



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**Manual de Submissão dos
Requisitos de Qualidade referente aos
Produtos sob Investigação
Utilizados em Ensaio Clínicos –
Produtos Biológicos**

v. 1

Copyright © 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.
Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

Diretor-Presidente Interino

Jaime Cesar de Moura Oliveira

Adjunto de Diretor-Presidente

Diogo Penha Soares

Diretores

Ivo Bucaresky

José Carlos Magalhães da Silva Moutinho

Renato Alencar Porto

Chefe de Gabinete

Luciana Shimizu Takara

Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos

Meiruze Sousa Freitas

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

Patrícia Ferrari Andreotti

Responsáveis pelo manual:

Adriane Alves de Oliveira

Fanny Nascimento Moura Viana

Flávia Regina Souza Sobral

Janaina Lopes Domingos

Sônia Costa e Silva

Colaboração:

André Luís Carvalho Santos Souza

Bruno de Paula Coutinho

Bruno Zago França Diniz

Candida Luci Pessoa e Silva

Carla Abrahao Brichesi

Carlos Augusto Martins Netto

Claudio Nishizawa

Fernando Casseb Flosi

Kellen do Rocio Malaman

Miriam Motizuki Onishi

Patrícia Ferrari Andreotti

Ricardo Eccard da Silva

Sumário

| | |
|---|----|
| 1. Introdução..... | 2 |
| 2. Substância Ativa..... | 5 |
| 2.1 Características físico-químicas, organolépticas e biológicas..... | 5 |
| 2.1.1 Informações gerais: | 5 |
| 2.1.2 Caracterização da substância ativa: | 5 |
| 2.2 Método geral de obtenção..... | 6 |
| 2.2.1 Informações gerais..... | 6 |
| 2.2.1 Processo de fabricação..... | 6 |
| 2.3 Metodologia analítica validada e limites aceitáveis..... | 6 |
| 2.4 Resultados dos estudos de estabilidade | 7 |
| 3. Medicamento experimental | 8 |
| 3.1 Lista dos componentes ativos e inativos..... | 8 |
| 3.2 Composição quantitativa | 8 |
| 3.3 Descrição geral do processo de fabricação e da embalagem | 8 |
| 3.3.1 Informações gerais..... | 8 |
| 3.3.2 Informações sobre as etapas de fabricação..... | 8 |
| 3.3.3 Informações sobre os excipientes | 9 |
| 3.3.4 Adjuvante | 10 |
| 3.3.5 Diluente | 10 |
| 3.3.6 Embalagem..... | 11 |
| 3.4 Metodologia analítica e os limites aceitáveis | 11 |
| 3.5 Resultados dos estudos de estabilidade | 11 |
| 4. Placebo | 13 |
| 4.1 Composição | 13 |
| 4.2 Características organolépticas | 13 |
| 4.3 Processo de fabricação | 13 |
| 4.3 Controles analíticos | 13 |
| 5. Modelo de rótulo do produto sob investigação | 14 |
| 6. Referências | 16 |

1. Introdução

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo orientar as submissões dos requisitos de qualidade dos produtos biológicos sob investigação, que devem compor o Dossiê do Medicamento Experimental (documento VII, descrito no Art. 38 da RDC Nº 09 de 20 de fevereiro de 2015), solicitado como parte do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM).

De acordo com Resolução vigente de Ensaio Clínico, esse manual traz orientações referentes a substância ativa, medicamento experimental, placebo e rotulagem dos produtos sob investigação.

Devido às características físico-químicas e biológicas dos produtos sob investigação objeto desse manual, os requisitos citados estão de acordo com a RDC Nº 55 de 16 de dezembro de 2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências, considerando a disponibilidade dos dados de acordo com o estágio de desenvolvimento do produto.

São produtos biológicos para fins deste manual:

I. vacinas;

II. soros hiperimunes;

III. hemoderivados;

IV. biomedicamentos classificados em:

a. medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal; e

b. medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.

V. anticorpos monoclonais;

VI. medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos;

Para efeito deste manual são adotadas as seguintes definições:

- Adjuvante: agente que auxilia ou aumenta a ação do princípio ativo (sinergismo) ou que afeta a sua absorção, seu mecanismo de ação, seu metabolismo ou sua excreção (farmacocinética), visando melhorar o efeito do medicamento;

- Agente adventício: microrganismos contaminantes da cultura de célula ou do material de partida, incluindo bactéria, fungo, micoplasma/*spiroplasma*, micobactéria, riquetsias, protozoários, parasitas, encefalopatia espongiiforme transmissível e viroses que acidentalmente podem ter sido introduzidas no processo de produção de um produto biológico.
- Medicamento experimental: produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro.
- Placebo: uma formulação inerte, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de ser comparada ao medicamento experimental.
- Produto biológico a granel: é o produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, a granel, contido em recipiente único, estéril, se aplicável, e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;
- Produto biológico comparador: é o produto biológico já registrado na Anvisa com base na submissão de um dossiê completo, e que já tenha sido comercializado no país;
- Produto biológico em sua embalagem primária: é o produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, contido em seu recipiente final (embalagem primária), estéril, se aplicável, sem incluir o processo de rotulagem e embalagem e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;
- Produto biológico intermediário: é o produto farmacêutico, de origem biológica, parcialmente processado, que será submetido às subseqüentes etapas de fabricação, antes de se tornar um produto a granel;
- Produto biológico terminado: é o produto farmacêutico, de origem biológica, que tenha completado todas as fases de produção, incluindo o processo de rotulagem e embalagem;
- Produto sob investigação: medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico.
- Substância ativa: é a substância com efeito farmacológico para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico;

Este manual é uma medida regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.

As orientações contidas nesse manual ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade na forma e por período a serem estabelecidos pela Anvisa. Dessa forma, o presente manual está aberto a contribuições, com processo de revisão recorrente. As sugestões recebidas serão avaliadas para subsidiar a revisão do manual e consequente publicação de nova versão, a cada atualização.

2. Substância Ativa

2.1 Características físico-químicas, organolépticas e biológicas

2.1.1 Informações gerais:

- a. Nomenclatura da substância ativa (Denominação Comum Brasileira, se houver, ou Denominação Comum Internacional e nome químico – IUPAC/CAS) e sinônimos;
- b. Fórmula estrutural, peso molecular;
- c. Características organolépticas.

2.1.2 Caracterização da substância ativa:

A caracterização da substância ativa deve ser apresentada de acordo com a RDC N° 55/2010, conforme descrito abaixo:

- a. Estrutura primária, indicando os sítios de modificações pós-traducionais;
- b. Estruturas secundária, terciária e quaternária;
- c. Massa molecular relativa;
- d. Comparação entre a molécula produzida e a molécula original;
- e. Caracterização das formas resultantes de modificações pós-traducionais;
- f. Descrição e justificativa para modificações realizadas na molécula pós-cultivo, quando aplicável;
- g. Determinação da atividade biológica;
- h. Determinação do grau de pureza;
- i. Dados sobre agregados; e
- j. Determinação das propriedades físico-químicas e imunoquímicas.

No caso de medicamentos biológicos "não novos" que tenham a pretensão de serem registrados pela via da comparabilidade conforme RDC N° 55/2010, a caracterização acima deverá ser feita de forma comparativa com o produto biológico comparador, informando e justificando o número de lotes utilizados para cada produto.

2.2 Método geral de obtenção

O processo de fabricação, descrito como método geral de obtenção da substância ativa, está de acordo com a RDC N^o 55/2010, conforme descrito abaixo:

2.2.1 Informações gerais

- a. Nome e endereço do fabricante da substância ativa utilizada na fabricação dos lotes do medicamento experimental;

2.2.1 Processo de fabricação

- b. Protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;
- c. Lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação;
- d. Descrição das etapas de fabricação da substância ativa;
- e. Identificação e justificativa das etapas críticas do processo de fabricação;
- f. Descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações, quando disponível;
- g. Procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;
- h. Avaliação crítica da toxicidade dos contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação da substância ativa, quando aplicável;
- i. Tamanho mínimo e máximo dos lotes produzidos;
- j. Histórico do desenvolvimento da substância ativa, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos).

2.3 Metodologia analítica validada e limites aceitáveis

- a. Breve descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes da substância ativa, acompanhada das respectivas especificações com justificativa para a determinação destas;
- b. Descrição dos padrões de referência utilizados;
- c. Tabela contendo os resultados da validação dos métodos analíticos de acordo com a legislação vigente no Brasil.

- d. Breve descrição das avaliações dos perfis de impureza e contaminantes;
- e. Certificado de análise do controle de qualidade dos lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental ou, na ausência deste documento, justificativa técnica.

2.4 Resultados dos estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade com a substância ativa devem ser conduzidos a fim de garantir a estabilidade durante o período de estocagem pretendido. Tais estudos devem avaliar a estabilidade da substância ativa sob as condições de estocagem proposta. Entretanto, os estudos de estabilidade acelerado e em condições de estresse podem ajudar a compreender o perfil de degradação do produto.

Dessa forma, apresentar:

- a. Descrição e especificação dos materiais de embalagem;
- b. Resultados dos estudos de estabilidade da substância ativa, caso seja armazenada, de acordo com a RDC N° 50/2011, justificando suas respectivas particularidades.
- c. Tabela com o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade, quando aplicável.
- d. Avaliação da possível interação entre a substância ativa e embalagem primária, se aplicável.

3. Medicamento experimental

A documentação a ser apresentada referente ao medicamento experimental está listada abaixo:

3.1 Lista dos componentes ativos e inativos

- a. Lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no produto acabado, como tampões e meios de cultura;

3.2 Composição quantitativa

- a. Composição quantitativa completa da formulação, com todos os seus componentes especificados pelos nomes técnicos correspondentes e sinônimos de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB, se houver, ou Denominação Comum Internacional - DCI ou, na sua ausência, a denominação Chemical Abstracts Service – CAS, indicando as unidades de medidas utilizadas.

3.3 Descrição geral do processo de fabricação e da embalagem

3.3.1 Informações gerais

- a. Nome e endereço de todos os fabricantes do produto biológico intermediário, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante;
- b. Forma farmacêutica e apresentação;
- c. Breve descrição do desenvolvimento da formulação, incluindo justificativa da utilização da forma farmacêutica;
- d. Histórico do desenvolvimento do produto, apontando a finalidade de uso de cada lote produzido (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos);
- e. Descrição do método de preparo para produtos que devam ser reconstituídos ou diluídos antes do uso.

3.3.2 Informações sobre as etapas de fabricação

- a. Protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;

- b. Lista dos principais equipamentos utilizados na fabricação;
- c. Descrição das etapas de fabricação do produto biológico, do diluente e do adjuvante;
- d. Identificação e justificativa das etapas críticas do processo de fabricação;
- e. Relatório de validação das etapas críticas do processo de fabricação, quando disponível;
- f. Descrição dos controles em processo e justificativa para determinação das especificações, quando disponível;
- g. Procedimentos de remoção e/ou eliminação virais utilizados, quando aplicável;
- h. Avaliação crítica da toxicidade dos contaminantes, impurezas e produtos de degradação oriundos do processo de fabricação do medicamento experimental, quando aplicável;
- i. Escala de produção em todas as etapas de desenvolvimento, apontando os tamanhos mínimo e máximo do lote a ser produzido;
- j. Descrição e justificativas para mudanças efetuadas no processo de produção durante o desenvolvimento do produto biológico.

3.3.3 Informações sobre os excipientes

As informações sobre os excipientes devem ser apresentadas de acordo com a RDC Nº 55/2010, conforme descrito abaixo:

- a. Descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b. Especificações dos excipientes;
- c. Descrição de possíveis interações químicas dos excipientes com o princípio ativo;
- d. Resumo de estudo que comprove a eficácia do conservante utilizado, para aqueles produtos que contenham algum conservante em sua formulação final.

3.3.2.1 Novos excipientes

Para os excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração ou excipientes não descritos nas farmacopeias

elencadas pela RDC N°37 de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras, além das informações acima, informar:

- a. Testes de identificação, testes de pureza (incluindo limites para impurezas totais e individuais), teor ou ensaios limites e respectiva tabela contendo o resumo dos testes de validação dos parâmetros e outros testes relevantes;
- b. Dados do processo de fabricação e caracterização dos controles que sejam relevantes à segurança do excipiente.

Quando não houver os dados citados acima, o solicitante deverá apresentar justificativa técnica para sua ausência.

3.3.2.2 Excipientes de origem humana ou animal

Todos os materiais de origem humana ou animal utilizados no processo de fabricação tanto da substância ativa, como do medicamento experimental, ou materiais que entrem em contato com esses durante o processo de fabricação, devem ser identificados.

Além disso, devem ser submetidas informações sobre a avaliação da segurança dos agentes adventícios (como fontes, especificações e descrição dos testes realizados) e potencial contaminação viral.

3.3.4 Adjuvante

Quando aplicável, apresentar as seguintes informações referente aos adjuvantes:

- a. Caracterização físico-química;
- b. Mecanismo de ação;
- c. Propriedades adsorptivas;
- d. Pureza.

3.3.5 Diluente

Quando aplicável, apresentar as seguintes informações referente aos diluentes:

- a. Composição;
- b. Caracterização físico-química;
- c. Pureza.

3.3.6 Embalagem

- a. Especificação técnica da embalagem primária e se houver, da embalagem secundária.
- b. Avaliação da possível interação entre a substância ativa e embalagem primária, se aplicável.
- c. Descrição de como será garantida a inviolabilidade da embalagem até o momento da utilização do medicamento experimental.

3.4 Metodologia analítica e os limites aceitáveis

- a. Breve descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios clínicos, acompanhada das respectivas especificações e suas justificativas.
- b. Descrição dos padrões de referência utilizados;
- c. Tabela contendo os resultados da validação dos métodos analíticos de acordo com a legislação vigente no Brasil;
- d. Breve descrição das avaliações dos perfis de impureza e contaminantes;
- e. Certificado de análise de lotes representativos do medicamento experimental contendo o nome e endereço do local de fabricação, o número do lote, o tamanho do lote, data de fabricação, metodologias analíticas de controle, limites aceitáveis e resultados obtidos.

Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser demonstrada. As especificações técnicas devem ser apresentadas em uma tabela.

Para os estudos de fase II e III deve ser demonstrada a adequabilidade dos métodos analíticos para os parâmetros preconizados no Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, RE N° 899 de 29 de maio de 2003 e RDC N° 27 de 17 de maio de 2012. Porém, pode ser apresentada apenas uma tabela com os resultados da validação, não sendo necessário apresentar o relatório completo da validação.

3.5 Resultados dos estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos de acordo com os requisitos descritos na RDC N° 50/2011, que dispõe sobre os procedimentos e

condições de realização de estudos de estabilidade de produtos biológicos, justificando suas respectivas particularidades.

Os resultados dos estudos de estabilidade devem garantir que o medicamento experimental estará dentro das especificações de qualidade durante o período de utilização nos ensaios clínicos planejados.

O protocolo de tais estudos devem levar em consideração o perfil de estabilidade da substância ativa e o prazo de validade justificado a partir dos resultados disponíveis que assegurem a adequada administração aos participantes dos ensaios clínicos.

Os estudos de estabilidade podem ser conduzidos paralelamente aos ensaios clínicos. Estudos reduzidos, matrização ou agrupamento, poderão ser aceitos desde que sejam conduzidos de acordo com o Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos, disponível no endereço eletrônico: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf, e que todas as variações previstas venham a fazer parte do DDCM.

Para os ensaios de fase I e II, os estudos acelerado e de longa duração podem estar em andamento. Os parâmetros definidos na RDC Nº 50/2011 devem ser seguidos para os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração para os ensaios de fase III, que deverão ter sido pelo menos iniciado nessas condições.

Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com lotes representativos e seus resultados resumidos em uma tabela acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental.

Para os casos de medicamentos experimentais de uso múltiplo ou que necessitem de reconstituição, diluição ou mistura, devem ser apresentados os dados de estudo de estabilidade em uso. Para medicamentos experimentais diluídos ou reconstituídos imediatamente antes do uso não há necessidade da apresentação do estudo de estabilidade em uso. Nesse caso apresentar a avaliação da compatibilidade entre o produto e o diluente.

4. Placebo

4.1 Composição

- a. Tabela com a fórmula contendo a descrição e concentração de cada componente por unidade.

4.2 Características organolépticas

- a. Descrição de como as possíveis diferenças organolépticas entre o placebo e o medicamento experimental foram mascaradas.

4.3 Processo de fabricação

- a. Nome e endereço de todos os fabricantes envolvidos na produção do placebo;
- b. Protocolo resumido de produção na forma de fluxograma, com identificação dos controles em processo;
- c. Controle de etapas críticas e intermediárias, no caso de produtos estéreis.
- d. Descrição da embalagem primária e, se relevante para a qualidade do placebo, da embalagem secundária.

Nos casos em que o processo de fabricação e embalagem for o mesmo do medicamento experimental, conduzido por fabricante e linha de produção idênticos, pode ser enviada justificativa para a ausência dos documentos citados no item 4.3.

4.3 Controles analíticos

- a. Breve descrição das especificações, dos métodos analíticos e dos critérios de aceitação. As especificações devem incluir o teste que possibilite diferenciar o placebo de seu respectivo medicamento experimental.
- b. Justificativa técnica do prazo de validade do placebo, exceto em casos em que haja suspeita de que possam ocorrer alterações nas características físicas ou de degradação. Nesse caso, devem ser apresentados resultados de estudo de estabilidade, respeitando as devidas particularidades do placebo.

5. Modelo de rótulo do produto sob investigação

Todo o texto da rotulagem deverá ser escrito em português.

Deve ser apresentado um modelo da rotulagem da embalagem primária e secundária, se aplicável, dos produtos sob investigação. Para esse modelo, recomendamos os seguintes campos:

- a. Nome do patrocinador, forma farmacêutica, via de administração, número de unidades e, em caso de estudo aberto, nome e concentração do medicamento;
- b. Número de lote ou código de identificação do produto;
- c. Código de referência do ensaio clínico;
- d. Código de identificação do participante do ensaio clínico;
- e. Instrução de uso (pode ser feita referência a um panfleto explicativo ou outro documento que oriente os participantes de pesquisa ou pessoa que for administrar o medicamento);
- f. Condições de armazenamento;
- g. Prazo de validade;
- h. Seguintes frases de advertência, em caixa alta:

“USO EXCLUSIVO EM ENSAIOS CLÍNICOS”

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”

Recomendamos que a rotulagem da embalagem primária de medicamentos acompanhados de embalagem secundária contenha os campos para, no mínimo, as seguintes informações:

- a. Nome do patrocinador, via de administração, e no caso de estudo aberto, o nome e concentração do medicamento;
- b. Número de lote ou código de identificação do produto;
- c. Código de referência do ensaio clínico;
- d. Código de identificação do participante do ensaio clínico.

As outras informações da rotulagem podem constar na embalagem secundária.

Símbolos, pictogramas e advertências podem ser incluídos tanto na embalagem primária quanto na secundária.

O endereço e número de telefone do contato principal de informação sobre o produto sob investigação, o ensaio clínico e de emergência para quebra do código de mascaramento não precisa estar no rótulo desde que o sujeito de pesquisa receba um folheto ou cartão com tais informações e seja instruído a fazer o contato no caso de dúvidas ou ocorrências.

Caso seja necessário alterar o prazo de validade, uma rotulagem adicional pode ser colada ao produto sob investigação. Esta rotulagem pode ser sobreposta ao rótulo anterior para atualizar o prazo de validade de forma a não se sobrepor ao número do lote original.

6. Referências

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n° 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de junho de 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 37, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 08 de julho de 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União, 23 de dezembro de 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União de 17 de dezembro de 2010.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 50, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos e condições de realização de estudos de estabilidade para o registro ou alterações pós-registro de produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União de 15 de maio de 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 22 de maio de 2012.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf Acesso em: 20 de fevereiro de 2015.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 03 de março de 2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials. EMA/CHMP/BWP/534898/2008. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012-05_quality_for_biological.pdf.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. CHMP/QWP/185401/2004 final. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf. Acesso em 10 de set. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risk for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf Acesso em 03 de set. 2014.

EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 10 - Guidance documents applying to clinical trials investigational medicinal products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs). Rev.1, March 2011. SANCO/C/8/SF/cg/a.5.001(2011)332855 Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/imp_03-2011.pdf Acesso em 10 de set. 2014.

EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal products for human and veterinary use. Annex 13 Investigational Medicinal Products. ENTR/F/2/AM/an D(2010)3374 Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf Acesso em 15 de set. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. Disponível em : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070551.pdf> Acesso em 15 de set. de 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Mar. 2003. Disponível em : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070567.pdf> Acesso em 15 de set. 2014.