053 de 22/04/2004 na seguinte ordem: nome do autor, ano, título da publicação, volume, página e outros dados eventuais que identifiquem o trabalho ou a experimentação, realizada por pessoas ou instituições, e que sejam aceitas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. As informações foram inseridas no item de “TRABALHOS CIENTÍFICOS E/OU MONOGRAFIA”, os documentos na íntegra são agrupados em um único arquivo e anexo na aba específica do SIPEAGRO.

## **1.2 Submissão do relatório técnico no SIPEAGRO**

A solicitação do registro desse produto foi submetida ao SIPEAGRO, mediante login ao sistema fornecido pelo cliente. Para submissão o processo é iniciado na aba “Solicitação de Novo Registro”. Por se tratar de um produto farmacêutico de uso veterinário importado o sistema exige o envio da documentação constando a licença de estabelecimento fabricante e importador, assim como o Certificado de Venda Livre do produto no país de origem. Tanto o relatório técnico quanto os demais documentos comprobatórios das informações descritas foram anexadas em aba específica do SIPEAGRO, dentre esses documentos foram incluídos: Relatório de fabricação de 3 partidas pilotos consecutivas, Certificados de Análise das matérias primas utilizadas, certificados de análise de todos os excipientes utilizados, documentação de validação de metodologia analítica microbiológica e físico-química para matérias primas suas respectivas quantificações no produto acabado, cronograma do estudo de segurança e eficácia

do produto, relatório do estudo de estabilidade, referências bibliográficas comprobatórias da eficácia do produto, reporte de segurança do produto no país de origem, modelo de rotulagem do produto em língua portuguesa, certificado de licença do estabelecimento e declaração do responsável técnico assumindo a responsabilidade da produção do medicamento no Brasil. Na tabela 1 estão descritos os documentos enviados para registro desse produto.

Tabela 7. Relação de documentos submetidos no SIPEAGRO - Opioide injetável para cães.

<b><i>Documentação administrativa</i></b>
Declaração do responsável técnico assumindo a responsabilidade do produto
Licença do estabelecimento fabricante
Contrato entre estabelecimento fabricante e importador
Certificado de venda livre
Relatório técnico do produto
<b><i>Documentos da partida piloto</i></b>
Relatório de fabricação de partida piloto
Laudo de análise da partida piloto
Relatório de similaridade entre as três partidas piloto
Laudo de análise do produto acabado
Certificado de Análise de matéria prima e excipientes
Certificado de Análise do material embalagem
Protocolo e Relatório de Validação de Metodologia Analítica
<b><i>Documentos de estabilidade</i></b>
Estudo de estabilidade acelerada
Estudo de estabilidade de longa duração
Estudo de estabilidade de uso
<b><i>Documentos de estudos clínicos</i></b>
Protocolo e Relatório do estudo de eficácia em cães e gatos
Protocolo e Relatório do estudo de segurança em cães e gatos
Relatório de validação da metodologia utilizada nos estudos clínicos
<b><i>Documentos complementares</i></b>
Referências bibliográficas
Modelo de impressos

Após o envio da documentação no sistema, foi gerado um recibo eletrônico da solicitação em nome do representante legal da empresa, constando o número de protocolo utilizado para acompanhar o andamento do processo pelo sistema SIPEAGRO.

## **2. Elaboração do relatório técnico para registro de produto farmacêutico de uso veterinário - antimicrobiano injetável para bovinos**

A elaboração do relatório técnico para um produto farmacêutico de uso veterinário antimicrobiano para utilização em bovinos compreendeu uma das atividades acompanhadas durante a realização do estágio na área de assuntos regulatórios.

O produto em questão é uma quinolona de 3ª geração (marbofloxacina) o qual possui indicação para tratamento de infecções em bovinos causadas por *Corynebacterium bovis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, *Moraxella bovis*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Trueperella pyogenes*.

O relatório técnico foi desenvolvido conforme o estabelecido pelo capítulo II do art 3º da Instrução Normativa MAPA nº 26, de 9 de julho de 2009 - Aprova o Regulamento Técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário, juntamente com as instruções estabelecidas no decreto 5.053 de 22 de abril de 2004. A tabela 8 abaixo apresenta os itens descritos no documento conforme determinado pela Portaria 74, de 11 de junho de 1996 - SDA/MAPA referente ao Roteiro para registro de produtos farmacêuticos de uso veterinário.

Tabela 8. Itens do relatório técnico para produtos farmacêuticos de uso veterinário.

<b>Itens do relatório técnico para produtos farmacêuticos de uso veterinário</b>
<i>Portaria 74 de 11 de junho de 1996 - Roteiro para registro de produtos farmacêuticos de uso veterinário</i>
Nome comercial do produto
Estabelecimento solicitante, fabricante, importador e fracionador
Forma farmacêutica e de apresentação

Fórmula quali-quantitativa dos princípios ativos
Modo de fabricação
Métodos de controle: Método biológico, método microbiológico, método químico, método físico, método físico-químico
Descrição do produto: Indicar e descrever o método empregado na avaliação quali-quantitativa dos componentes da formulação, no produto acabado e os procedimentos operacionais padrão (POP's)
Descrição das provas de eficácia biológica e ou farmacológica, de acordo com o inciso II do Art. 21 das Normas aprovadas pela Portaria Ministerial nº 301 de 19/04/96.
Descrição do estudo de segurança na espécie alvo
Indicações de uso
Via e forma de administração
Preparação do produto para uso correto
Duração máxima de uso depois de sua reconstituição ou preparação
Dosagem, dosagem preventiva ou curativa, por peso e idade
Intervalo entre doses
Duração do tratamento
Margem de segurança
Farmacocinética do produto e biodisponibilidade
Farmacodinâmica do produto
Possíveis efeitos colaterais
Contraindicações e limitações de uso
Precauções que devem ser adotadas antes, durante e depois da aplicação do produto
Intoxicação e superdosagem nos animais
Intoxicação no homem
Efeitos biológicos não desejados: a- carcinogênicos b- teratogênicos c- mutagênicos -de resistência aos agentes patógenos e- discrasias sanguíneas f-neurotoxicidade g-hipersensibilidade h-sobre a reprodução i - sobre a flora normal
Controle sobre resíduos de medicamentos
Precauções gerais
Causas que possam modificar a qualidade do produto
Conservação correta do produto
Data do vencimento (prazo de validade)
Rótulo, Invólucros e Bula

Trabalhos científicos e ou monografias
--

A instrução normativa nº 26 de 09 de julho de 2009 estabelece que informações adicionais devem ser acrescentadas no relatório técnico desses produtos, mediante a complexidade e relevância na saúde pública perante a utilização dos antimicrobianos em animais de produção. A tabela 3 descreve os itens complementares apresentados no relatório técnico elaborado para solicitação de registro do produto.

Tabela 9. Informações adicionais necessárias para elaboração do relatório técnico de produtos antimicrobianos.

<b>Informações adicionais necessárias para elaboração do relatório técnico de produtos antimicrobianos</b>
<i>Instrução normativa nº 26 de 09 de julho de 2009 - MAPA - Anexo II - Informações a serem apresentadas no relatório técnico</i>
Função de cada componente da fórmula, acrescidos da descrição detalhada da fórmula completa, designando os componentes conforme a DCB ou DC
Dados sobre a fórmula estrutural, fórmula molecular, peso molecular, sinonímia e referência completa, forma física do sal, ponto de fusão, solubilidade, rotação óptica específica, propriedades organolépticas, descrição de isômeros, dados sobre polimorfismo, descrição da relação sal/base, espectro infravermelho da molécula, rota de síntese, nome e limites das impurezas e contaminantes
Dados sobre a resistência ao antimicrobiano e estudos complementares dissipação e degradação no solo e na água
Informações sobre parâmetros toxicológicos <i>in vivo</i> : toxicidade aguda, incluindo dados sobre a dose letal 50% (DL50) e concentração letal 50% (CL50); b. Irritação ocular; c. Irritação dérmica; d. Sensibilização dérmica; e. Toxicidade inalatória; f. Toxicidade subcrônica; g. Toxicidade crônica; h. Toxicidade reprodutiva; i. Carcinogenicidade; j. Neurotoxicidade; k. Teratogenicidade. Parâmetros toxicológicos de estudos <i>in vitro</i> : mutagenicidade
Especificação dos agentes etiológicos susceptíveis para cada espécie Animal
Interações farmacológicas
Dados sobre resistência ao antimicrobiano
Dados sobre a Ingestão Diária Aceitável (IDA) e LMRs
Estudos Complementares que compreendam a dissipação e degradação no solo e água

Procedimentos específicos para a inativação do produto, visando a sua inutilização e ao seu descarte, em conformidade com as normas de segurança biológica e ambiental existentes.

O relatório técnico do produto antimicrobiano em questão foi finalizado com assinatura e dados de registro profissional do responsável técnico. A solicitação de registro do produto foi submetida no SIPEAGRO, juntamente com as demais documentações exigidas no dossiê. Dentre as principais diferenças observadas para a submissão do registro de antimicrobianos de uso veterinário ressalta-se a necessidade do envio dos estudos clínicos, de eficácia, e resíduos este em especial de suma importância por se tratar de um produto que destinado o uso em animais de produção. Os estudos devem estar finalizados, sendo impossibilitada a apresentação apenas do cronograma de elaboração deles.

Os modelos de rotulagem elaborados e enviados continham informações adicionais como a frase “VENDA SOB PRESCRIÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO”, “ATENÇÃO: PERÍODO DE CARÊNCIA” e as informações sobre o período de carência necessário para abate e leite necessários em bovinos submetidos ao tratamento com esse produto, de acordo com o estipulado no o Ofício nº 1282 CPV/DFIP/MAPA, de 22 de novembro de 2010 – Trata da rotulagem de produtos destinados a animais de produção.

#### **IV – CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A atuação do médico veterinário dentro da indústria de produtos de uso veterinário em especial no setor de assuntos regulatórios é de extrema importância para garantir o cumprimento das regulamentações em todas as etapas desde o desenvolvimento, produção, comercialização e pós comercialização desses produtos. A oportunidade de realizar o estágio supervisionado no setor corporativo foi de suma importância para o desenvolvimento profissional e pessoal da estagiária, pois permitiu adquirir conhecimentos práticos e teóricos, além do conhecimento da aplicabilidade da área de assuntos regulatórios para manutenção da saúde animal, humana e do meio ambiente.

Ademais, a realização do estágio em uma empresa de consultoria permitiu a vivência de diversos desafios de atender uma gama extremamente ampla de diversos tipos de produtos de

uso veterinário e o contato profissional com laboratórios nacionais e internacionais com diferentes dinâmicas de produção.

## REFERÊNCIAS

BRASIL, Instituto Mineiro Agropecuário. Disponível em: <http://ima.mg.gov.br/defesa-animal/produtos-veterinarios/1329-defesa-animal/1645-legislacao-produtos-uso-veterinario>.

Acesso em: 04 jun. 2023.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004 - Aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/decreto-lei-e-lei/decreto-federal-no-5053-de-22-04-2004.pdf>. Acesso em: 04 jun. 2023

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 15, de 9 de maio de 2005. Regulamento técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário. Diário Oficial da União, 2005. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-sda-mapa-ndeg-15-de-9-05-2005.pdf>. Acesso em: 8 de jun. 2023.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Legislação; Ministério da Agricultura e Pecuária. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1>. Acesso em: 28 maio 2023.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Manual Instrutivo do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC), 2021. Disponível em: [https://wikisda.agricultura.gov.br/pt-br/Inspe%C3%A7%C3%A3o-Animal/manual\\_pncrc](https://wikisda.agricultura.gov.br/pt-br/Inspe%C3%A7%C3%A3o-Animal/manual_pncrc). Acesso em: 04 jun. 2023.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria SDA Nº 779, de 5 de abril de 2023 “Institui, no âmbito do Ministério da Agricultura e Pecuária - MAPA, o uso do Sistema Eletrônico de gerenciamento, avaliação e automação de processos relacionados a

Insumos Pecuários - ATHENA”; 2023. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sda-n-779-de-5-de-abril-de-2023-475696206>. Acesso em: 04 jun. 2023.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Roteiros de análise e referências técnicas. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/produtos/farmaceuticos/produtos-registrados/roteiros-de-analise-e-referencias-tecnicas>. Acesso em: 28 maio 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Guia de Boas Práticas Clínicas para Avaliação de Produtos Veterinários - Formulário nacional da farmacopeia brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed. (2012) Brasília: p. 224.

BRASIL, Ministério da Saúde. Medicamentos Veterinários (2021) Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/alimentos/medicamentos-veterinarios> - Acesso em: 8 de jun. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 6ª Ed. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 31 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada. RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC\\_166\\_2017\\_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401). Acesso em: 04 jun. 2023.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY; Scientific guidelines for veterinary medicines. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/scientific-guidelines-veterinary-medicines>. Acesso em: 04 jun. 2023 .

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION; Residual Drugs; Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/compliance-enforcement/drug-residues>. Acesso em: 28 maio. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Decreto N° 30.691, de 29 de Março de 1952. Aprova o novo Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal. 1952. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/decreto-lei-e-lei/decreto-lei-no-467-de-13-02-1969.pdf>. Acesso em: 04 jun. 2023.

INTERNATIONAL COOPERATION ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF VETERINARY PRODUCTS. BRUXELAS, 2009. Disponível em: <https://vichsec.org/en/guidelines/pharmaceuticals/pharmaceutical-quality/analytical-validation.html>. Acesso em: 04 Jun. 2023.

MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969 - Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. Disponível em: MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa N° 13, de 3 de outubro de 2003. Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-mapa-no-13-de-3-10-2003.pdf/view>. Acesso em: 04 jun. 2023.

VASCONCELOS, R. M. Conhecendo a Lei Arouca, Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, que regula a pesquisa com animais.. Brasília, DF: Embrapa, p. 111-150, 2016.

**ANEXOS**

Anexo I – Modelo de notificação de partida piloto.....60

Anexo II – Modelo de relatório técnico para produtos farmacêuticos de uso veterinário.....62

## ANEXO 1 - Modelo de notificação de partida piloto

**Nome da empresa fabricante:**

**Endereço completo:**

**CNPJ:**

**Licença emitida pelo MAPA nº:**

**Nome da empresa fabricante:**

**Endereço completo:**

**CNPJ:**

**Licença emitida pelo MAPA nº:**

**Nome do produto:**

**Código da Partida-Piloto:**

**Volume da Partida-Piloto a ser produzido (por partida):**

**Volume industrial a ser produzido:**

**Forma farmacêutica do produto:**

**Fórmula quali-quantitativa:**

**Cada 100ml do produto contém:**

**Tipos de apresentação e embalagem do produto:**

**Descrição dos Equipamentos**

<b>Equipamento (nome/marca e ou modelo)</b>	<b>Capacidade Máxima</b>	<b>Capacidade Mínima</b>
---	--------------------------	--------------------------

**Descrição das etapas do processo de produção e equipamentos utilizados:**

**Procedimentos para eventuais descartes da Partida Piloto:**

**Local de armazenamento da Partida Piloto**

**Cronograma de realização de atividades incluindo data de início e término da produção**

**Modelo de Identificação Unitária do Produto**

**Número da Partida Piloto:**

**Data de fabricação**

**NOME: PP000/23**

**PART: PP00/23**

**FABR: MÊS/23**

**ANEXO 2 - Modelo de Relatório Técnico para produtos farmacêuticos de uso veterinário**

**MODELO DE RELATÓRIO TÉCNICO PARA REGISTRO DE  
PRODUTO VETERINÁRIO**

**1) NOME COMERCIAL DO PRODUTO:**

**2) ESTABELECIMENTO SOLICITANTE:**

2.1) Nome:

2.2) Endereço:

2.3) Número de registro:

2.4) Responsável Técnico:

2.5) Profissão:

2.6) Número do Conselho/Região:

**3) ESTABELECIMENTO FABRICANTE:**

3.1) Nome:

3.2) Endereço:

3.3) Número de registro:

3.4) Responsável Técnico:

3.5) Profissão:

3.6) Número do Conselho/Região:

**4) ESTABELECIMENTO IMPORTADOR:**

4.1) Nome:

4.2) Endereço:

4.3) Número do registro

4.4) Responsável Técnico:

4.5) Profissão:

4.6) Número do Conselho/Região:

4.7) Origem (país de procedência):

4.8) Empresa fabricante:

4.9) Endereço:

**5) ESTABELECIMENTO FRACIONADOR:**

- 5.1) Nome:  
 5.2) Endereço:  
 5.3) Número de registro:  
 5.4) Responsável Técnico:  
 5.5) Profissão:  
 5.6) Número do Conselho/Região:

#### 6) FORMA FARMACÊUTICA E DE APRESENTAÇÃO:

*(Informações presentes no Batch Record + COA ME + Notificação de Piloto, características físico-químicas do produto, apresentações do produto)*

#### 7) FÓRMULA QUALI-QUANTITATIVA DOS PRINCÍPIOS ATIVOS E EXCIPIENTES:

*Cada produto contém:*

COMPONENTE	QUANTIDADE	AÇÃO
<i>IFA/ princípio ativo</i>	<i>00 ml/mg/g</i>	<i>Fungicida, antimicrobiano, antiparasitário etc.</i>
<i>Excipientes</i>	<i>00 ml/mg/g</i>	<i>Veículo (q.s.p), conservante estabilizante, etc.</i>
<i>Excipientes</i>	<i>00 ml/mg/g</i>	<i>Acerto de volume, solvente</i>

#### 8) MODO DE FABRICAÇÃO:

*Breve descrição do passo a passo para fabricação do produto.*

#### 9) MÉTODOS DE CONTROLE:

**9.1 – Método biológico:** Informações descritas presentes em produtos biológicos

**9.2- Método microbiológico:** *Descrição das especificações, laudo de análise e procedimentos operacionais padrão utilizados para o controle microbiológico da IFA, do produto acabado e excipientes como água de injetáveis.*

**9.3 - Método Químico:** *IFA pura (nível molecular)*

**9.4 - Método Físico:** *Descrição das especificações, laudo de análise e procedimentos operacionais padrão para determinação do PH, dureza, solubilidade, cor, aspecto e demais parâmetros físicos.*

**9.5 - Método físico-químico:** *Descrição das especificações, laudos de análises, procedimentos operacionais padrão e validação de metodologia analítica para determinação do teor do insumo farmacêutico ativo no produto.*

## **10) DESCRIÇÃO DO PRODUTO:**

**10.1 - Indicar e descrever o método empregado na avaliação quali-quantitativa dos componentes da formulação, no produto acabado;**

*Descrição do Teor - quantitativo e qualitativo – do insumo farmacêutico ativo e excipientes no produto acabado.*

*Descrição das metodologias utilizadas e suas respectivas validações.*

**10.2 - Descrição das provas de eficácia biológica e ou farmacológica, de acordo com o inciso II do Art. 21 das Normas aprovadas pela Portaria Ministerial n 301, de 19104196 -**

### **AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA XXX EM CÃES – USO X – Nº XXX**

*Breve resumo do estudo clínico de eficácia, contendo as informações sobre: nº animais, nº de grupos estudados, produto testado e concentração, período de administração do produto teste, período de intervalo (se tiver), nº total de dias (aplicações), medicamento usado no grupo controle (fármaco comparativo), efeitos adversos e conclusão.*

### **10.3 – ESTUDO DE SEGURANÇA**

*Breve resumo do estudo clínico de segurança, contendo as informações sobre: nº animais, nº de grupos estudados, produto testado e concentração, período de administração do produto teste, período de intervalo (se tiver), nº total de dias*

(aplicações), medicamento usado no grupo controle (fármaco comparativo), efeitos adversos e conclusão.

### **11) INDICAÇÃO DE USO:**

Breve texto explicando as indicações de uso do produto quanto a prevenção, tratamento das patologias, a susceptibilidade de microrganismos ou parasitas específicos em cada espécie a qual o produto será indicado.

### **12) VIA E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO:**

Via Intravenosa, intramuscular, ocular, oral, parenteral, subcutânea ou tópica  
Posologia – ex: “1 comprimido para cada 10kg a cada 12 horas via oral”

### **13) PREPARAÇÃO DO PRODUTO PARA SEU CORRETO USO:**

Comprimidos, cápsulas, soluções e suspensões - “Medicamento pronto para uso”  
Pré-mistura e pré-emulsões - Descrição de como deve se preparar o medicamento para usá-lo (quando precisar diluir o medicamento antes da administração) e como deve ser administrado.

### **14) DURAÇÃO MÁXIMA DE USO DEPOIS DE SUA RECONSTITUIÇÃO OU PREPARAÇÃO:**

Esse item é necessário preenchimento para medicamentos multidoses mediante as recomendações presentes no Estudo de Estabilidade de uso/acompanhamento

Exemplos:

“Após aberto, (nome do produto) deve ser utilizado em até XX dias.”

“Preservar dentro do frasco/embalagem original tampado corretamente após utilização.”

“Produto deve ser utilizado logo após a sua diluição. Não conservar produto diluído para futuras administrações.”

### **15) DOSAGEM:**

Descrição da dose indicada para cada espécie ou para cada patologia.

#### **15.1) Dosagem preventiva ou curativa, por peso e idade:**

**15.2) Intervalo entre doses:**

*“Deve ser aplicado no período de X dias consecutivos, com uma pausa de X dias entre uma sequência de aplicação e a outra, totalizando X momentos de aplicação. Para evitar recidivas pode ser administrado mais 1 momento de aplicação.”*

**15.3) Duração do tratamento:**

*“Período de tratamento de X, dias, semanas, meses ou de acordo com a indicação do médico veterinário”*

**15.4) Margem de segurança:**

*“Seguindo as orientações em bula, o produto possui grande margem de segurança.”*

**16) FARMACOCINÉTICA DO PRODUTO E BIODISPONIBILIDADE:**

*Breve texto mediante dados da revisão bibliográfica sobre a farmacocinética do insumo farmacêutico ativo.*

**17) FARMACODINÂMICA DO PRODUTO:**

*Breve texto mediante dados da revisão bibliográfica sobre a farmacodinâmica do insumo farmacêutico ativo.*

**18) POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS:**

*Breve texto mediante dados da revisão bibliográfica sobre toxicidade e efeitos adversos, juntamente com as informações dos estudos clínicos de eficácia e segurança.*

**18.1) Contraindicações e Limitações de Uso:**

*Breve texto mediante dados da revisão bibliográfica sobre toxicidade e efeitos adversos, juntamente com as informações dos estudos clínicos de eficácia e segurança*

*Exemplo: “Contraindicado somente nos casos de hipersensibilidade ao princípio ativo do produto. Aplicar XXX dentro das especificações da bula.”*

**18.2) Precauções que devem ser adotadas antes, durante e depois da aplicação do produto:**

*Exemplo: “Conservar o produto à temperatura ambiente, entre XX° C e XX° C, em local seco e fresco, ao abrigo da luz solar, fora do alcance de crianças e animais domésticos.”*

*“Agite o frasco antes de administrar o produto”*

*“Use luvas durante a aplicação”*

**19) INTOXICAÇÃO E SUPERDOSAGEM NOS ANIMAIS:**

*Breve texto mediante dados da revisão bibliográfica sobre toxicidade e superdosagem em animais, juntamente com as informações dos estudos clínicos de segurança.*

**20) INTOXICAÇÃO NO HOMEM:**

*Breve texto mediante dados da revisão bibliográfica sobre toxicidade e superdosagem em nos seres humanos, juntamente com as informações dos estudos clínicos de segurança.*

**21) EFEITOS BIOLÓGICOS NÃO DESEJADOS:**

*a - Carcinogênicos*

*b - Teratogênicos*

*c - Mutagênicos*

*d - Resistência aos agentes patógenos*

*e - Discrasias sangüíneas*

*f - Neurotoxicidade*

*g - Hipersensibilidade*

*h - Sobre a reprodução*

*i - Sobre a flora normal*

**22) CONTROLE SOBRE RESÍDUOS DOS MEDICAMENTOS:**

*Breve texto sobre os dados obtidos no estudo de depleção de resíduos, com o período de carência do produto para qual espécie que será indicado.*

**23) PRECAUÇÕES GERAIS:**

**23.1) Indicar a forma adequada de armazenagem, de transporte e destruição e/ou eliminação do produto e/ou das embalagens que possam constituir fator de risco para a saúde pública, para o animal e para o meio-ambiente:**

*Informações retiradas do estudo de estabilidade do produto e dados bibliográficos referentes às precauções de utilização, transporte e descarte do produto no meio ambiente.*

**24) CAUSAS QUE POSSAM MODIFICAR A QUALIDADE DO PRODUTO:**

*Informações retiradas do estudo de estabilidade do produto*

**25) CONSERVAÇÃO CORRETA DO PRODUTO:**

*Informações retiradas do estudo de estabilidade do produto*

**26) DATA DO VENCIMENTO (Prazo de validade):**

*Informações retiradas do estudo de estabilidade do produto*

*“xx anos a partir da data da fabricação”*

**27) RÓTULO, INVÓLUCROS E BULA:** *Modelo de impressos enviado em aba específica do SIPEAGRO.*

**28) TRABALHOS CIENTÍFICOS E/OU MONOGRAFIAS:**

*(Referências Bibliográficas)*

*Assinatura*

*Nome completo do Responsável Técnico*

*“Responsável Técnico”*

*CRMV ou CRF*