

# PERGUNTAS & RESPOSTAS

**Assunto:**  
**Insumos Farmacêuticos Ativos**

2ª edição

Brasília, 20 de fevereiro de 2018

**Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed**

**Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos - GRMed**

**Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos – COIFA  
Equipe técnica - COIFA**

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	3
2. ESCOPO .....	3
3. ABREVIATURAS.....	3
4. PERGUNTAS E RESPOSTAS.....	4
a. Gerais .....	4
b. Registro .....	7
c. Instruções Normativas .....	10
d. Peticionamento .....	10
e. Características do IFA.....	12
f. Etapas de Fabricação.....	13
g. Controle de Qualidade, Especificação.....	13
h. Estabilidade .....	14
i. Pós-Registro .....	16
j. Registro Eletrônico .....	17
5. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS .....	18
a. Normas relacionadas ao registro de IFA .....	18
b. Guias de Referência.....	19
c. Sites de Referência.....	19
6. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	20

## 1. INTRODUÇÃO

Este documento tem por finalidade esclarecer as dúvidas mais recorrentes sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA). Tratamos principalmente dos casos de IFA cujo registro já é obrigatório, no entanto, considerando que esta área também analisa os IFAs contidos em medicamentos sujeitos ao Registro Eletrônico, acrescentamos também algumas das perguntas mais frequentes a esse respeito neste arquivo.

As orientações aqui disponibilizadas têm como base as normas RDC 57/2009, RDC 45/2012, IN 15/2009, IN 3/2013, IN 06/2015.

Caso ainda permaneça alguma dúvida entre em contato com a COIFA pelos canais de atendimento da Anvisa.

## 2. ESCOPO

Este documento tem o objetivo de orientar o setor regulado, quanto ao conteúdo da documentação a ser apresentada na submissão de um pedido de registro de insumo farmacêutico ativo, esclarecendo dúvidas e harmonizando entendimentos relacionados a IFAs.

## 3. ABREVIATURAS

AFE – Autorização de Funcionamento de Empresa

CBPF – Certificado de Boas Práticas de Fabricação

DCB – Denominação Comum Brasileira

DMF – Drug Master File (Arquivo Mestre da Droga)

GEDOC – Gerência de Gestão Documental

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

## 4. PERGUNTAS E RESPOSTAS

### a. Gerais

1. **O que é insumo farmacêutico ativo?**  
É uma substância química ativa, fármaco, droga ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa, utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa na qual se administra. É o princípio ativo do medicamento.
2. **O que a COIFA analisa do IFA?**  
A Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos analisa a documentação do Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo, também conhecido como DMF (*drug master file*), para verificar principalmente se a empresa fabricante do IFA controla a fabricação, de forma a produzir um insumo com qualidade dentro da especificação proposta. A base para esta análise é a RDC 57/2009. Podem corroborar para esta análise inspeções de BPF, inspeções de registro, auditorias.  
\*\*No momento, os insumos farmacêuticos ativos analisados para concessão de registro são os listados nas Instruções Normativas - IN 15/2009 e IN 03/2013.
3. **Existe algum manual com orientações sobre a análise dos Dossiês de IFA/DMF/ASMF/APIMF?**  
Sim. A COIFA publicou em 26/06/2017 o Manual CTD 3.2.S. Esse Manual tem como objetivo dar transparência ao procedimento de análise de registro de insumos farmacêuticos ativos (IFAs). Pretende-se, ainda, que solicitantes de registro de IFAs e fabricantes atuem de forma pró-ativa, disponibilizando a documentação completa, a fim de que se reduza o número de exigências e se dê agilidade ao processo regulatório. Esse documento se aplica a IFAs sintéticos e semissintéticos e, por enquanto, tem aplicabilidade limitada a IFAs obtidos por fermentação ou extração.  
Acesse pelo navegador Google Chrome: <http://www20.anvisa.gov.br/coifa/>  
Versão em inglês: <https://www20.anvisa.gov.br/coifaeng/>
4. **O que é DMF? ASMF? APIMF?**  
DMF (Drug Master File) é como se costuma chamar, mesmo no Brasil, o dossiê do insumo farmacêutico ativo ou arquivo mestre da droga (AMD). Também conhecido por ASMF (*Active Substance Master File*) ou APIMF (*Active Pharmaceutical Ingredient Master File*) ou EDMF (*European Drug Master File*).  
Trata-se do conjunto de documentos, relativos ao produto que será comercializado, com informações sobre o insumo farmacêutico ativo, sobre a fabricação, sobre a caracterização, sobre o controle de qualidade, sobre as substâncias de referência utilizadas, sobre a embalagem e sobre a estabilidade.  
A forma de organizar os documentos destes Arquivos Mestre da Droga varia um pouco de acordo com cada país, sua autoridade reguladora e suas normas. Uma tendência para mercados regulados, no entanto, tem sido a utilização do formato do Documento Técnico Comum – CTD (*Common Technical Document*).  
Obs.: considerando que algumas informações referentes à fabricação do IFA são segredo industrial, o DMF costuma ser dividido em parte aberta e parte fechada. (Ver pergunta 6)

5. O que é CTD?

O Documento Técnico Comum – CTD (*Common Technical Document*) foi um meio de harmonizar os dossiês submetidos às autoridades reguladoras para avaliação da qualidade, da segurança e da eficácia relacionadas ao registro de medicamentos. A estrutura do documento é composta por cinco módulos, sendo que o módulo 1 contém a informação específica para uma determinada região e os módulos 2, 3, 4 e 5 contém a informação comum entre regiões:

- Módulo 1 – Informação Administrativa
- Módulo 2 – Sumário do Documento Técnico Comum
- Módulo 3 - Qualidade
- Módulo 4 – Relatórios de Estudos Não-Clínicos
- Módulo 5 – Relatórios de Estudos Clínicos

A informação mais referente à qualidade do IFA fica no módulo 3.

**IMPORTANTE:** A COIFA aceita a documentação no formato CTD, considerando que o conteúdo deste modelo abrange todos os documentos técnicos e além disso, pode facilitar o protocolo da empresa. Dessa forma, não é necessário que a empresa produza um dossiê técnico específico para o Brasil. Os demais requisitos requeridos pelas normas específicas devem ser atendidos integralmente.

6. Quais informações sobre o IFA estão no Módulo 3 – Qualidade?

O módulo de IFA costuma apresentar as seguintes informações na seguinte estrutura:

- 3.2.S.1 Informações Gerais
  - 3.2.S.1.1 Nomenclatura
  - 3.2.S.1.2 Estrutura
  - 3.2.S.1.3 Propriedades Gerais
- 3.2.S.2 Fabricação
  - 3.2.S.2.1 Fabricante(s)
  - 3.2.S.2.2 Descrição do processo de fabricação e dos controles em processo
  - 3.2.S.2.3 Controle de Materiais
  - 3.2.S.2.4 Controle de Etapas Críticas e de Intermediários
  - 3.2.S.2.5 Validação e/ou Avaliação de Processo
  - 3.2.S.2.6 Desenvolvimento do Processo de Fabricação
- 3.2.S.3 Caracterização
  - 3.2.S.3.1 Elucidação da Estrutura e Outras Características
  - 3.2.S.3.2 Impurezas
- 3.2.S.4 Controle de Qualidade do IFA
  - 3.2.S.4.1 Especificação
  - 3.2.S.4.2 Métodos Analíticos
  - 3.2.S.4.3 Validação dos Métodos Analíticos
  - 3.2.S.4.4 Análises de Lotes
  - 3.2.S.4.5 Justificativa da Especificação
- 3.2.S.5 Substâncias Químicas de Referência
- 3.2.S.6 Embalagem
- 3.2.S.7 Estabilidade
  - 3.2.S.7.1 Sumário e Conclusões do Estudo de Estabilidade
  - 3.2.S.7.2 Protocolo pós-aprovação de Estabilidade e Comprometimento
  - 3.2.S.7.3 Dados de Estabilidade

7. O que é parte aberta do *DMF (applicant's part)*? E parte fechada do *DMF (restricted part)*?  
A indicação de como cada item da estrutura do CTD costuma ser tratado pode ser verificada no site: <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/ctd.html>
- Observação: A parte aberta deve conter informações suficientes para permitir que a empresa que for utilizar/comercializar esse insumo farmacêutico ativo assuma a responsabilidade pela adequação da especificação proposta para controlar a qualidade desse insumo na fabricação de um medicamento. A agência reguladora pode solicitar que algumas informações sejam incluídas na parte aberta do dossiê.
8. O que é *DMF Holder*?  
É o detentor (dono, proprietário) do *DMF* ou dossiê contendo toda a informação relativa ao insumo farmacêutico ativo.
9. O que é material de partida?  
A definição pode ser consultada no site:  
<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/3.2.S.2.3.html>
10. O que é rota de síntese?  
A rota de síntese são as etapas de construção de moléculas através de processos químicos. Importante ressaltar que para ter controle da fabricação do IFA, a empresa precisa conhecer as etapas envolvidas na construção da molécula. Desta forma, controlar apenas etapas de purificação (neste caso a molécula do IFA já está pronta) ou salificação (neste caso também a molécula do IFA já está pronta, só terá o acréscimo do sal) não permite um controle real do processo de fabricação.
11. O que é CEP?  
O *CEP* emitido para um IFA é um Certificado de Conformidade (*Certificate of suitability*) do insumo a sua respectiva monografia na Farmacopeia Europeia. Para informações sobre obtenção do certificado acesse:  
<https://www.edqm.eu/en/faq-helpdesk-certification-and-ceps>
12. A empresa solicitante de registro de IFA pode mandar apenas o Certificado de Conformidade para a Anvisa em substituição à documentação prevista em pela RDC 57/2009?  
Não. O CEP não é requisito de registro de IFA. Além disso, se a Anvisa passar a reconhecer o CEP esse será um procedimento amplamente divulgado e constante em regulamentos sobre quais os documentos devem ser apresentados nos petiçãoamentos.  
Esclarecemos que, após a assinatura do Memorando de Entendimento entre a Anvisa e a EDQM, a Anvisa passou a trocar informações com a EDQM e a solicitar os pareceres técnicos elaborados pela EDQM para os insumos que possuem CEP e que estão em análise por esta Agência. Esta informação é utilizada pelo especialista durante a análise da petição. Não houve outra alteração nas análises. Os *DMFs* referentes as petições de registro e de pós-registro ainda devem ser enviados conforme previsto nas normas.
13. O código de assunto 11302 – Aditamento - Análise de Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) é novo? A que tipo de petição este código é atribuído?

O código de assunto 11302- Aditamento - Análise de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) é atribuído a uma petição criada pela ANVISA para a avaliação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo nos processos de registro de medicamento. A presença de um expediente com este código de assunto no processo de medicamento, significa que a análise do dossiê de IFA está dissociada da análise do medicamento, ou seja, ocorrerá uma análise do IFA por um especialista da COIFA e uma análise do medicamento por um especialista da GRMED. Isso significa que a exigência referente ao dossiê de IFA será encaminhada desvinculada da exigência referente a documentação do medicamento. Não serão todos os processos que passarão por este procedimento. Esse procedimento foi iniciado em razão da força tarefa para fins de atendimento de Lei 13.411.

## **b. Registro**

14. O que do insumo farmacêutico ativo define um registro e quando devo peticionar concessão de um novo registro?  
Relacionamos abaixo uma lista indicativa de situações em que um novo registro deve ser peticionado.
- a) Insumo farmacêutico ativo diferente;
  - b) Um sal diferente relacionado a um IFA;
  - c) Um complexo diferente relacionado a um IFA;
  - d) Um co-cristal diferente relacionado a um IFA;
  - e) Um solvato ou um hidrato diferente relacionado a um IFA;
  - f) Um isômero diferente ou uma mistura de isômeros diferente de um IFA;
  - g) Uma mistura racêmica de um enantiômero puro de um IFA;
  - h) Um enantiômero puro de uma IFA racêmico;
  - i) O enantiômero oposto de um IFA;
  - j) Uma nova rota de síntese substancialmente diferente - isto é, que resulte em uma especificações diferente do IFA;
  - k) Diferentes formas polimórficas de um IFA, que resultem em propriedades físico-químicas e/ou farmacocinéticas substancialmente diferentes;
  - l) Qualquer outra alteração que resulte em propriedades físico-químicas e/ou farmacocinéticas substancialmente diferentes;
  - m) Grau estéril de um IFA não estéril;
  - n) Grau não estéril de um IFA estéril;
  - o) Mudança/adição de matérias-primas de origem animal diferente (somente se houver mudança substancial na segurança do IFA).

Relacionamos também situações em que não há necessidade de se peticionar um novo registro:

- a) Rotas de síntese ligeiramente diferentes que não resultem em diferença substancial das propriedades físico-químicas e/ou das farmacocinéticas;
- b) Diferentes locais de fabricação usando rotas de síntese iguais ou similares (isto é, mesma especificação do IFA);



- c) Diferentes graduações de tamanho de partícula (isso deve ser controlado na especificação do IFA do fabricante do medicamento);
  - d) Diferente sistema de embalagem resultando em diferente prazo de re-teste e condições de armazenamento;
  - e) Outras mudanças que não resultem em diferenças substanciais nas propriedades físico-químicas e/ou farmacocinéticas;
  - f) Transferência de titularidade de um detentor do registro para outro;
  - g) Alteração no nome e/ou endereço de um detentor de registro.
15. Quem pode registrar os insumos farmacêuticos ativos (IFA) previstos nas Instruções Normativas 15/2009 e 03/2013?  
Podem registrar IFA as empresas envolvidas na primeira etapa da cadeia de comercialização do IFA, ou seja, indústrias nacionais produtoras de insumos farmacêuticos (farmoquímicas), importadoras de insumos, ou importadoras do medicamento que contenha IFA.
16. Quando um determinado IFA é registrado por uma importadora, se outra importadora desejar importar o mesmo IFA, será necessário registrá-lo?  
Sim, toda empresa que internalizar um IFA deverá possuir um registro. No entanto, uma empresa poderá adquirir o produto da importadora que já possui registro sem a necessidade de um registro próprio.
17. Quando deverá ser feito o peticionamento para o registro de um IFA constante na lista da IN 03/2013, que será utilizado em um medicamento cuja petição de registro ainda está na fila de análise da Anvisa?  
A escolha do momento de protocolar a solicitação de registro de IFA é da empresa, no entanto, a partir de janeiro de 2015, será exigido, no momento inicial da avaliação do registro de medicamento, o protocolo do registro do IFA. De modo geral, para os ativos constantes na IN 15/2009 e IN 3/2013, que ainda não tem registro de medicamento, a empresa deve solicitar o pedido de registro de insumo paralelamente ou anteriormente ao pedido do registro do medicamento.
18. Para registro de um medicamento por uma indústria farmacêutica brasileira, será necessário peticionar paralelamente o registro do medicamento e do respectivo insumo farmacêutico ativo? Em caso afirmativo, os registros seriam publicados concomitantemente de forma a viabilizar a comercialização do medicamento?  
A afirmativa está correta, porém o registro do IFA não está vinculado ao registro do medicamento. Cada produto tem seu tempo, petição, análise e publicação de registro independente.  
Obs.: O registro de IFA pode, também, ser peticionado antes do medicamento.
19. Caso haja cancelamento do registro do medicamento como fica o registro do IFA?  
O registro do IFA não está vinculado ao registro do medicamento, portanto, o cancelamento do medicamento não acarreta em alteração no registro do insumo.

20. Caso haja cancelamento do registro do IFA como fica o registro do medicamento?  
É necessário que a farmacêutica utilize um IFA registrado. Portanto, caso o registro do IFA de um fornecedor seja cancelado, a empresa deverá ter outro fornecedor qualificado e com IFA registrado para continuar a fabricação do medicamento.
21. O registro dos insumos farmacêuticos, a que se refere a atual legislação, é aplicável somente para medicamentos que terão alguma etapa de fabricação no Brasil? Ou seja, caso a empresa importe o medicamento sob a forma de produto acabado, ela ficaria isenta do protocolo de registro do insumo farmacêutico utilizado para o medicamento em questão?  
A empresa que importa o medicamento acabado que contenha insumo listado na IN 15/2009 ou na IN 3/2013 também deverá efetuar o registro do IFA, conforme art 4º da RDC 57/2009. A petição deverá ser feita com o código de assunto 10414 – Insumos Farmacêuticos Ativos - Concessão de registro para o Insumo Farmacêutico Ativo presente na composição do medicamento importado semielaborado e acabado.
22. Caso um distribuidor resolva importar/comercializar pela primeira vez um IFA da IN nº15/2009 (primeira lista) na forma de base, não de sal, estará dispensado de atender os prazos estabelecidos na IN 03/2013, correto? Nesse caso, ele somente poderá realizar a importação, após a publicação do registro do IFA no DOU? Ou será possível realizar a importação e a comercialização apenas com o protocolo do peticionamento para o registro?  
Caso o IFA em questão esteja listado na IN 15/2009, sua importação somente poderá ser realizada após o registro nesta Agência. Não é mais possível realizar a importação dos IFAs da IN 15/2009 apenas com o protocolo de registro.
23. É necessário que a empresa peticione solicitação de Registro de insumos referentes aos produtos intermediários da rota de síntese ou do material de partida?  
Não. Orientamos, no entanto, que sejam apresentadas, no processo de petição de registro de IFA, as justificativas dos materiais de partida utilizados (o grau de importância da substância em relação à fabricação do IFA, controle de impurezas, estrutura molecular favorável), bem como breve exposição do processo de obtenção (produção) do material de partida, pois estes têm sido constantes motivos de exigências feitas pela COIFA às petições de registro de insumos.
24. Quando uma empresa farmacêutica importadora registra um insumo farmacêutico ativo de uma farmoquímica estrangeira, é necessário que outras empresas do mesmo grupo econômico também solicitem o registro para o insumo do mesmo fabricante?  
Será necessário somente se essas outras empresas também importarem. Caso elas utilizem o referido insumo importado pela empresa que pleiteou o registro, não haverá necessidade de uma nova petição.
25. Para registro insumo farmacêutico ativo de origem vegetal, qual o procedimento?  
Informamos que os insumos farmacêuticos ativos sujeitos ao registro são os definidos nas Instruções Normativas 15/2009 e 03/2013. Esclarecemos que, no momento, os insumos de origem vegetal não são passíveis de

registro, porém, como trata-se de insumos farmacêuticos devem ser produzidos conforme as boas práticas de controle sanitário. Sua produção deve seguir as Boas Práticas de Fabricação determinadas na RDC 69/14, assim como também as normas que regem sua finalidade, como as relacionadas a farmácias de manipulação, RDC 67/14, as normas de boas práticas de produção de medicamentos industrializados, a RDC 17/10 e 13/13, além da Farmacopeia Brasileira e suas monografias e, na ausência da monografia na Farmacopeia Brasileira, nas farmacopeias internacionais reconhecidas, dispostas na RDC 37/09.

26. Qual o prazo para peticionar a renovação do registro do IFA?

Conforme RDC 57/2009, Art. 2º, § 3º:

*A revalidação do registro deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade, contado da data de publicação do registro, considerando-se automaticamente revalidado, independentemente de decisão, se não houver sido esta proferida até a data do término daquela.*

Ressaltamos que alterações pós-registro, não alteram a data de validade do registro do IFA. O prazo mencionado na norma deve ser observado considerando a data de publicação do registro.

### c. Instruções Normativas

27. Quais são os sais, ésteres, éteres e hidratos objeto da segunda etapa de implantação do registro sanitário de insumos farmacêuticos ativos relacionados na IN 15/2009 e na IN 03/2013?

Deve-se observar os grupos funcionais do IFA em questão. Em geral são análogos dos IFAS listados nas INs e, em muitas situações, possuem seus nomes, por ex.: cloridrato de TIABENDAZOL, CICLOFOSFAMIDA monohidratada. Porém, em outras situações a percepção não é assaz aparente, ex.: sultamicilina, valaciclovir. Caso haja dúvida sobre a pertinência do registro da molécula, orientamos encaminhá-la à COIFA por meio [do canais de atendimento da Anvisa](#).

### d. Peticionamento

28. Qual código deve ser utilizado para peticionar o registro de insumo farmacêutico ativo?

Existem duas opções de código para registro de insumos farmacêuticos ativos:

o 10308 que deve ser utilizado para petições de registro de insumos farmacêuticos ativos isolados e o 10414 que deve ser utilizado para petições de registro de insumos farmacêuticos ativos presentes na composição de medicamento importado semi-elaborado ou acabado.

29. Quais são os códigos de assunto disponíveis para aditamento a petições da COIFA – Coordenação de Registro de IFA?

Para aditamento a petições da COIFA utilize o código de assunto 10322 - Registro de IFA – Aditamento (Petições de Registro, Pós-Registro e Renovação) (ver questão abaixo).

Observação: Para o código 70158 – Insumos Farmacêuticos - Certificação de Boas Práticas de Fabricação para Indústria Internacional, exceto Mercosul, o aditamento deve ser feito com o código de assunto 7401.

30. Quais são os códigos de assunto disponíveis para aditamento da parte fechada do DMF a petições da COIFA – Coordenação de Registro de IFA? Para aditamento da parte fechada do DMF a petições da COIFA utilize o código de assunto 10731 - Registro de IFA - Aditamento DMF parte fechada.

Observação: Para petições de registro, pós-registro de [medicamentos](#) e DDCM, aditamentos da parte fechada do DMF devem ser feitos com os códigos:

- 10901 DINAMIZADO- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10902 ESPECÍFICO- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10903 GENÉRICO- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10904 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10905 MEDICAMENTO NOVO- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10906 PRODUTO BIOLÓGICO- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10907 PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10908 RADIOFÁRMACO- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10909 SIMILAR- Aditamento- Documento submetido por terceiro
- 10910 ENSAIOS CLÍNICOS- Aditamento- Documento submetido por terceiro

Para mais informações [clique aqui](#).

31. Como deve ser encaminhada a documentação (DMF parte fechada) pelo fabricante do IFA para a Anvisa?

A documentação deve ser encaminhada à Anvisa pelos correios ou entregue no atendimento presencial da GEDOC. A orientação completa está na Nota Informativa 01/2015 no site da Anvisa.

### **Peticionamento>Idioma**

32. Para a petição de registro de insumo farmacêutico ativo, é possível encaminhar para a Anvisa a documentação recebida diretamente do fabricante estrangeiro (DMF – Drug Master File) em inglês?

Sim. Conforme RDC 50/2013, o envio de documentação em língua inglesa é permitido.

33. A Anvisa disponibiliza as normas sobre o registro de IFAs em inglês?

Sim. O arquivo "[Perguntas Frequentes e Normas - IFA - inglês \(Frequently Asked Questions and Legislation - API\)](#)" está no site da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/perguntas-frequentes/insumos-farmacuticos>).

### **Peticionamento>Documentação – cBPF, AFE**

34. Há necessidade de Autorização de Funcionamento da Empresa - AFE para importação de insumo para consumo próprio?

Sim. Conforme preconizado na RDC 57/2009, há necessidade de AFE para o registro do IFA, sendo que a mesma deve indicar a classe de produto “insumo farmacêutico ativo” e, caso o IFA seja importado, a atividade importar.

35. Para a importação de medicamento contendo IFA listado nas Instruções Normativas (código de assunto 10414), como deve ser a AFE?  
Nos casos de registro de IFA em medicamento importado – código de assunto 10414 – a AFE deverá prever a classe de produto “medicamento” e a atividade importar.
36. A parte fechada do DMF poderia ser avaliada durante a inspeção de BPF, ao invés de ser enviada para a Anvisa pelo fabricante?  
O processo de registro de Insumo Farmacêutico Ativo deve ser totalmente instruído e avaliado pela equipe da COIFA. Portanto, o envio da parte fechada do DMF não é só mandatário, como sua ausência poderá ser motivo de indeferimento sumário.
37. O processo de registro poderá ser submetido somente com o protocolo de inspeção de BPF?  
Sim, porém o registro só é concedido após certificação.
38. As empresas devem solicitar a certificação de BPF para TODOS os fabricantes envolvidos no processo desde a introdução do material de partida até a etapa final de produção do IFA?  
Sim. As empresas devem solicitar CBPF para todas os fabricantes envolvidos na rota de síntese, desde a introdução do material de partida.
39. Com a publicação da IN 06/2015, insumos farmacêuticos ativos constantes nos incisos I e II do art. 2º da IN 03/2013 podem ser importados e/ou comercializados até 31/12/2016, ainda que o fabricante não tenha CBPF ou tenha tido seu CBPF indeferido?  
Não. A publicação da IN 06/2015 alterou apenas a redação do inciso III do art. 3º da IN 03/2013. Permanece vigente, portanto, o inciso II do mesmo artigo. Assim, até 31/12/2016, exige-se protocolo de registro dos insumos farmacêuticos ativos constantes nos incisos I e II do art. 2º da IN 03/2013 para que possam ser importados e comercializados. Consequentemente, conforme item 4.5 da RDC 57/2009, exige-se, no ato de protocolo de registro, que a solicitante disponha de Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Insumos Farmacêuticos atualizado, emitido pela Anvisa ou comprovação das Condições Técnicas Operacionais emitida pela autoridade sanitária local ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária local, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção.

#### **e. Características do IFA**

40. Como proceder no caso de uma substância que não possua DCB?  
A inclusão do DCB deve ser solicitada à Comissão da Farmacopeia Brasileira de acordo com procedimento e regulamentação já estabelecida pela Anvisa (vide Resolução nº 96/2005).  
Para inclusão de DCB, temos mencionado a INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 05, de 28 de Dezembro de 2012, DOU de 31 de Dezembro de 2012 -

Dispõe sobre os procedimentos para solicitar a inclusão, alteração ou exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB.

#### **f. Etapas de Fabricação**

41. Se uma empresa realiza em um local apenas a última etapa do processo produtivo como, por exemplo, a compactação, é possível registrar somente a última etapa?

Não. A documentação a ser avaliada no registro, assim como para o CBPF, deve incluir informações desde a introdução do material de partida até a etapa final de produção do IFA, mesmo que envolva diversas empresas.

42. Quantas etapas da rota de síntese devem ser apresentadas?

O número de etapas não é definido, o que se verifica é o controle que a empresa tem do processo (principalmente formação e carreamento de impurezas para o produto final).

Desta forma, o processo será registrado a partir do material de partida, porém a rota anterior ao material de partida também pode ser apresentada como parte da justificativa para sua escolha e demonstração de controle de impurezas.

#### **g. Controle de Qualidade, Especificação**

43. Comparando os limites estabelecidos na monografia farmacopeica com os testes realizados pela empresa, verificou-se que o método *in house* é mais restritivo. Como proceder neste caso? Há alguma obrigatoriedade de se seguir o compêndio nacional?

No caso do método *in house* ser mais restritivo, não haverá obrigatoriedade de seguir o método compendial. A Farmacopeia Brasileira e os outros compêndios estipulam as especificações mínimas para o insumo farmacêutico ativo. A qualidade do produto será determinada pelo fabricante, portanto, as especificações do produto podem ser mais restritivas. Importante: considerando que as impurezas podem variar de acordo com a rota de síntese escolhida pelo fabricante, ressaltamos que impurezas potenciais, não previstas na monografia, também devem ser descritas e controladas.

44. Todos os solventes utilizados na rota de síntese devem estar presentes na especificação final ?

Não necessariamente, porém, caso algum solvente não conste na especificação final do produto, o fabricante deve justificar tecnicamente a não verificação. A justificativa deve conter informação dos controles de processo utilizados para cada solvente, dos limites nas especificações de intermediários, do racional-técnico corroborado por dados brutos obtidos em etapas de desenvolvimento e em histórico do processo, da validação do método de análise de solventes.

<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/3.2.S.3.2.html>

45. É obrigatória a realização do teste de tamanho de partícula para o IFA?

O tamanho de partícula influencia em muitas propriedades do processo produtivo e no desempenho do produto em formas farmacêuticas sólidas,

suspensões, emulsões e aerossóis, portanto, recomenda-se que esse parâmetro seja controlado, porém pode ser apresentada justificativa técnica para a ausência.

46. É obrigatória a realização do teste microbiológico para o IFA?  
É necessário realizar o controle microbiológico no IFA, porém pode ser apresentada justificativa técnica para a ausência, se aplicável.
47. Quais documentos sobre impurezas do IFA devem ser apresentados pelo fabricante desse IFA?  
Ver orientações constantes no site:  
<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/3.2.S.3.2.html>  
<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/3.2.S.7.1.html>

#### **h. Estabilidade**

48. Qual a periodicidade para a realização dos testes dos estudos de estabilidade de acompanhamento?  
Os estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser realizados com no mínimo um lote por ano de insumo farmacêutico ativo produzido, conforme Art. 34 da RDC 45/2012. É recomendado que os testes referentes ao estudo de estabilidade de acompanhamento sejam realizados a cada 12 meses e no tempo final do prazo de validade estipulado, devendo ser feitos todos os testes de um relatório de estudo de estabilidade. A título de exemplificação, para um IFA com prazo de validade de 42 meses, os testes devem ser realizados em 12, 24, 36 e 42 meses.
49. Se uma empresa brasileira pretende importar um produto (medicamento ou semi acabado) desenvolvido e formulado na Europa, cujo Insumo Farmacêutico Ativo também é fabricado na Europa. Neste caso, o fabricante do Insumo Ativo também precisa prover Estudos de Estabilidade em Zona IVB de sua matéria-prima?  
Para insumos farmacêuticos ativos presentes na composição do medicamento importado, serão aceitos os estudos de estabilidade do IFA de acordo com as condições climáticas do local de fabricação do IFA ou do local de fabricação do medicamento em que o IFA for utilizado/armazenado, o que for o pior caso. Dessa forma, a empresa deve avaliar qual a condição de realização dos estudos de estabilidade é a mais crítica entre os dois países – de fabricação do IFA e de utilização do IFA na produção do medicamento – e realizar os estudos de estabilidade do IFA nessa condição.
50. Para quais casos deverá ser apresentado o estudo de estabilidade em Zona IVb para IFA?  
Em acordo com a RDC 45/2012 e OS nº 02/2013, para IFAs que sejam utilizados ou fabricados no Brasil, deve-se apresentar estudo de estabilidade em zona IVb. Para IFAs utilizados em medicamentos que sejam produzidos fora do Brasil, ou seja, somente são submetidos às condições climáticas brasileiras na forma de medicamentos, deve-se apresentar estudo de estabilidade nas condições climáticas do local de fabricação do IFA ou do local de fabricação do medicamento em que o IFA for utilizado/armazenado, o que for mais crítico.

51. Os estudos de estabilidade podem ser terceirizados?  
Sim. Informamos que a empresa que realizar os estudos de estabilidade deverá seguir a RDC 45/2012, ou seja, deverá utilizar métodos validados indicativos de estabilidade. Ressaltamos que nestes casos, os estudos de acompanhamento também devem ser realizados.

### Estabilidade>Prazo de validade/reteste

52. Como proceder para a solicitação de extensão do prazo de validade de insumos farmacêuticos?  
Quanto à extensão do prazo de validade de insumos farmacêuticos ativos registrados não há norma específica até o momento. No entanto, o pedido pode ser protocolado na Anvisa através do código de assunto 10311 (Insumos Farmacêuticos Ativos - Alteração de prazo de validade). Conforme RDC 45/2012, devem ser submetidos à análise desta Agência, resultados obtidos com no mínimo três lotes de estudo de estabilidade que comprovem o prazo de validade pretendido.  
Deve-se aguardar até que a aprovação seja publicada no DOU para iniciar a implementação das mudanças.
53. É possível estender o prazo de validade de IFAs já vendidos, após o deferimento de alteração do prazo de validade?  
Sim, a empresa pode rotular novamente os IFAs com o novo prazo de validade concedido após publicação no DOU.
54. O rótulo deverá conter o prazo de validade concedido no registro ou o IFA poderá ser comercializado com o mesmo rótulo utilizado em países de zonas climáticas diferentes da IVb?  
O prazo de validade/reteste para o IFA registrado no Brasil é aquele publicado no DOU após análise da petição de registro por esta Agência. Considerando que o IFA circulará no Brasil, que é um país classificado como Zona IVb pela OMS, a data de reteste/validade é determinada com base em um estudo de estabilidade de longa duração nas condições de  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{UR}\pm 5\%\text{UR}$ .
55. De acordo com Orientação de Serviço OS 2/2013, para IFAs cujas petições foram protocoladas após a vigência da OS em questão, pode ser apresentado o protocolo de estudo de estabilidade de longa duração do IFA na zona IVb, acompanhado do estudo de estabilidade acelerado. Nestes casos, como fica o prazo de validade/reteste do IFA?  
Para os casos em que a empresa apresentar somente o estudo de estabilidade acelerado completo, será estabelecido prazo provisório de estabilidade do IFA de, no máximo, 18 meses a depender dos resultados do estudo acelerado apresentado e de outros estudos em andamento.  
Para os casos em que a empresa apresentar o estudo de estabilidade acelerado completo, acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração completo em zona climática diferente da IVb, será estabelecido prazo provisório de estabilidade do IFA de, no máximo, 24 meses, a depender dos resultados desses estudos e do estudo de longa duração em zona IVb em andamento.
56. Os estudos de estabilidade podem ser terceirizados?  
Sim. Informamos que a empresa que realizar os estudos de estabilidade deverá seguir a RDC 45/2012, ou seja, deverá utilizar métodos validados indicativos de estabilidade.



57. Com a apresentação de dados referentes a 6 meses de estudo de estabilidade acelerada, qual o prazo de validade/reteste provisório estabelecido?  
O prazo concedido é de 18 meses.

### Estabilidade>Fotoestabilidade e Degradação Forçada

58. A respeito dos estudos de fotoestabilidade e degradação forçada, de acordo com a regulamentação vigente, podem ser aceitas justificativas técnicas para a não realização de algum desses estudos. A utilização de embalagem fotoprotetora (com estudo de embasamento) e o fato do IFA ser uma substância quimicamente conhecida e monografada, servem como justificativa?

Talvez. Independentemente de o IFA ser novo ou já conhecido, a única situação aceitável para a não apresentação do estudo de fotoestabilidade é dada no Art. 40 da RDC Nº 45 /2012, em seu § 2º, em que é dito que a não apresentação de estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o insumo não sofre degradação em presença de luz. Caso o insumo seja fotossensível, os estudos de fotoestabilidade deverão ser realizados também no insumo contido na embalagem proposta para comprovar que ela o protege da luz. Quanto aos estudos de degradação forçada, estes devem sempre ser realizados, pois representam um desafio mais ao método, para verificar se este é capaz de diferenciar os produtos de degradação possíveis de serem gerados, do que ao IFA em si. Situações específicas serão tratadas caso a caso.

59. Existe obrigatoriedade, por parte das farmoquímicas, em realizar estudos de degradação forçada quando o IFA é farmacopeico?

É importante lembrar que, quase sempre, o perfil de degradação do IFA é intrínseco à molécula, mas que ele também pode ser influenciado pela presença de impurezas e resíduos de catalisadores e solventes. Por isso, é difícil assegurar que o método descrito na farmacopeia é adequado para detectar os possíveis produtos de degradação dos IFAs fabricados por todas as empresas, e é impossível rastrear qual IFA (com qual rota de síntese, usando quais materiais) foi usado no desenvolvimento dos métodos das farmacopeias. Diferenças na rota de síntese podem ser de grande relevância no perfil de degradação, principalmente no caso de moléculas complexas com um grande número de grupos funcionais. Assim, caso a empresa julgue que não é necessário realizar o estudo de degradação forçada, deve apresentar racional técnico-científico levando em consideração a complexidade da molécula, a rota de síntese utilizada (inclusive solventes e catalisadores) e se o perfil de degradação está descrito em farmacopeia reconhecida pela ANVISA. Este racional será avaliado e, caso necessário, serão solicitados mais dados em exigência.

### i. Pós-Registro

60. Como deve ser protocolada uma alteração pós-registro dos IFAs previstos nas IN 15/2009 e 13/2013?

Alterações pós-registro dos IFAs devem ser peticionadas com os códigos de assunto previstos para insumos farmacêuticos ativos. Caso haja alguma dúvida entre em contato pelos [canais de atendimento da Anvisa](#).

61. Como proceder com o preenchimento correto do Formulário de Petição para a Transferência de Titularidade de Registro do IFA, quando na ocasião do peticionamento da Transferência de Titularidade dos IFAs por Incorporação de Empresa (10320), a Autorização Especial (AE) ainda não esteja deferida? Há a possibilidade do não preenchimento do campo que solicita os dados da Autorização Especial (AE) no item 7 do referido formulário de petição?

Considerando o prazo estipulado em norma para protocolar o pedido de transferência de titularidade, a empresa pode protocolar a petição e não preencher o campo que solicita os dados da Autorização Especial (AE) nos casos em que a AE ainda não tiver sido concedida. Adicionalmente a isso deve ser apresentada a justificativa de ausência dessa informação.

### **j. Registro Eletrônico**

62. Caso o fabricante do ativo opte por enviar as informações referentes ao seu IFA diretamente à ANVISA, quais informações deverão ser alimentadas no sistema de registro eletrônico?

Para cada módulo do formulário de IFA, a empresa deverá responder a seguinte pergunta “O fabricante do IFA enviará documentação diretamente para a ANVISA” e, se escolher “sim”, automaticamente as questões não serão mais obrigatórias. O único módulo que é obrigatório é o de caracterização, no entanto, são informações simples de serem respondidas (nome do IFA, pró-fármacos, origem e fabricante).

63. Como deve ser feito o envio das informações relativas ao IFA para a Anvisa, caso o fabricante opte por essa alternativa?

Ao finalizar o protocolo e o pagamento da taxa, a empresa irá receber em sua caixa postal um código para cada item de menu assinalado como “sim” – enviar o(s) código(s) para o fabricante de IFA. Ele deve inserir cada código no link <http://www16.anvisa.gov.br/registroMedicamentosNovo/pendencias.seam> e anexar os arquivos pdf de interesse. Vale ressaltar que depois de enviado não há como retificar ou acessar novamente as informações enviadas (Essas orientações estarão junto à mensagem da caixa postal que envia o código).

64. Como incluir informações para as quais não consta campo no sistema? Na ausência de um campo específico no sistema de registro eletrônico para inclusão de algumas informações, deve ser anexado arquivo PDF em algum dos campos passíveis de anexação da seção referente ao assunto da informação (Características do IFA, Estudo de Estabilidade, Controle de Qualidade, Processos Produtivos, Embalagem).

65. Como incluir informações quando o IFA é produzido por duas plantas fabris?

Caso sejam utilizadas duas plantas, em cada tópico do sistema de registro eletrônico devem ser anexadas informações referentes a cada uma delas. Por exemplo, no campo “Estudo de estabilidade”, devem ser acrescentados os estudos de estabilidade do insumo produzido nas duas

plantas. Não sendo possível incluir endereços das plantas no sistema, encaminhar esta informação em arquivo pdf.

66. Caso se pretenda adotar um prazo de reteste, o dado deve ser incluído no campo “prazo de validade”?

Sim. O campo “prazo de validade” pode ser utilizado tanto para o prazo de validade quanto para o de reteste.

Obs.: Para mais informações sobre esse assunto, acesse [Registro Eletrônico](#).

## 5. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

### a. Normas relacionadas ao registro de IFA

#### [RESOLUÇÃO - RDC Nº 57, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2009](#)

Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências.

#### [RESOLUÇÃO - RDC Nº 45, DE 9 DE AGOSTO DE 2012](#)

Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos.

#### [INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 15, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2009](#)

Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, ao qual as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos devem ajustar-se.

#### [INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 3, DE 28 DE JUNHO DE 2013](#)

Dispõe sobre os prazos e o cronograma para a segunda etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, ao quais as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos e os medicamentos e seus intermediários que os contenham devem ajustar-se.

#### [INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 6, DE 18 DE DEZEMBRO DE 2015](#)

Dispõe sobre a prorrogação do prazo relativo ao registro de insumo farmacêutico ativo estabelecido no inciso III do art. 3º da Instrução Normativa - IN n.º 3, de 28 de junho de 2013.

#### [RESOLUÇÃO - RE Nº 899, DE 29 DE maio DE 2003](#)

Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"; fica revogada a Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002.

#### [RESOLUÇÃO RDC Nº 30, DE 15 DE MAIO DE 2008](#)

Dispõe sobre a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à ANVISA todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham.

## RESOLUÇÃO - RDC Nº 69, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2014

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

### **b. Guias de Referência**

Abaixo estão relacionados alguns guias que podem ser utilizados como referência para análise de dossiês de IFAs. Ressalta-se, no entanto, que a base para a análise destes dossiês são as normas da Anvisa.

\*Estes guias estão em inglês.

#### Guias da Agência Europeia de Medicamentos

##### Guideline on Active Substance Master File Procedure

##### Guias do ICH - Qualidade

##### Q1A(R2) - Stability testing of new drug substances and products

##### Q1B – Stability testing: photostability testing of new drug substances and products

##### Q2(R1) – Validation of analytical procedures: text and methodology

##### Q3A(R2) – Impurities in new drug substances

##### Q3C(R5) – Impurities: guideline for residual solvents

##### Q3D – Guideline for elemental impurities

##### Q6A – Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances

##### Q7 – Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients

##### Q11 – Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)

##### M4 – Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use

##### M4Q(R1) – The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality

##### GUIA OMS - Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products

### **c. Sites de Referência**

#### ANVISA - Manual CTD 3.2.S

O manual elaborado pela COIFA, contém a relação de documentos que se espera que sejam apresentados nas petições de registro de IFA, bem como uma discussão técnica acerca dos principais tópicos. Acessar com o Google Chrome.

#### [ANVISA - Manual CTD 3.2.S - Inglês](#)

Versão em inglês do manual acima mencionado. Acessar com o Google Chrome.

#### [European Medicines Agency \(EMA\)](#)

A Agência Europeia de Medicamentos é um organismo da [União Europeia](#) para a avaliação de medicamentos.

#### [European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare \(EDQM\)](#)

A Diretoria Europeia para Qualidade de Medicamentos e de Cuidados de Saúde (EDQM) é uma Diretoria do Conselho da Europa, que traça as suas origens e estatutos para um tratado que permita uma cooperação internacional para a elaboração de uma farmacopeia comum na Europa.

#### [International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use \(ICH\)](#)

O Conselho Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para Medicamentos para Uso Humano (ICH) reúne autoridades reguladoras e indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos de registro de medicamentos.

#### [International Generic Drug Regulators Programme \(IGDRP\)](#)

O Programa Internacional de Reguladores de Medicamentos Genéricos foi criado para promover a colaboração e a convergência nos programas regulatórios de medicamentos genéricos a fim de enfrentar os desafios postos pelo aumento da carga de trabalho, a globalização e a complexidade de questões científicas.

#### [World Health Organization – WHO](#)

Organização Mundial da Saúde (OMS) é uma [agência especializada](#) em saúde, fundada em [7 de abril](#) de [1948](#) e subordinada à [Organização das Nações Unidas](#).

## 6. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	21/09/2016	Emissão inicial
2ª	20/02/2018	Questões incluídas: 3. Existe algum manual com orientações sobre a análise dos Dossiês de IFA/DMF/ASMF/APIMF? 11. O que é CEP? 12. A empresa solicitante de registro de IFA pode mandar apenas o Certificado de Conformidade para a Anvisa em substituição à documentação prevista em pela RDC 57/2009? 13. O código de assunto 11302 – Aditamento - Análise de Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) é novo? A que tipo de petição este código é atribuído?

	<p>14. O que do insumo farmacêutico ativo define um registro e quando devo peticionar concessão de um novo registro?</p> <p>26. Qual o prazo para peticionar a renovação do registro do IFA?</p> <p>Questões alteradas</p> <p>7. O que é parte aberta do DMF (applicant's part)? E parte fechada do DMF (restricted part)?</p> <p>9. O que é material de partida?</p> <p>44. Todos os solventes utilizados na rota de síntese devem estar presentes na especificação final ?</p> <p>47. Quais documentos sobre impurezas do IFA devem ser apresentados pelo fabricante desse IFA?</p> <p>Inclusão dos links: <a href="#">ANVISA - Manual CTD 3.2.S</a> <a href="#">ANVISA - Manual CTD 3.2.S - Inglês</a></p>
--	---