


ANEXO II MÓDULO 2: RESUMO GERAL DA QUALIDADE
MÓDULO 3: QUALIDADE
Índice

ANEXO II MÓDULO 2: RESUMO GERAL DA QUALIDADE	1
MÓDULO 3: QUALIDADE	1
MÓDULO 2 – RESUMOS DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM	4
2.3 RESUMO GERAL DA QUALIDADE (RGQ)	4
Introdução	4
2.3.S. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (nome, local de fabricação)	4
2.3.S.1 Informações Gerais (nome, local de fabricação)	4
2.3.S.2 Fabricação (nome, local de fabricação)	5
2.3.S.3 Caracterização (nome, local de fabricação)	5
2.3.S.4 Controle de Qualidade do Insumo Farmacêutico Ativo (nome, local de fabricação)	6
2.3.S.5 Substâncias Químicas de Referência ou Materiais/Padrão de Referência (nome, local de fabricação)	6
2.3.S.6 Embalagem (nome, local de fabricação)	7
2.3.S.7 Estabilidade (nome, local de fabricação)	7
2.3.P MEDICAMENTO (nome, forma farmacêutica)	7
2.3.P.1 Descrição e Fórmula do Medicamento (nome, forma farmacêutica)	7
2.3.P.2 Desenvolvimento Farmacotécnico (nome, forma farmacêutica)	7
2.3.P.3 Fabricação (nome, forma farmacêutica)	7
2.3.P.4 Controle de Excipientes (nome, forma farmacêutica)	8
2.3.P.5 Controle do Medicamento (nome, forma farmacêutica)	8
2.3.P.6 Substância Química de Referência (nome, forma farmacêutica)	8



2.3.P.7 Embalagem (nome, forma farmacêutica)	8
2.3.P.8 Estabilidade (nome, forma farmacêutica)	8
2.3.A APÊNDICES	9
2.3.A.1 Instalações e Equipamentos (nome, local de fabricação)	9
2.3.A.2 Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios (nome, forma farmacêutica, local de fabricação)	9
2.3.A.3 Excipientes	9
2.3.R INFORMAÇÃO REGIONAL	9
MÓDULO 3 QUALIDADE	10
3.1 ÍNDICE DO MÓDULO 3	10
3.2 DADOS	10
3.2.S INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO ¹ (NOME, LOCAL DE FABRICAÇÃO)	10
3.2.S.1 Informações Gerais (nome, local de fabricação)	10
3.2.S.2 Fabricação (nome, local de fabricação)	11
3.2.S.3 Caracterização (nome, local de fabricação)	19
3.2.S.4 Controle de Qualidade do Insumo Farmacêutico Ativo (nome, local de fabricação)	20
3.2.S.5 Substâncias Químicas de Referência (nome, local de fabricação)	22
3.2.S.6 Embalagem (nome, local de fabricação)	22
3.2.S.7 Estabilidade (nome, local de fabricação)	22
3.2.P MEDICAMENTO (NOME, FORMA FARMACÊUTICA)	23
3.2.P.1 Descrição e Fórmula do Medicamento (nome, forma farmacêutica)	23
3.2.P.2 Desenvolvimento Farmacotécnico (nome, forma farmacêutica)	24
3.2.P.3 Fabricação (nome, forma farmacêutica)	27
3.2.P.4 Controle de Excipientes (nome, forma farmacêutica)	29



3.2.P.5 Controle de Qualidade do Medicamento (nome, forma farmacêutica)	31
3.2.P.6 Substâncias Químicas de Referência ou Padrões/Materiais de Referência (nome, forma farmacêutica)	33
3.2.P.7 Embalagem (nome, forma farmacêutica)	33
3.2.P.8 Estabilidade (nome, forma farmacêutica)	34
3.2.A APÊNDICES	35
3.2.A.1 Instalações e Equipamentos (nome, fabricante)	35
3.2.A.2 Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios (nome, forma farmacêutica, fabricante)	36
3.2.A.3 Excipientes	37
3.2.R Informação Regional	37
3.2.R.1 Qualificação de transporte	37
3.2.R.2 Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados	38
3.2.R.3 Comparabilidade Analítica	38
3.2.R.4 Ordem(ns) de Produção do(s) lote(s)/biolote(s)	39
3.2.R.5 Validação parcial da metodologia analítica realizado pelo Importador	39
3.2.R.6 Detalhamento da estratégia de controle	40
3.2.R.7 Fitoterápicos em associação	40
3.2.R.8 Pós-Registro	40



MÓDULO 2 – RESUMOS DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM

2.3 RESUMO GERAL DA QUALIDADE (RGQ)

O Resumo Geral de Qualidade (*RGQ*) (*Quality Overall Summary* do Inglês) é um resumo que segue o escopo e estrutura do Módulo 3. O RGQ não deve incluir informações, dados ou justificativas que ainda não estavam incluídas no Módulo 3 ou em outras partes do CTD.

O RGQ deve incluir informações suficientes de cada seção para fornecer ao revisor de Qualidade uma visão geral do Módulo 3. O RGQ também deve enfatizar os principais parâmetros fundamentais do medicamento e fornecer, por exemplo, justificativa nos casos em que as diretrizes não foram seguidas. O RGQ deve incluir uma discussão de questões-chave que integram informações de seções no Módulo de Qualidade e informações de suporte de outros Módulos (e.g., qualificação de impurezas através de estudos toxicológicos discutidos no módulo CTD-S), incluindo referência cruzada para volume e número de página em outros módulos.

Este RGQ normalmente não deve exceder 40 páginas de texto, excluindo tabelas e figuras. Para produtos biotecnológicos e medicamentos fabricados com processos mais complexos, o documento pode ser mais longo, mas normalmente não deve exceder 80 páginas de texto (excluindo tabelas e figuras).

O texto em itálico abaixo indica onde tabelas, figuras ou outros itens podem ser importados diretamente do Módulo 3.

Introdução

A introdução deve incluir nome comercial, nome genérico, do IFA, nome da empresa, forma farmacêutica, concentração (ões), via de administração e indicação (ões) proposta (s).

Para fitoterápicos, quando aplicável, deve-se incluir o tipo de derivado utilizado e a relação DER.

2.3.S. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (nome, local de fabricação)

2.3.S.1 Informações Gerais (nome, local de fabricação)



As informações de 3.2.S.1 devem ser incluídas.

2.3.S.2 Fabricação (nome, local de fabricação)

As informações de 3.2.S.2 devem ser incluídas:

- Informações sobre o local de fabricação;
- Uma breve descrição do processo de fabricação (incluindo, e.g., referência a materiais de partida, etapas críticas e reprocessamento) e os controles que se destinam a resultar na produção rotineira e consistente de material(ais) de qualidade apropriada;
- Um fluxograma, conforme previsto em 3.2.S.2.2;
- Uma descrição da origem e material de partida e matérias-primas de origem biológica e vegetal utilizadas na fabricação do IFA, conforme descrito em 3.2.S.2.3;
- Uma discussão sobre a seleção e justificativa de etapas críticas de fabricação, de controles de processo e de critérios de aceitação. Destacar intermediários críticos de processo, conforme descrito em 3.2.S.2.4;
- Uma descrição da validação de processo, conforme descrito em 3.2.S.2.5.
- Um breve resumo das principais mudanças de fabricação realizadas ao longo do desenvolvimento e conclusões da forma utilizada para avaliar a consistência do medicamento, conforme descrito em 3.2.S.2.6. O RGQ também deve se referir aos estudos não clínicos e clínicos que utilizaram os lotes afetados por essas mudanças de fabricação, conforme previsto nos módulos CTD-S e CTD-E do dossiê.

2.3.S.3 Caracterização (nome, local de fabricação)

Para Novas Entidades Químicas – do Inglês New Chemical Entity - NCE:

Um resumo da interpretação da evidência de estrutura e isomerismo, conforme descrito em 3.2.S.3.1, deve ser incluído.



Quando um IFA é quiral, deve-se especificar se estereoisômeros específicos ou uma mistura de estereoisômeros foram utilizados nos estudos não clínicos e clínicos, e deve ser dada informação sobre o estereoisômero do IFA que deve ser utilizado no medicamento destinado a comercialização.

Para Produtos Biotecnológicos:

Uma descrição do produto desejado, das substâncias relacionadas ao produto e um resumo das propriedades gerais, atributos característicos e dados de caracterização (e.g., estrutura primária e de ordem superior e atividade biológica), conforme descrito em 3.2.S.3.1, devem ser incluídos.

Para novas entidades químicas - NCE e Produtos Biotecnológicos:

O RGQ deve resumir os dados sobre as impurezas potenciais e reais decorrentes da síntese, fabricação e/ou degradação e deve resumir a base para o estabelecimento dos critérios de aceitação para as impurezas individuais e totais. O RGQ também deve resumir os níveis de impureza em lotes do IFA utilizados nos estudos não clínicos, nos ensaios clínicos e em lotes típicos fabricados pelo processo comercial proposto. O RGQ deve indicar como os limites de impurezas propostos são qualificados.

Um resumo tabulado dos dados fornecidos em 3.2.S.3.2, com representação gráfica, quando apropriado, deve ser incluído.

2.3.S.4 Controle de Qualidade do Insumo Farmacêutico Ativo (nome, local de fabricação)

Um breve resumo da justificativa das especificações, dos métodos analíticos e da validação deve ser incluído.

Especificação do 3.2.S.4.1 deve ser fornecida.

Deve ser fornecido um resumo tabulado das análises de lotes constantes no 3.2.S.4.4, com representação gráfica quando apropriado.

2.3.S.5 Substâncias Químicas de Referência ou Materiais/Padrão de Referência (nome, local de fabricação)

Informações de 3.2.S.5 (apresentação tabulada, quando apropriado) devem



ser incluídas.

2.3.S.6 Embalagem (nome, local de fabricação)

Uma breve descrição e discussão da informação de 3.2.S.6 deve ser incluída.

2.3.S.7 Estabilidade (nome, local de fabricação)

Esta seção deve incluir um resumo dos estudos realizados (condições, lotes, métodos analíticos) e uma breve discussão dos achados e conclusões, as condições de armazenamento propostas, a data de reteste ou o prazo de validade, quando relevante, conforme descrito em 3.2.S.7.1.

O protocolo de estabilidade pós-aprovação, conforme descrito em 3.2.S.7.2, deve ser incluído.

Um resumo tabulado dos achados de estabilidade do 3.2.S.7.3, com representação gráfica quando apropriado, deve ser fornecido.

2.3.P MEDICAMENTO (nome, forma farmacêutica)

2.3.P.1 Descrição e Fórmula do Medicamento (nome, forma farmacêutica)

Devem ser apresentadas informações de 3.2.P.1.

Deve ser apresentada a fórmula descrita no 3.2.P.1.

2.3.P.2 Desenvolvimento Farmacotécnico (nome, forma farmacêutica)

Deve ser apresentada uma discussão sobre a informação e dados de 3.2.P.2.

Um resumo tabulado da composição das formulações utilizadas em ensaios clínicos e uma apresentação dos perfis de dissolução devem ser fornecidos, quando relevante.

2.3.P.3 Fabricação (nome, forma farmacêutica)

As informações de 3.2.P.3 devem incluir:

- Informações sobre o local de fabricação.
- Uma breve descrição do processo de fabricação e os controles que



se destinam a utilização na rotina e produção na fabricação do medicamento com qualidade apropriada.

- Um fluxograma, conforme previsto em 3.2.P.3.3.
 - Uma breve descrição da validação e/ou avaliação do processo, conforme descrito em 3.2.P.3.5.

2.3.P.4 Controle de Excipientes (nome, forma farmacêutica)

Um breve resumo sobre a qualidade dos excipientes, conforme descrito em 3.2.P.4, deve ser incluído.

2.3.P.5 Controle do Medicamento (nome, forma farmacêutica)

Deve ser fornecido um breve resumo da justificativa da(s) especificação(ões), um resumo do(s) método(s) analítico(s) e validação(ões), e caracterização de impurezas.

Especificações descritas no 3.2.P.5.1 devem ser fornecidas.

Um resumo tabulado das análises de lote fornecidas em 3.2.P.5.4, com representação gráfica quando apropriado deve ser incluído.

2.3.P.6 Substância Química de Referência (nome, forma farmacêutica)

As informações descritas no 3.2.P.6 (apresentação tabulada, quando apropriado) devem ser incluídas.

2.3.P.7 Embalagem (nome, forma farmacêutica)

Uma breve descrição e discussão das informações em 3.2.P.7 deve ser incluída.

2.3.P.8 Estabilidade (nome, forma farmacêutica)

Deve ser incluído um resumo dos estudos de estabilidade realizados (condições, lotes, métodos analíticos) e uma breve discussão dos resultados e conclusões dos estudos de estabilidade, além da análise dos dados. Devem ser fornecidas as conclusões em relação às condições de armazenamento e ao prazo de validade e, se aplicável, as condições de



armazenamento e prazo de validade após aberto.

Um resumo tabulado dos achados de estabilidade de 3.2.P.8.3, com representação gráfica quando apropriado, deve ser incluído.

O protocolo de estabilidade pós-aprovação, conforme descrito em 3.2.P.8.2, deve ser fornecido.

2.3.A APÊNDICES

2.3.A.1 Instalações e Equipamentos (nome, local de fabricação)

Produtos Biotecnológicos:

Deve ser incluído um resumo das informações da instalação descritas em 3.2.A.1.

2.3.A.2 Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios (nome, forma farmacêutica, local de fabricação)

Deverá ser incluída uma discussão sobre medidas implementadas para controlar agentes endógenos e adventícios na produção.

Um resumo tabulado dos fatores de redução para a depuração viral de 3.2.A.2. deve ser fornecido.

2.3.A.3 Excipientes

2.3.R INFORMAÇÃO REGIONAL

Uma breve descrição da informação específica para a região, conforme previsto em "3.2.R" deve ser incluída, quando apropriado.



MÓDULO 3 QUALIDADE

3.1 ÍNDICE DO MÓDULO 3

Um índice para o pedido submetido deve ser fornecido.

3.2 DADOS

3.2.S INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO¹ (NOME, LOCAL DE FABRICAÇÃO)

¹Para um medicamento que contenha mais de um IFA, as informações solicitadas para a parte "S" devem ser fornecidas na sua totalidade para cada IFA.

Quanto aplicável, utilizar o Manual Manual CTD - 3.2.S com a relação de documentos que se espera que sejam apresentados para os insumos farmacêuticos ativos, bem como uma discussão técnica acerca dos principais tópicos da seção 3.2.S do CTD, disponível no site da ANVISA: <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/ctd.html>

insumos farmacêuticos ativos, bem como uma discussão técnica acerca dos principais tópicos da seção 3.2.S do CTD.

3.2.S.1 Informações Gerais (nome, local de fabricação)

3.2.S.1.1 Nomenclatura (nome, local de fabricação)

Devem ser fornecidas informações sobre a nomenclatura do IFA.

Por exemplo:

- Denominação Comum Internacional (International Nonproprietary Name - INN);
- Nome descrito em compêndio oficial, se relevante;
- Nome(s) químico(s);
- Código utilizado pela empresa ou pelo laboratório para designação do IFA;
- Outra(s) denominação(ões), por exemplo, nome nacional, Nome Adotado nos Estados Unidos (*United States Adopted Name* - USAN), Nome Japonês Aceito (*Japanese Accepted Name* - JAN); Nome Britânico Aprovado (*British Approved Name* - BAN);
- Número de registro do *Chemical Abstracts Service* (CAS);



- Para fitoterápicos deve ser incluída a Nomenclatura botânica completa; a parte da planta; o tipo de derivado (quando for utilizado derivado); DER; e os solventes de extração utilizados. Informar a possível adição de excipientes no Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal - IFAV.

3.2.S.1.2 Estrutura (nome, local de fabricação)

NCE

A fórmula estrutural, incluindo a estereoquímica relativa e absoluta, a fórmula molecular e a massa molecular relativa devem ser fornecidas.

Produtos Biotecnológicos:

A sequência esquemática de aminoácidos, com indicação dos locais de glicosilação ou outras modificações pós-traducionais, e a massa molecular relativa devem ser fornecidas, conforme apropriado.

Fitoterápicos

Descrição dos marcadores ativos ou analíticos (fórmula molecular, massa molecular relativa, fórmula estrutural e a massa molecular relativa). Informar outros constituintes de interesse.

3.2.S.1.3 Propriedades Gerais (nome, local de fabricação)

Deve ser fornecida uma lista de propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes do IFA, incluindo a atividade biológica para produtos biotecnológicos.

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.S.2 Fabricação (nome, local de fabricação)

3.2.S.2.1 Local (is) de fabricação (nome, local de fabricação)

Devem ser fornecidos o nome, o endereço e a responsabilidade de cada local de fabricação, incluindo terceirizados, e de cada linha ou local de fabricação, nos testes de controle de qualidade ou de estabilidade do IFA.

Fitoterápicos



Para fitoterápicos é importante a empresa fabricante do medicamento destacar quando ela é a produtora do derivado vegetal. Para a droga vegetal, deve ser incluído os detalhes da coleta/colheita e das condições de cultivo, quando cultivada. Informar os métodos de estabilização, quando empregado, secagem e conservação utilizados, com seus devidos controles, quando aplicável. Informar ainda o método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações.

3.2.S.2.2 Descrição do processo de fabricação e controles em processo (nome, local de fabricação)

A descrição do processo de fabricação de insumos farmacêuticos ativos representa o compromisso do solicitante com a fabricação do IFA. Devem ser fornecidas informações para descrever adequadamente o processo de fabricação e os controles de processo. Por exemplo:

NCE:

Deve ser fornecido um fluxograma do(s) processo(s) sintético(s) que inclua fórmulas moleculares, pesos, intervalos de rendimento, estruturas químicas de materiais de partida, intermediários, reagentes e estereoquímica refletindo o IFA e identificando condições operacionais e solventes.

Deve ser apresentada uma narrativa processual sequencial do processo de fabricação. A narrativa deve incluir, por exemplo, quantidades de matérias-primas, solventes, catalisadores e reagentes que refletem a escala de lote representativa para fabricação comercial, identificação de etapas críticas, controles de processo, equipamentos e condições operacionais (e.g., temperatura, pressão, pH, tempo).

Processos alternativos devem ser explicados e descritos com o mesmo nível de detalhe que o processo primário. As etapas de reprocessamento devem ser identificadas e justificadas. Todos os dados para apoiar esta justificativa devem ser referenciados ou submetidos em 3.2.S.2.5.

Produtos Biotecnológicos:



Devem ser fornecidas informações sobre o processo de fabricação, o qual tipicamente começa com um(s) frasco(s) do banco de células e inclui cultura celular, colheita(s), reações de purificação e modificação, enchimento, armazenamento e condições de transporte.

Lote(s) e definição de escala

Deve ser fornecida uma explicação do sistema de numeração do lote, incluindo informações sobre qualquer agrupamento de colheitas ou intermediários. O tamanho ou a escala do lote também deve ser fornecido.

Cultura de célula e colheita

Deve ser fornecido um fluxograma que ilustra a rota de fabricação a partir do inóculo original (por exemplo, células contidas em um ou mais frascos do banco de células de trabalho até a última operação de colheita. O diagrama deve incluir todas as etapas (isto é, todas as operações unitárias) e intermediários. Devem ser incluídas informações relevantes para cada estágio, tais como níveis de duplicação de população, concentração de células, volumes, pH, tempos de cultivo, tempos de espera e temperatura. Etapas críticas e intermediários críticos para os quais especificações são estabelecidas (conforme mencionado em 3.2.S.2.4) devem ser identificados.

Deve ser fornecida uma descrição de cada etapa do processo no fluxograma. Informações devem ser incluídas, por exemplo, a respeito da escala; meios de cultura e outros aditivos (detalhes fornecidos em 3.2.S.2.3); principais equipamentos (detalhes fornecidos em 3.2.A.1) e controles de processo, incluindo testes em processo e parâmetros operacionais, etapas do processo, equipamentos e intermediários com critérios de aceitação (detalhes fornecidos em 3.2.S.2.4). Informações sobre os procedimentos utilizados na transferência de material entre etapas, equipamentos, áreas e instalações, conforme apropriado, e as condições de transporte e armazenamento devem ser fornecidas (detalhes sobre o transporte e o armazenamento fornecidos em 3.2.S.2.4.).

Reações de purificação e modificação



Deve ser apresentado um fluxograma que ilustre as etapas de purificação (isto é, operações unitárias) da(s) colheita(s) bruta(s) até o passo anterior ao enchimento do IFA. Todas as etapas e intermediários e informações relevantes para cada estágio (e.g., volumes, pH, tempo de processamento crítico, tempos de espera, temperaturas e perfis de eluição e seleção de fração, armazenamento de intermediário, se aplicável) devem ser incluídas. Devem ser identificados as etapas críticas para as quais as especificações são estabelecidas como mencionado em 3.2.S.2.4.

Deve ser fornecida uma descrição de cada etapa do processo (conforme identificado no fluxograma). A descrição deve incluir informações sobre, por exemplo, escala, tampões e outros reagentes (detalhes fornecidos em 3.2.S.2.3), equipamentos principais (detalhes fornecidos em 3.2.A.1) e materiais. Para materiais como membranas e resinas cromatográficas, informações sobre condições de uso e reutilização também devem ser fornecidas (detalhes do equipamento em 3.2.A.1, estudos de validação para reutilização e regeneração de colunas e membranas em 3.2.S.2.5.) A descrição deve incluir controles de processo (incluindo testes em processo e parâmetros operacionais) com critérios de aceitação para etapas do processo, equipamentos e intermediários. (Detalhes em 3.2.S.2.4.)

Procedimentos de reprocessamento com critérios para reprocessamento de qualquer intermediário ou do IFA devem ser descritos. (Os detalhes devem ser dados em 3.2.S.2.5.)

As informações sobre os procedimentos utilizados para transferir material entre etapas, equipamentos, áreas e instalações, conforme apropriado, e condições de transporte e armazenamento devem ser fornecidas (detalhes sobre o transporte e armazenamento fornecidos em 3.2.S.2.4.).

Enchimento, armazenamento e transporte (expedição)

Uma descrição do procedimento de enchimento para o IFA, controles de processo (incluindo testes em processo e parâmetros operacionais) e critérios de aceitação devem ser fornecidos. (Detalhes em 3.2.S.2.4.)

Também devem ser descritas as embalagens utilizadas para o



armazenamento do IFA (detalhes em 3.2.S.6.) e as condições de armazenamento e de transporte do IFA.

Fitoterápicos:

Deve ser fornecida uma descrição de como foi feita a obtenção do IFAV utilizado, conforme legislação vigente.

Para o derivado vegetal, informar o método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações

Específicos:

No caso de medicamentos específicos contendo derivados vegetais, deve ser fornecida a descrição do método de obtenção do derivado, incluindo, quando necessário, método de estabilização, secagem e conservação com seus devidos controles, nomenclatura botânica completa, parte da planta utilizada e local de coleta.

No caso de fitofármacos, deve ser fornecido o relatório descritivo que contemple as etapas de extração, isolamento e purificação do fitofármaco, metodologia, equipamentos, solventes e/ou excipientes utilizados.

No caso de medicamentos específicos contendo derivados de síntese e semi-síntese deve ser fornecido relatório descritivo contendo as etapas de síntese envolvidas, metodologia, equipamentos, solventes, excipientes e/ou reagentes utilizados. Deve ser fornecida também a descrição da rota de síntese incluindo as moléculas intermediárias, seus nomes químicos e solventes utilizados e indicação dos pontos críticos da produção e ensaios de controle em processo.

Pós-registro de Produtos Sintéticos:

Deve ser fornecido o relatório técnico contendo descrição da rota de síntese e fluxograma de fabricação do IFA, destacando-se a alteração proposta e respectivos controles das etapas críticas do processo de fabricação.

Referência Orientações ICH : [Q5A](#), [Q5B](#) e [Q6B](#)



3.2.S.2.3 Controle de Matérias-primas (nome, local de fabricação)

Os materiais utilizados na fabricação do insumo farmacêutico ativo (por exemplo, matérias-primas, materiais de partida, solventes, reagentes, catalisadores) devem ser listados, identificando onde cada material é utilizado no processo. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controle desses materiais e que demonstrem que estes (incluindo materiais de origem biológica, por exemplo, componentes do meio, anticorpos monoclonais, enzimas) atendem aos padrões apropriados para o uso pretendido (incluindo a depuração ou o controle de agentes adventícios). Para materiais de origem biológica, isso pode incluir informações sobre a fonte, fabricação e caracterização. (Detalhes em 3.2.A.2)

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)

Produtos Biotecnológicos:

Controle da Fonte e dos Materiais de Partida de Origem Biológica

Devem ser fornecidos resumos sobre a segurança viral para materiais de origem biológica. (Detalhes em 3.2.A.2.)

Fonte, histórico e geração do substrato celular

Informação sobre a origem do substrato celular e sobre a análise do constructo de expressão utilizado para modificar geneticamente as células e incorporado no clone celular inicial utilizado para desenvolver o banco de células mestre deve ser fornecida conforme descrito em [Q5B](#) e [Q5D](#).

Sistema de banco de células, caracterização e testes

Informações sobre o sistema de banco de células, as atividades de controle de qualidade e a estabilidade da linhagem celular durante a produção e o armazenamento (incluindo os procedimentos usados para gerar os bancos mestre e de trabalho) devem ser fornecidas conforme descrito em [Q5B](#) e [Q5D](#).

Referência Diretrizes ICH: [Q5A](#), [Q5B](#), [Q5C](#) e [Q5D](#)



3.2.S.2.4 Controles de Etapas Críticas e Intermediários (nome, local de fabricação)

Etapas Críticas: Os testes e os critérios de aceitação (com justificativa, incluindo dados experimentais) realizados em etapas críticas do processo de fabricação para garantir que o processo seja controlado, identificadas em 3.2.S.2.2, devem ser fornecidos.

Intermediários: devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e controle de intermediários isolados durante o processo.

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)

Além disso, para produtos biotecnológicos devem ser fornecidos dados de estabilidade que suportem as condições de armazenamento.

Referência Diretrizes ICH: [Q5C](#)

3.2.S.2.5 Validação e/ou Avaliação do Processo (nome, local de fabricação)

Estudos de validação e/ou avaliação do processo para processamento asséptico e esterilização devem ser incluídos.

Produtos Biotecnológicos:

Devem ser fornecidas informações suficientes sobre estudos de validação e de avaliação para demonstrar que o processo de fabricação (incluindo etapas de reprocessamento) é adequado para a finalidade proposta e para fundamentar a seleção de controles críticos do processo (parâmetros operacionais e testes em processo) e seus limites para etapas críticas de fabricação (e.g., cultura celular, colheita, purificação e modificação).

O plano de realização do estudo deve ser descrito e os achados, análises e conclusões do(s) estudo(s) executado(s) devem ser fornecidos. Os métodos analíticos e a validação correspondente devem ser referenciados (e.g., 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.3) ou fornecidos como parte da justificativa para a seleção de controles críticos do processo e dos critérios de aceitação.

Para as etapas de fabricação destinadas a remover ou inativar



contaminantes virais, as informações de estudos de avaliação devem ser fornecidas em 3.2.A.2.

3.2.S.2.6 Desenvolvimento do Processo de Fabricação (nome, local de fabricação)

NCE:

Deve ser fornecida descrição e discussão das mudanças significativas feitas no processo de fabricação e/ou no local de fabricação do IFA utilizado na produção de lotes de escala de produção não clínicos, clínicos, de escala, piloto e, se disponíveis, de produção.

Deve ser feita referência aos dados do IFA fornecidos na seção 3.2.S.4.4.

Referência Orientação ICH: [Q3A](#)

Produtos Biotecnológicos :

O histórico de desenvolvimento do processo de fabricação, conforme descrito em 3.2.S.2.2, deve ser fornecido. A descrição das alterações feitas na fabricação dos lotes dos IFAs utilizados para embasar o pedido de registro (por exemplo, estudos não clínicos ou clínicos) deve incluir, por exemplo, alterações no processo ou nos equipamentos críticos. O motivo da mudança deve ser explicado. Devem ser fornecidas informações relevantes sobre os lotes de IFAs fabricados durante o desenvolvimento, como o número dos lotes, a escala de fabricação e a destinação dos lotes (por exemplo, estabilidade, não-clínico, material de referência) em relação à mudança.

A importância da mudança deve ser analisada avaliando-se o seu potencial para impactar a qualidade do IFA (e/ou intermediário, se apropriado). Para as alterações de processo de fabricação consideradas significativas, os dados dos testes analíticos comparativos em lotes relevantes do IFA devem ser fornecidos para determinar o impacto na qualidade do IFA (ver [Q6B](#) para orientação adicional). Uma discussão sobre os dados, incluindo uma justificativa para a seleção dos testes e avaliação dos resultados, deve ser incluída.



Os testes utilizados para avaliar o impacto das mudanças na fabricação dos IFAs e os produtos terminados correspondentes também podem incluir estudos não clínicos e clínicos. Serão incluídas referências cruzadas à localização desses estudos em outros módulos da submissão.

Deve ser feita referência aos dados do IFA fornecidos na seção 3.2.S.4.4.

Referência Diretrizes ICH: [Q6B](#)

3.2.S.3 Caracterização (nome, local de fabricação)

3.2.S.3.1 Elucidação da Estrutura e Outras Características (nome, local de fabricação)

NCE:

A confirmação da estrutura com base, por exemplo, na rota sintética e análise espectral deve ser fornecida. Podem também ser incluídas informações como o potencial de isomerismo, a identificação da estereoquímica ou o potencial de formação de polimorfismos e descrição de suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, rotação óptica específica, índice de refração e quiralidade.

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#)

Produtos Biotecnológicos:

Para o produto desejado e substâncias relacionadas ao produto, devem ser fornecidos detalhes referentes a estrutura primária, secundária e de ordem superior, formas pós-traducionais (por exemplo, glicofomas), atividade biológica, pureza e propriedades imunoquímicas, quando relevante.

Referência Diretrizes ICH: [Q6B](#)

Fitoterápicos:

Para droga vegetal deve ser fornecida caracterização; identificação macroscópica e microscópica; descrição da droga vegetal em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa ou laudo de identificação e perfil cromatográfico.

Para o derivado vegetal deve ser fornecida descrição perfil cromatográfico.



Específicos:

No caso de medicamentos específicos contendo derivados vegetais deve ser fornecido o perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica.

3.2.S.3.2 Impurezas (nome, local de fabricação)

Informações sobre impurezas devem ser fornecidas. Avaliar as possíveis impurezas, justificando as impurezas encontradas.

Fitoterápicos:

Para droga vegetal deve ser fornecida, quando aplicável, determinação de matérias estranhas; determinação de água; determinação de cinzas totais; determinação de cinzas insolúveis em ácido clorídrico; determinação de metais pesados; determinação de resíduos de agrotóxicos e afins; determinação de radioatividade; determinação de contaminantes microbiológicos; determinação de micotoxinas.

Para o derivado vegetal deve ser fornecida, quando aplicável, determinação de metais pesados; determinação de resíduos de agrotóxicos e afins; determinação de resíduos de solventes; determinação de contaminantes microbiológicos; determinação de micotoxinas.

Referências Orientações ICH: [Q3A](#), [Q3C](#), [Q5C](#), [Q6A](#), e [Q6B](#)

3.2.S.4 Controle de Qualidade do Insumo Farmacêutico Ativo (nome, local de fabricação)

3.2.S.4.1 Especificação (nome, local de fabricação)

Deve ser fornecida a especificação do IFA emitida pelo fabricante do IFA e a especificação adotada pelo fabricante do medicamento, no caso de especificações diferentes, na forma de anexo.

Qualquer diferença entre o controle do IFA efetuado por seu fabricante e o controle do IFA efetuado pelo fabricante do medicamento, seja em termos dos parâmetros escolhidos ou intervalos de aceitação, deve ser justificada, na forma de anexo. Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)



3.2.S.4.2 Métodos Analíticos (nome, local de fabricação)

Devem ser fornecidos os métodos analíticos utilizados nos testes do IFA, citando a referência utilizada. As respectivas referências da literatura e/ou cópia de compêndio deve ser fornecida na seção 3.3 referências da literatura.

Qualquer diferença entre o controle do IFA efetuado por seu fabricante e o controle do IFA efetuado pelo fabricante do medicamento, seja em termos dos parâmetros escolhidos ou intervalos de aceitação, deve ser justificada, na forma de anexo.

Referências Orientações ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.S.4.3 Validação Analítica (nome, local de fabricação)

Deverão ser fornecidas informações de validação analítica, incluindo dados experimentais para os métodos analíticos utilizados para testar o IFA, realizada pelo fabricante do IFA, assim como pelo fabricante do medicamento, quando aplicável, na forma de anexo.

Referência Diretrizes ICH: [Q2A](#), [Q2B](#) e [Q6B](#)

3.2.S.4.4 Análises de Lotes (nome, local de fabricação)

A descrição dos lotes e os achados das análises por lotes devem ser fornecidos. Incluir lotes utilizados nos estudos clínicos e não clínicos relevantes, quando aplicável.

Os certificados de análise emitidos pelo fabricante do IFA e pelo fabricante do medicamento, devem ser apresentados nesta seção, na forma de anexo.

Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos:

Nas mudanças pós-registro devem ser fornecidos os laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico emitidos pelo fabricante do IFA e emitidos pelo fabricante do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas, conforme a



resolução de pós-registro vigente, na forma de anexo.

Referência Diretrizes ICH: [Q3A](#), [Q3C](#), [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.S.4.5 Justificativa de especificação do IFA (nome, local de fabricação)

A justificativa para a especificação do IFA deve ser fornecida.

Referência Diretrizes ICH: [Q3A](#), [Q3C](#), [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.S.5 Substâncias Químicas de Referência (nome, local de fabricação)

Devem ser fornecidas informações sobre os padrões de referência ou materiais de referência utilizados para testar o IFA. Deve ser fornecido o certificado do padrão, caracterização ou informação de qualificação do insumo e das impurezas conforme legislação vigente, na forma de anexo.

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.S.6 Embalagem (nome, local de fabricação)

Deve ser fornecida uma descrição da(s) embalagens, incluindo a identidade dos materiais de construção de cada componente de embalagem primária e suas especificações. As especificações devem incluir descrição e identificação (e dimensões críticas com desenhos, quando apropriado). Métodos não compendiais (com validação) devem ser incluídos, quando apropriado.

Para componentes de embalagem secundária não funcionais (e.g., aqueles que não conferem proteção adicional), apenas uma breve descrição deve ser fornecida. Para componentes de embalagens secundárias funcionais, informações adicionais devem ser fornecidas.

A adequabilidade deve ser discutida em relação a, por exemplo, escolha dos materiais, proteção contra a umidade e luz, compatibilidade dos materiais de construção com o IFA, incluindo a adsorção ao recipiente e lixiviação e/ou segurança dos materiais construtivos.

3.2.S.7 Estabilidade (nome, local de fabricação)



3.2.S.7.1 Resumo de Estabilidade e Conclusões (nome, local de fabricação)

Os tipos de estudos realizados, os protocolos utilizados e os resultados dos estudos devem ser resumidos. O resumo deve incluir resultados, por exemplo, de estudos de degradação forçada e em condições de estresse, bem como conclusões sobre as condições de armazenamento e data de reteste ou prazo de validade, conforme apropriado.

Referência Diretrizes ICH: [Q1A](#), [Q1B](#) e [Q5C](#)

3.2.S.7.2 Protocolo de Estabilidade Pós-Aprovação e Compromisso de Estabilidade (nome, local de fabricação)

O protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade devem ser fornecidos.

Referência Diretrizes ICH: [Q1A](#) e [Q5C](#)

3.2.S.7.3 Dados de Estabilidade (nome, local de fabricação)

Os resultados dos estudos de estabilidade (e.g., estudos de degradação forçada e condições de estresse) devem ser apresentados em um formato apropriado, como tabela, gráfico ou narrativo. Devem ser incluídas informações sobre os métodos analíticos utilizados para gerar os dados e a validação desses métodos.

Referência Diretrizes ICH: [Q1A](#), [Q1B](#), [Q2A](#), [Q2B](#) e [Q5C](#)

3.2.P MEDICAMENTO (NOME, FORMA FARMACÊUTICA)

3.2.P.1 Descrição e Fórmula do Medicamento (nome, forma farmacêutica)

Deve ser fornecida uma descrição do medicamento e sua composição. As informações fornecidas devem incluir, por exemplo:

- Descrição² da forma farmacêutica;
- Fórmula Completa, ou seja, lista de todos os componentes (*incluindo componentes dos corantes*) da forma farmacêutica e sua quantidade por



unidade (incluindo excessos, se houver) a função dos componentes e uma referência aos seus padrões de qualidade (e.g., monografias descritas em compêndio oficial ou especificações do fabricante);

- Descrição do(s) diluente(s) de reconstituição; e
- Tipo de embalagem e fechamento utilizados para a forma farmacêutica e para o diluente de reconstituição que acompanha, se aplicável.

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)

²Para um medicamento fornecido com diluente (s) de reconstituição, as informações sobre o (s) diluente (s) devem ser fornecidas em uma parte separada "P", conforme apropriado. Caso o diluente possua registro na Anvisa, deve ser apresentado do número de registro do diluente não sendo necessário fornecer toda a documentação de registro do diluente.

3.2.P.2 Desenvolvimento Farmacotécnico (nome, forma farmacêutica)

A seção Desenvolvimento Farmacotécnico deve conter informações sobre os estudos de desenvolvimento realizados para estabelecer que a forma farmacêutica, a formulação, o processo de fabricação, a embalagem, os atributos microbiológicos e as instruções de uso são apropriados para o propósito especificado na submissão. Os estudos descritos aqui se distinguem dos testes de controle de qualidade de rotina realizados de acordo com as especificações. Além disso, esta seção deve identificar e descrever os atributos de formulação e processo (parâmetros críticos) que podem influenciar na reprodutibilidade lote a lote, no desempenho e na qualidade do medicamento. Os dados de suporte e os resultados de estudos específicos ou literatura publicada podem ser inseridos ou anexados à seção de Desenvolvimento Farmacotécnico. Os dados de suporte adicionais podem ser referenciados nas seções relevantes não clínicas ou clínicas da submissão.

Fitoterápicos:

Deve ser fornecida a justificativa para enquadramento dos marcadores como ativo ou analítico.

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)



3.2.P.2.1 Componentes do Medicamento (nome, forma farmacêutica)

3.2.P.2.1.1 Insumo Farmacêutico Ativo (nome, forma farmacêutica)

A compatibilidade do IFA com os excipientes listados em 3.2.P.1 deve ser discutida. Além disso, devem ser discutidas características físico-químicas chave (e.g., conteúdo de água, solubilidade, distribuição de tamanho de partícula, estado sólido ou forma polimórfica) do IFA que podem influenciar o desempenho do medicamento.

Para associações, a compatibilidade dos insumos farmacêuticos ativos entre si deve ser discutida.

3.2.P.2.1.2 Excipientes (nome, forma farmacêutica)

A escolha dos excipientes listados em 3.2.P.1, sua concentração, suas características que podem influenciar o desempenho do medicamento, devem ser discutidas em relação às suas respectivas funções.

3.2.P.2.2 Medicamento (nome, forma farmacêutica)

3.2.P.2.2.1 Desenvolvimento da Formulação (nome, forma farmacêutica)

Deve ser fornecido um breve resumo que descreva o desenvolvimento do medicamento, levando em consideração a via de administração e uso proposto. As diferenças entre formulações clínicas e a formulação comercial (isto é, composição) descritas em 3.2.P.1 devem ser discutidas. Os resultados de estudos in vitro comparativos (ex., dissolução) ou in vivo (por exemplo, bioequivalência) devem ser discutidos quando apropriado.

3.2.P.2.2.2 Excessos (nome, forma farmacêutica)

Quaisquer excessos nas formulações descritas em 3.2.P.1 devem ser justificados.

3.2.P.2.2.3 Propriedades Físico-Químicas e Biológicas (nome, forma farmacêutica)

Parâmetros relevantes para o desempenho do medicamento, tais como pH, força iônica, dissolução, redispersibilidade, reconstituição, distribuição de tamanho de partícula, agregação, polimorfismo, propriedades reológicas, atividade biológica ou potência e/ou atividade imunológica devem ser



abordados.

Justificativa para presença de sulcos

Qualquer sulco presente em comprimidos deve ser justificado quanto à sua funcionalidade nesta seção.

A presença de sulco deve se restringir ao comprimido cuja partição é permitida e em respeito ao regime posológico adotado em bula e, quando aplicável, às características do medicamento de referência. Formas farmacêuticas de liberação modificada em que a liberação seja comprometida pela partição não devem conter sulco.

Ademais nesta seção devem ser fornecidos os testes de controle de qualidade e de estabilidade preconizados para comprimidos sulcados pela versão vigente do Perguntas e Respostas de Registro de Medicamentos genéricos, novos e similares disponível no portal da Anvisa

3.2.P.2.3 Desenvolvimento do Processo de Fabricação (nome, forma farmacêutica)

A seleção e otimização do processo de fabricação descrito em 3.2.P.3.3, em particular seus aspectos críticos, devem ser explicados. Quando relevante, o método de esterilização deve ser explicado e justificado.

As diferenças entre o(s) processo(s) de fabricação utilizado para produzir lotes clínicos pivotais e o processo de fabricação proposto descrito em 3.2.P.3.3 que podem influenciar o desempenho do medicamento devem ser discutidas.

3.2.P.2.4 Embalagem (nome, forma farmacêutica)

A adequação das embalagens primárias e secundárias (descrito em 3.2.P.7) utilizadas para armazenamento, transporte e uso do medicamento devem ser discutidas. Esta discussão deve considerar, por exemplo, a escolha dos materiais, a proteção contra a umidade e a luz, a compatibilidade dos materiais de construção com a forma de dose (incluindo extraíveis e lixiviáveis) a segurança dos materiais de construção e o desempenho (como a reprodutibilidade da dose dispensada pelo dispositivo quando



apresentado como parte do medicamento).

3.2.P.2.5 Atributos Microbiológicos (nome, forma farmacêutica)

Quando apropriado, os atributos microbiológicos da forma farmacêutica devem ser discutidos, com a apresentação dos resultados do teste de eficácia do sistema conservante, incluindo, por exemplo, o racional para não realização de testes de limites microbianos para medicamentos não estéreis e a seleção e eficácia de sistemas conservantes em medicamentos que contenham preservativos antimicrobianos. Para os medicamentos estéreis, a integridade da embalagem para prevenir a contaminação microbiana deve ser abordada.

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#)

3.2.P.2.6 Compatibilidade (nome, forma farmacêutica)

A compatibilidade do medicamento com diluente(s) de reconstituição ou acessório dosador (e.g., precipitação do fármaco em solução, sorção nas seringas, estabilidade) deve ser abordada para fornecer informações de suporte apropriada para a rotulagem e bula.

3.2.P.3 Fabricação (nome, forma farmacêutica)

3.2.P.3.1 Local de fabricação (nome, forma farmacêutica)

Deve ser fornecido o nome, o endereço e a responsabilidade de cada local de fabricação, incluindo terceirizados e *cada linha ou local de fabricação* proposto envolvido na produção e no controle de qualidade.

3.2.P.3.2 Fórmula do Lote (nome, forma farmacêutica)

Deve ser fornecida fórmula do lote, incluindo uma lista de todos os componentes da formulação a serem utilizados no processo de fabricação, suas quantidades por lote, incluindo excessos e uma referência aos padrões de qualidade.

3.2.P.3.3 Descrição dos Processos de Fabricação e Controles de Processo (nome, forma farmacêutica)



Um fluxograma deve ser apresentado fornecendo as etapas do processo e indicando onde os materiais entram no processo. Devem ser identificados as etapas críticas e os pontos nos quais controles do processo, testes intermediários ou controles finais do produto são conduzidos.

Uma descrição narrativa do processo de fabricação, incluindo a embalagem, que representa a sequência de etapas realizadas e a escala de produção também deve ser fornecida. Processos ou tecnologias inovadores e operações de embalagem que afetam diretamente a qualidade do produto devem ser descritos com um maior nível de detalhe. Os equipamentos devem, no mínimo, ser identificados por tipo (por exemplo, misturador por tombamento, homogeneizador em linha) e capacidade de trabalho, quando relevante.

Etapas do processo devem ter os parâmetros de processo apropriadamente identificados, como tempo, temperatura ou pH. Os valores numéricos associados podem ser apresentados como faixas esperadas. Faixas numéricas para etapas críticas devem ser justificadas na Seção 3.2.P.3.4. Em certos casos, devem ser indicadas as condições ambientais (por exemplo, baixa umidade para um produto efervescente).

As propostas de reprocessamento de materiais devem ser justificadas. Todos os dados que deem suporte a estas justificativas devem ser referenciados ou apresentados nesta seção (3.2.P.3.3).

Além disso, para Produtos Biotecnológicos veja 3.2.A.1 para instalações, se apropriado.

Referência Diretrizes ICH: [Q6B](#)

3.2.P.3.4 Controle de Etapas Críticas e Intermediários (nome, forma farmacêutica)

Etapas críticas: devem ser apresentados testes e critérios de aceitação (com justificativa, incluindo dados experimentais) realizados nas etapas críticas identificadas em 3.2.P.3.3 do processo de fabricação, para garantir que o processo está controlado.



Intermediários: Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e controle dos intermediários isolados durante o processo.

Referência Diretrizes ICH: [Q2A](#), [Q2B](#), [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.P.3.5 Validação e/ou Avaliação do Processo (nome, forma farmacêutica)

A descrição, a documentação e os resultados dos estudos de validação e / ou avaliação devem ser fornecidos para as etapas críticas ou ensaios críticos utilizados no processo de fabricação (e.g., validação do processo de esterilização ou processamento ou envase asséptico). A avaliação da segurança viral deve ser fornecida em 3.2.A.2, se necessário.

Referência Diretrizes ICH: [Q6B](#)

Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos:

Devem ser fornecidos os protocolos de validação de processo conforme resolução específica, na forma de anexo.

3.2.P.4 Controle de Excipientes (nome, forma farmacêutica)

3.2.P.4.1 Especificações (nome, forma farmacêutica)

As especificações dos excipientes devem ser fornecidas, assim como os Certificados de Análise cada excipiente da formulação.

Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos:

Devem ser fornecidos: descrição dos limites de especificação proposto; comparação e avaliação das diferenças entre o proposto e o aprovado; laudos analíticos de controle de qualidade do excipiente referentes a 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos aprovados e 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos propostos, na forma de anexo.

As respectivas referências da literatura e/ou cópia de compêndio deve ser fornecida na seção 3.3 Referências da Literatura e quando apropriado a validação deverá ser apresentada na seção 3.2.P.4.3.



Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.P.4.2 Métodos Analíticos (nome, forma farmacêutica)

Os métodos analíticos utilizados para testar os excipientes devem ser fornecidos. A cópia da (s) referência (s) bibliográfica (s), se pertinente, deve (m) ser fornecidas na seção 3.3 Referências da Literatura.

Referência Diretrizes ICH: [Q2A](#) e [Q6B](#)

3.2.P.4.3 Validação de Procedimentos Analíticos (nome, forma farmacêutica)

A informação de validação analítica, incluindo dados experimentais, para os procedimentos analíticos utilizados para testar os excipientes deve ser fornecida, quando apropriado.

Referência Diretrizes ICH: [Q2A](#), [Q2B](#) e [Q6B](#)

3.2.P.4.4 Justificativas das Especificações (nome, forma farmacêutica)

A justificativa das especificações do excipiente proposto deve ser fornecida, quando apropriado.

Referência Diretrizes ICH: [Q3C](#) e [Q6B](#)

3.2.P.4.5 Excipientes de Origem Humana ou Animal (nome, forma farmacêutica)

Para excipientes de origem humana ou animal, deve ser fornecida informação de acordo com a legislação específica vigente sobre Encefalopatia Espongiforme Transmissível e agentes adventícios (ex., fontes, especificações, descrição dos testes realizados, dados de segurança viral). (Detalhes em 3.2.A.2).

Referência Diretrizes ICH: [Q5A](#), [Q5D](#) e [Q6B](#)

3.2.P.4.6 Novos Excipientes (nome, forma farmacêutica)

Para o(s) excipiente(s) usado(s) pela primeira vez em um medicamento ou por uma nova via de administração, devem ser fornecidos detalhes completos de fabricação, caracterização e controles, com referências



cruzadas dos dados de segurança de suporte (não clínicos e/ou clínicos) de acordo com a forma da IFA. (Detalhes em 3.2.A.3).

Comprovação do uso farmacêutico dos componentes da tinta descritos na seção 3.2.P.1.

3.2.P.5 Controle de Qualidade do Medicamento (nome, forma farmacêutica)

3.2.P.5.1 Especificações (nome, forma farmacêutica)

A(s) especificação(ões) do medicamento deve ser fornecida.

Referência Diretrizes ICH: [Q3B](#), [Q6A](#) e [Q6B](#)

Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos:

Deve ser fornecida a descrição dos testes e/ou limites de especificação aprovados e propostos.

3.2.P.5.2 Métodos Analíticos (nome, forma farmacêutica)

Os Métodos Analíticos utilizados para testar o medicamento devem ser fornecidos citando a referência utilizada. As respectivas referências da literatura e/ou cópia de compêndio deve ser fornecida na seção 3.3 Referências da Literatura.

Referência Diretrizes ICH: [Q2A](#) e [Q6B](#)

Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos:

Deve ser fornecida cópia do método analítico aprovado e do proposto, juntamente com a avaliação das diferenças entre eles, na forma de anexo.

No caso de para exclusão de teste, devem ser fornecidos dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo, na forma de anexo.

3.2.P.5.3 Validação Analítica (nome, local de fabricação)

Devem ser fornecidas informações de validação analítica, incluindo dados experimentais, para os métodos analíticos utilizados para testar o medicamento, de acordo com a legislação vigente.



Referência Diretrizes ICH: [Q2A](#), [Q2B](#) e [Q6B](#).

3.2.P.5.4 Análise de Lotes (nome, forma farmacêutica)

Deve ser fornecida uma descrição dos lotes e resultados das análises de lotes.

Os certificados de análise do medicamento emitido pelo fabricante do medicamento e, no caso de medicamentos importados, emitido pelo importador devem ser fornecidos nessa seção.

Também deve ser fornecido o Certificado de Análise de cada embalagem registrada.

Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos

Devem ser fornecidos todos os certificados de análise descritos na legislação vigente, a depender da mudança pós-registro peticionada, na forma de anexo.

Referência Diretrizes ICH: [Q3B](#), [Q3C](#), [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.P.5.5 Caracterização de Impurezas (nome, forma farmacêutica)

Devem ser fornecidas informações sobre a caracterização de impurezas, caso não tenham sido previamente fornecidas em "3.2.S.3.2 Impurezas".

Nesta seção deve também ser inserido o estudo de degradação forçada conforme legislação específica, quando aplicável.

Referência Diretrizes ICH: [Q3B](#), [Q5C](#), [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.P.5.6 Justificativa das Especificações (nome, forma farmacêutica)

Deve ser fornecida justificativa para a(s) especificação(ões) proposta(s) para o medicamento.

Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos:

Em caso de ampliação do limite das especificações, dados de avaliação de risco demonstrando que a ampliação não impacta na qualidade e segurança do medicamento devem ser fornecidos nessa subseção, na forma de anexo.



No caso de exclusão de teste ou método, devem ser apresentados dados de avaliação de risco demonstrando que o teste ou método a ser excluído não é significativo, na forma de anexo.

Referência Diretrizes ICH: [Q3B](#), [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.P.6 Substâncias Químicas de Referência ou Padrões/Materiais de Referência (nome, forma farmacêutica)

Devem ser fornecidas informações sobre os padrões de referência ou materiais de referência utilizados para testar o medicamento, se não forem previamente fornecidos em "Substâncias Químicas de Referência 3.2.S.5".

Referência Diretrizes ICH: [Q6A](#) e [Q6B](#)

3.2.P.7 Embalagem (nome, forma farmacêutica)

Deve ser fornecida uma descrição do material de embalagens, incluindo a identidade dos materiais de construção de cada componente de embalagem primária e sua especificação. As especificações devem incluir descrição e identificação (dimensões críticas, com desenhos se apropriado). Métodos não compendiais (com validação) devem ser incluídos quando aplicável.

Para componentes de embalagem secundária não funcionais (e.g., aqueles que não fornecem proteção adicional nem têm função de administração do medicamento), apenas uma breve descrição deve ser fornecida. Para componentes de embalagens secundárias funcionais, informações adicionais devem ser fornecidas.

Nesta seção deve também ser inserido o Certificado de Análise de cada embalagem registrada citando a referência utilizada. As respectivas referências da literatura e/ou cópia de compêndio deve ser fornecida na seção 3.3 Referências da Literatura.

Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos:

No caso de mudanças de métodos analíticos de controle de qualidade da embalagem, devem ser fornecidos, na forma de anexo:



- todos os certificados de análise descritos na legislação vigente, a depender da mudança pós-registro peticionada;
- descrição e justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto;
- cópia do método analítico aprovado e do proposto, juntamente com a validação, se aplicável.

As respectivas referências da Literatura e/ou cópia de compêndio deve ser fornecida na seção 3.3 Referências da Literatura.

No caso de exclusão de teste, devem ser fornecidos, na forma de anexo:

- dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo;

No caso de mudanças na embalagem, devem ser fornecidos, na forma de anexo:

- caracterização da nova embalagem, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações;

As informações de adequabilidade devem estar localizadas em 3.2.P.2.

3.2.P.8 Estabilidade (nome, forma farmacêutica)

3.2.P.8.1 Resumo da Estabilidade e Conclusão (nome, forma farmacêutica)

Os tipos de estudos realizados, os protocolos utilizados e os resultados dos estudos devem ser resumidos em formato de relatório incluindo análises de tendências, discussão dos resultados obtidos e conclusões quanto aos cuidados de conservação e prazo de validade e, se aplicável, condições de armazenamento e prazo de validade em uso ou após diluição.

Referência Diretrizes ICH: [Q1A](#), [Q1B](#), [Q3B](#) e [Q5C](#), [Q6A](#)

3.2.P.8.2 Protocolo de Estabilidade Pós-Aprovação e Compromisso de Estabilidade (nome, forma farmacêutica)



O protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade devem ser fornecidos.

Referência Diretrizes ICH: [Q1A](#) e [Q5C](#)

3.2.P.8.3 Dados da Estabilidade (nome, forma farmacêutica)

Os resultados dos estudos de estabilidade devem ser apresentados em um formato apropriado (e.g., tabela, gráfico, narrativo). Devem ser incluídas informações sobre os métodos analíticos utilizados para gerar os dados e a validação desses métodos.

As informações sobre a caracterização de impurezas estão localizadas em 3.2.P.5.5.

Referência Diretrizes ICH: [Q1A](#), [Q1B](#), [Q2A](#), [Q2B](#) e [Q5C](#)

3.2.A APÊNDICES

3.2.A.1 Instalações e Equipamentos (nome, fabricante)

Biotechológicos:

Deve ser fornecido um diagrama ilustrando o fluxo de fabricação, incluindo a movimentação de matérias-primas, pessoal, resíduos e intermediários, dentro e fora das áreas de fabricação. As informações devem ser apresentadas em relação a áreas adjacentes ou salas importantes para a manutenção da integridade do produto.

Informações sobre todos os produtos em desenvolvimento ou aprovados, fabricados ou manipulados nas mesmas áreas que o produto (em requerimento) devem ser incluídos.

Deve ser fornecida uma descrição resumida dos equipamentos que entram em contato direto com o produto e seu uso (dedicado ou multiuso). As informações sobre preparação, limpeza, esterilização e armazenamento de equipamentos e materiais específicos devem ser incluídas, conforme apropriado.

Informação sobre procedimentos (por exemplo, limpeza e programação de produção) e características de projeto da instalação (por exemplo,



classificações de área) para evitar contaminação ou contaminação cruzada de áreas e equipamentos, onde operações para a preparação de bancos de células e fabricação de produtos são realizados, devem ser incluídas.

3.2.A.2 Avaliação da Segurança dos Agentes Adventícios (nome, forma farmacêutica, fabricante)

A informação de avaliação de risco em relação à potencial contaminação com agentes adventícios deve ser fornecida nesta seção.

Para agentes adventícios não-virais:

Devem ser fornecidas informações detalhadas sobre a prevenção e controle de agentes adventícios não-virais (por exemplo, agentes de encefalopatia espongiiforme transmissível, bactérias, micoplasma, fungos). Esta informação pode incluir, por exemplo, certificação e/ou teste de matérias-primas e excipientes e controle do processo de produção, conforme apropriado para o material, processo e agente.

Referência Diretrizes ICH: [Q5A](#), [Q5D](#) e [Q6B](#)

Para agentes adventícios virais:

Informações detalhadas de estudos de avaliação de segurança viral devem ser fornecidas nesta seção. Os estudos de avaliação viral devem demonstrar que os materiais utilizados na produção são considerados seguros e que as abordagens utilizadas para testar, avaliar e eliminar os riscos potenciais durante a fabricação são adequadas. O requerente deve consultar [Q5A](#), [Q5D](#) e [Q6B](#) para orientação adicional.

Materiais de origem biológica

Devem ser fornecidas informações essenciais para avaliar a segurança virológica de materiais de origem animal ou humana (por exemplo, fluidos biológicos, tecidos, órgãos, linhagens celulares). (Veja informações relacionadas em 3.2.S.2.3 e 3.2.P.4.5). Para linhagens de células, também devem ser fornecidas informações sobre seleção, teste e avaliação de segurança para potencial contaminação viral das células e qualificação de bancos de células. (Veja informações relacionadas em 3.2.S.2.3).

Testes em estágios apropriados de produção



A seleção de testes virológicos que são conduzidos durante a fabricação (por exemplo, substrato celular, *bulk* não processado ou testes posteriores de eliminação viral) deve ser justificada. O tipo de teste, sensibilidade e especificidade, se aplicável, e a frequência de testes devem ser incluídos. Os resultados para confirmar, em uma fase apropriada de fabricação que o produto está livre de contaminação viral devem ser fornecidos. (Veja informações relacionadas em 3.2.S.2.4 e 3.2.P.3.4).

Teste viral de *bulk* não processado

De acordo com [Q5A](#) e [Q6B](#), os resultados para o teste viral de *bulk* não processado devem ser incluídos.

Estudos de eliminação viral

De acordo com o guia [Q5A](#), deve ser fornecido o racional e o plano de ação para avaliação da eliminação viral, os resultados e avaliação dos estudos de eliminação viral. Os dados podem incluir aqueles que demonstram a validade do modelo reduzido em comparação com o processo de escala comercial; a adequação dos procedimentos de inativação ou remoção viral de equipamentos e materiais; e etapas de fabricação que são capazes de remover ou inativar vírus. (Veja informações relacionadas em 3.2.S.2.5 e 3.2.P.3.5).

Referência Diretrizes ICH: [Q5A](#), [Q5D](#) e [Q6B](#)

3.2.A.3 Excipientes

3.2.R Informação Regional

3.2.R.1 Qualificação de Transporte

Nesta seção devem ser fornecidas informações quanto às atividades de qualificação do transporte dos insumos biológicos ativos, produtos biológicos a granel, produtos biológicos em sua embalagem primária e produtos biológicos terminados. Devem ser apresentados os dados conforme legislação sanitária vigente e Guia para a Qualificação de Transporte dos Produtos Biológicos (versão 02, de 11 de abril de 2017) e suas atualizações.



O mesmo deve ser apresentado aos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, que irão usufruir da isenção de testes de controle de qualidade em território nacional, substituindo estes pela qualificação da cadeia de transporte.

3.2.R.2 Documentação de Produção e Controle de Qualidade de Hemoderivados

Nesta seção devem ser apresentados os documentos referentes a hemoderivados, conforme legislação sanitária vigente: declaração da origem do plasma, emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado; declaração da origem das pastas utilizadas na produção do hemoderivado; declaração da origem do plasma utilizado para a produção das pastas, emitida pela autoridade sanitária competente do país de fabricação das pastas; lista dos centros de coleta de plasma autorizados pela autoridade sanitária competente do país de fabricação do hemoderivado; lista dos testes sorológicos realizados e controles sorológicos da bolsa de sangue ou plasma no banco de sangue, no *pool* de fracionamento e no produto terminado, conforme legislação específica. Além disso deve ser apresentada descrição dos testes para agentes infecciosos epidemiologicamente importantes no país de origem do plasma, relacionados com as doenças transmissíveis pelo sangue e seus derivados, descrição dos testes da reação em cadeia da polimerase (teste de amplificação do ácido nucléico) - PCR (NAT), realizados em cada unidade de plasma ou unidade de plasmáférese, em cada *mini-pool* de plasma, e no lote de fracionamento e validação dos métodos sorológicos e de PCR (NAT) utilizados. Outros documentos relativos a hemoderivados e que sejam específicos desta classe de produtos podem ser apresentados nesta seção.

3.2.R.3 Comparabilidade Analítica

3.2.R.3.1 Comparabilidade Analítica para Fins de Registro de Produtos Biossimilares

Nesta seção devem ser fornecidas informações a respeito do exercício de comparabilidade para demonstração da biossimilaridade entre o produto biológico comparador e o produto que se pretende registrar pela via de



desenvolvimento por comparabilidade, além de outros documentos, conforme estabelecido em legislação sanitária vigente e guias reconhecidos pela Anvisa.

3.2.R.3.2 Comparabilidade Analítica

Nesta seção devem ser fornecidos dados de comparabilidade analítica que indiquem a manutenção das características físico-químicas e biológicas do produto, em caso, por exemplo, de inclusão/alteração de local de fabricação do IFA, do produto biológico intermediário, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do diluente e do adjuvante, durante o desenvolvimento do medicamento ou após o seu registro sanitário, conforme legislação sanitária vigente e guias reconhecidos pela Anvisa. Toda a documentação prevista em legislação específica deve ser apresentada.

3.2.R.3.3 Certificado de Equivalência Farmacêutica

Nesta seção, deve ser apresentado o Certificado de Equivalência Farmacêutica para cada concentração emitido pelo Centro habilitado em conformidade com a legislação específica e também as validações parciais de método analítico realizado pelo Centro.

3.2.R.4 Ordem(ns) de Produção do(s) Lote(s)/Biolote(s)

Deve(m) ser fornecida(s) nesta seção a(s) ordem(ns) de produção do(s) lote(s)/biolote(s) conforme legislação específica.

Deve ser fornecido nesta seção quadro detalhando as informações relativas aos lotes com relevância em estudos clínicos ou de biodisponibilidade produzidos, conforme modelo disponível no Portal da Anvisa, quando aplicável.

3.2.R.5 Validação Parcial da Metodologia Analítica Realizada pelo Importador

Para produtos importado, deve ser inserida nesta seção a validação parcial da metodologia analítica do medicamento realizada pelo importador.



3.2.R.6 Detalhamento da Estratégia de Controle

A empresa deve detalhar neste item sua estratégia de controle para assegurar que os atributos críticos de qualidade e parâmetros críticos de processo estejam dentro dos intervalos definidos.

A estratégia de controle deve detalhar todos os controles efetuados, sejam eles, controles em processo, testes em matérias-primas, materiais de embalagem, utilidades, instalações, produtos intermediários, a granel ou acabados.

3.2.R.7 Fitoterápicos em Associação

Devem ser fornecidos os perfis cromatográficos que contemplem a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação.

Deve ser fornecida justificativa da impossibilidade técnica de identificação na associação de um marcador específico de determinada espécie; a documentação comprobatória de que os métodos analíticos normalmente aplicados em diferentes comprimentos de onda para a identificação na associação foram investigados; a identificação dos marcadores nas espécies vegetais, quando a identificação ainda for possível; a identificação realizada imediatamente antes da introdução do IFAV no produto acabado; os estudos de desenvolvimento do produto e dos lotes piloto; e o controle do registro dos lotes.

3.2.R.8 Pós-Registro

3.2.R.8.1 Quadros Descritivos e Comparativos

3.2.R.8.1.1 Quadro com Comparativo de Fórmulas

Nesta subseção, deve ser apresentado o “Quadro A – Comparativo de fórmulas”, conforme a legislação específica de pós-registro.

3.2.R.8.1.2 Quadro com Comparativo de Processos de Produção

Nesta subseção, deve ser fornecido o “Quadro B – Comparativo de processos de produção” conforme legislação específica de pós-registro.



3.2.R.8.1.3 Quadro com Comparativo de Tamanho de Lote

Nesta subseção, deve ser apresentado o “Quadro C – Comparativo de tamanho de lote”, conforme a legislação específica de pós-registro.

3.2.R.8.2 Estudos comparativos

Nesta seção, devem ser fornecidas avaliações comparativas entre a condição aprovada e proposta, por exemplo:

- avaliação do perfil comparativo de impurezas, incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas;
- avaliação de mudanças na morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho de partículas;
- avaliação sobre as diferenças entre processos produtivos, destacando o potencial impacto no desempenho do produto;
- avaliação das diferenças entre método analítico proposto e o aprovado. As respectivas referências da Literatura e/ou cópia de compêndio deve ser fornecida na seção 3.3 Referências da Literatura e a validação deverá ser apresentada na seção 3.2.P.4.3.
- avaliação de que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado, quando não-compendial, para inclusão ou substituição de método analítico;
- avaliação de que o método analítico proposto para o controle de qualidade da embalagem é pelo menos equivalente ao método aprovado;
- comparação com a embalagem anterior, quando houver alteração de forma e dimensão da embalagem.