

NOTA INFORMATIVA 02/2015 – COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA, 08 DE SETEMBRO DE 2015

Assunto	Orientações sobre o peticionamento de processos conforme RDC 57/2009
----------------	---

1 A RDC 57/2009 aprovou o Regulamento Técnico para registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) no Brasil, nos termos do seu anexo, estabelecendo os requisitos para o registro de IFAs com a finalidade de garantir a qualidade destes e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos no país.

2 Considerando os processos peticionados e analisados, conforme o preconizado por essa norma, nestes últimos anos e, com o objetivo de dar maior transparência e celeridade na conclusão da análise dos peticionamentos, foi elaborada esta nota informativa com orientações gerais sobre a documentação a ser apresentada para essa Agência.

2.1 Ressaltamos que esta nota é para fins de esclarecimentos e que tem o objetivo de diminuir o número de exigências atualmente realizadas pela Coordenação de Registro de Insumo Farmacêutico Ativo - COIFA.

2.2 Esta nota não traz maiores obrigações para a empresa e os pontos que estão sendo esclarecidos abaixo já são motivos de exigência há quase um ano.

3 A RDC 57/2009 traz em seu anexo (itens da norma transcritos em itálico):

No ato do protocolo de pedido de registro de insumo farmacêutico ativo, a empresa deverá protocolar um processo único, instruído com a seguinte documentação:

4.1. Formulários de petição devidamente preenchidos.

3.1 Esse item refere-se aos formulários “Formulário de Petição 1 – Registro IFA” e Formulário de “Informações Técnicas – Registro IFA”, ambos disponíveis no [site da Anvisa](#). Trata-se de preencher todos os itens dos formulários. Importante, para processos com código de assunto 10414 - Concessão de registro para o Insumo Farmacêutico Ativo presente na composição do medicamento importado semi-elaborado e acabado – informar qual o medicamento e forma farmacêutica.

4.2. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando aplicável.

3.2 Apresentar a GRU, sendo que, atualmente, para peticionamento de registro de insumos farmacêuticos ativos, a taxa é isenta.

4.3. Cópia da Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada.

3.3 Apresentar a licença de funcionamento válida. Esclarecemos que o referido documento deve prever a classe de produto “insumo farmacêutico” e as respectivas atividades autorizadas (importação, distribuição, armazenamento, etc).

4.4. Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa e Autorização Especial de Funcionamento, quando aplicável, publicada no Diário Oficial da União.

3.4 Apresentar a AFE – extrato do Diário Oficial da União (DOU). Este documento deve prever a classe de produto “insumo farmacêutico ativo” e as respectivas atividades autorizadas para esta classe. Para os insumos farmacêuticos ativos que constam na Portaria 344/1998, também é necessária a Autorização Especial.

4.5. 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.

4.6. Para IFA importados, apresentar cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Insumos Farmacêuticos atualizado, emitido pela Anvisa ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção.

3.5 Apresentar o certificado de boas práticas de fabricação, do fabricante do IFA, válido, emitido para o solicitante do registro ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária local. A apresentação do protocolo é somente para os casos em que a última situação tenha sido satisfatória. Ou seja, se a última inspeção tiver sido insatisfatória o protocolo não é aplicável. Além disso, o cBPF emitido é por solicitante. Dessa forma, mesmo que seja o fabricante certificado para outro solicitante de registro, o cBPF será aceito somente se se referir ao solicitante de registro em questão.

4.7. Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica vigente, da empresa solicitante do registro, emitido pelo Conselho Regional de Química ou Farmácia.

3.6 Apresentar o certificado válido.

4.8. Comprovação de Cadastro do IFA na ANVISA.

3.7 Norma relacionada - RDC 30/2008. Este item é verificado para petições no código de assunto 10308 – “Insumos Farmacêuticos Ativos – Concessão de Registro”. Não se aplica para os casos 10414 – “Insumos Farmacêuticos Ativos - Concessão de registro para o Insumo Farmacêutico Ativo presente na composição do medicamento importado semi-elaborado e acabado”. Esclarecemos que a validade do IFA no Brasil, a ser preenchida no cadastro, é a concedida de acordo com os dados do estudo de estabilidade apresentados a essa Agência, conforme RDC 45/2012.

4.9. Documentação exigida em legislação vigente sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET).

3.8 Normas relacionadas – RDC 305/2002 e RDC 68/2003. Caso não se utilize material de origem humana ou animal, com risco de transmissão de EETs, apresentar uma declaração do fabricante do IFA relatando isso.

4.10 Relatório técnico contendo as informações descritas no item 5, a seguir.

3.9 Toda documentação técnica deve ser apresentada em páginas timbradas da empresa fabricante do insumo farmacêutico ativo, podendo ser em papel ou, preferencialmente, em formato digital que permita busca indexada. Os documentos podem ser apresentados em língua inglesa. Há a possibilidade de a documentação ser encaminhada diretamente pelo fabricante à Anvisa, conforme [Nota Informativa 01/2015](#). Ressaltamos que se deve encaminhar a **versão mais recente** dos documentos relacionados abaixo, com a respectiva **data da versão**.

5. INFORMAÇÕES TÉCNICAS DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO:

A documentação para registro também deve conter as seguintes informações:

5.1. Informações gerais:

- a) Nomenclatura: Denominação Comum Brasileira, ou na sua falta, Denominação Comum Internacional.
- b) N° CAS
- c) Nome químico
- d) Sinonímia com referência completa
- e) Fórmula molecular e estrutural
- f) Peso molecular
- g) Forma física
- h) Ponto de fusão ou ebulição
- i) Solubilidade
- j) Perda por secagem
- k) Características físicas (cristalina, amorfa, tamanho de partícula, solvatação, etc.)
- l) pka e pH
- m) Cuidados de conservação
- n) Propriedades organolépticas

3.10 Essas informações podem ser preenchidas diretamente no [Formulário de Informações Técnicas – Registro IFA](#), disponível no site da Anvisa e já mencionado no item 3.1 desta Nota. Caso algum item não seja preenchido, favor justificar. É interessante informar também, caso se aplique, na fabricação de qual medicamento o IFA será utilizado, visto que isso impacta na análise do polimorfismo e limites microbiológicos.

5.2. Processo de fabricação do IFA:

- a) Fabricante(s): nome, endereço completo, empresa responsável por cada etapa do processo de fabricação e controle de qualidade (incluindo contratada, terceiros).

3.11 Apresentar as informações mencionadas para todos os fabricantes envolvidos desde o material de partida. Têm sido solicitadas as coordenadas geográficas do sítio de manufatura para facilitar a localização da planta pela equipe inspetora, visto que a maioria dos insumos utilizados no Brasil são fabricados em outros países. Além disto, algumas plantas fabris de insumos possuem unidades diferentes com especificações diferentes para o insumo.

- b) Descrição do processo produtivo, incluindo materiais, equipamentos e condições de operação (por ex. faixas de temperatura, de pressão, de pH, de tempo, de velocidade de agitação etc); e dos controles em processo.

3.12 Conforme preconizado pela norma, apresentar a informação completa do processo produtivo. Quanto aos equipamentos - informar os equipamentos envolvidos no processo produtivo do insumo farmacêutico ativo objeto do registro, com suas respectivas características, dimensões e identificação pela empresa (TAG). Caso haja mais de uma linha de produção, deve-se especificar o fator de decisão para utilização de cada linha, demonstrando que as diferenças de ambas as linhas não ensejam em novo DMF. As informações deste item geralmente são encaminhadas pelo fabricante do IFA, solicitamos, portanto, orientar o fabricante a observar a [Nota Informativa 01/2015](#) e a encaminhar a versão vigente do DMF.

- c) Identificação das etapas críticas incluindo respectivos testes e critérios de aceitação.

3.13 As informações deste item geralmente são encaminhadas pelo fabricante do IFA, solicitamos, portanto, orientar o fabricante a observar a [Nota Informativa 01/2015](#) e a encaminhar a versão vigente do DMF.

- d) *Fluxograma do processo produtivo com indicação da formação de intermediários e de possíveis impurezas, incluindo a elucidação das respectivas estruturas químicas.*
- e) *Indicação das matérias-primas, solventes, catalisadores, etc.*

3.14 Quanto ao processo produtivo - apresentar rota de síntese contendo etapas reacionais da construção da molécula - devem ser apresentadas etapas de *up-stream* e *down-stream*. Deve-se incluir a formação (e a eliminação) de impurezas e de intermediários e a utilização de reagentes e de solventes; analisando a possibilidade de que as impurezas presentes na matéria-prima sejam carreadas para o IFA final. Observação: caso a empresa utilize um nome para identificar a rota de síntese, deixar isso claro no dossiê.

3.14.1 Quanto ao Material de Partida – apresentar o nome IUPAC e o número CAS do material de partida, de forma a se ter uma identificação precisa e harmonizada do mesmo.

3.14.2 Apresentar relação dos fabricantes qualificados do material de partida, com os respectivos endereços de seus locais de fabricação; a rota de síntese simplificada e as especificações dos materiais de partida para cada um dos fabricantes do material de partida. Estas informações são importantes para a verificação da adequabilidade do material de partida.

- f) *Indicar a escala de produção e rendimento.*

3.15 Indicar o tamanho dos lotes de IFA produzidos e o rendimento.

- g) *Especificações das matérias-primas e materiais de embalagem.*

3.16 Quanto às matérias-primas, relatar todos os solventes que são utilizados no processo. Informar todas as substâncias orgânicas e inorgânicas que são utilizadas na síntese, destacando a utilização de catalisadores e sais inorgânicos e a possível presença de metais pesados no insumo. Verificar a possível presença de cada uma das matérias-primas no produto final. Além disso, todas as matérias-primas devem ter suas especificações e métodos de análise enviados.

Quanto à embalagem, deve ser informada a descrição da embalagem primária, secundária e/ou qualquer outra que esteja sendo utilizada para acondicionar o insumo, assim como dos sistemas de fechamento. Devem ser enviadas as respectivas especificações dos materiais utilizados, bem como seus métodos de análise. Principalmente para os petições de registro de IFA - 10308, visto que se trata de insumos que poderão ser comercializados no Brasil, solicita-se apresentar o rótulo do produto, conforme orientações previstas na RDC 45/2012 e na RDC 69/2014.

5.2.1 Caracterização:

Ensaio físico-químico que permita a devida caracterização da estrutura do IFA:

- a) *Análises de um lote industrial que comprovem os grupos funcionais, a estrutura química e a fórmula molecular esperados para o IFA.*
- b) *Possíveis Isômeros.*
- c) *Polimorfismo, discriminando as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao insumo farmacêutico ativo.*

3.17 Apresentar ensaios realizados para elucidar a estrutura da molécula do IFA, a isomeria e o polimorfismo, como por exemplo, análise elementar, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C, espectrometria de massa, difração de raios X, DSC, TGA, etc.

3.17.1 Com relação ao polimorfismo, é possível apresentar análise por difração de raios X (difratograma) de um lote do insumo farmacêutico ativo produzido e de um padrão oficial para fins de

confirmação da forma polimórfica obtida. Apresentar, também, dados – difratogramas de raios-x, TGA, DSC, por exemplo – discriminando as características dos outros polimorfos relacionados ao insumo farmacêutico ativo, de forma que seja possível identificar e diferenciar todas as formas polimórficas conhecidas que existam para o insumo. Estas informações relacionadas aos outros polimorfos podem ser obtidas por meio de literatura específica, publicações científicas ou estudos de “*screening*” de polimorfos, em que são utilizadas diversas condições de cristalização, como misturas de variados solventes, temperaturas, tempos e velocidades de agitação, de forma a se estudar a possível formação de formas polimórficas diversas. Informar se entre os polimorfos conhecidos o em questão é o mais estável e, caso não seja, qual é a forma mais estável nas condições de armazenamento do IFA.

5.2.2 Perfil de Impureza:

a) *Descrição das potenciais impurezas, resultantes da síntese, com breve descrição e indicação de origem.*

b) *Impurezas Orgânicas (do processo e substâncias relacionadas): matérias primas (de partida), produtos relacionados, produtos intermediários, produtos de degradação, reagentes e catalisadores.*

c) *Impurezas Inorgânicas: reagentes e catalisadores, metais pesados, sais inorgânicos.*

3.18 Este item é verificado em conjunto com o 3.14, 3.15 e 3.17. A empresa deve apresentar as possíveis impurezas e seus controles durante o processo produtivo. Informar a origem das impurezas (se são provenientes da síntese, como do material de partida ou algum intermediário; ou se são produtos de degradação), cálculos e referência bibliográfica para justificar seus limites. Informar ainda se há impureza genotóxica e o limite em que esta é considerada segura/aceitável, apresentando, se for o caso, a qualificação para a impureza em questão. Esclarecer sobre as possíveis impurezas inorgânicas que podem estar presentes; citar a sua toxicidade, se for relevante.

d) *Solventes residuais.*

3.19 Discriminar todos os solventes que são utilizados no processo, com sua classificação e limite, informando em qual etapa cada um é utilizado, destacando qual solvente é utilizado na última etapa do processo. Apresentar justificativa técnica para a não inclusão de algum dos solventes na especificação final do insumo, assim como justificativa para os limites dos solventes especificados. Se for um solvente que não consta no rol do ICH, informar sobre sua toxicidade. Além disto, verificar e demonstrar controle dos possíveis contaminantes (com pior classe de risco) de alguns solventes, por exemplo, o tolueno pode conter benzeno.

5.3. Controle de qualidade do IFA:

5.3.1 Especificações

b) *Aspecto*

c) *Identificação*

d) *Doseamento*

e) *Impurezas (orgânicas, inorgânicas e solventes residuais)*

f) *Propriedades físico-químicas (pH, ponto de fusão, etc).*

g) *Distribuição granulométrica.*

h) *Polimorfismo, incluindo metodologia analítica adotada e resultados dos testes para determinação dos prováveis polimórficos do insumo.*

i) *Nos insumos que apresentam quiralidade, dados sobre os teores dos estereoisômeros.*

j) *Umidade*

k) *Limites microbiológicos: esterilidade, endotoxinas (se aplicável).*

l) *Rotação óptica específica (se aplicável)*

5.3.2 *Cópia de laudo de controle de qualidade de três lotes produzidos, com identificação do IFA, número de lote, valores de referência e resultados dos testes realizados.*

3.20 Apresentar a especificação do IFA, informando se é farmacopeica (indicar versão da farmacopeia utilizada). Ressaltamos que a farmacopeia estipula as especificações mínimas para o insumo farmacêutico ativo e que a qualidade do produto será determinada pelo fabricante. Portanto, as especificações do produto podem ser mais restritivas. E ainda, 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, controladas e seus limites de especificação justificados tecnicamente (ver em conjunto com o 3.17).

3.20.1 Para a distribuição granulométrica – os fabricantes costumam responder que depende do comprador. Desta forma, apresentar o que será obtido pelo processo apresentado para o solicitante do registro.

5.3.3 Descrição da metodologia analítica:

Validação de metodologia analítica de acordo com regulamentação técnica específica vigente para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, quando não for utilizada metodologia farmacopéica.

No caso de metodologia farmacopeica, a empresa deverá apresentar a co-validação do método.

3.21 Apresentar dados conforme previstos na RE 899/2003. Apresentar protocolo e relatório de cada uma das validações de método analítico realizadas. Ressalta-se a importância de serem apresentadas informações atualizadas. Esses documentos devem estar de acordo com a Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003, em todos os parâmetros avaliados.

Com relação ao parâmetro de especificidade, destaca-se a importância da avaliação da pureza dos picos para verificar a não coeluição de substâncias.

Com relação ao parâmetro de linearidade, é fundamental que seja enviada a representação gráfica dos resultados, e não apenas os valores dos coeficientes da reta de regressão e coeficiente de correlação. Em relação ao parâmetro de precisão, deve-se atentar para a verificação da precisão do sistema (utilizando replicatas de solução padrão) e da precisão do método (repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade, quando aplicável – utilizando solução contendo amostra).

Para a precisão intermediária, deve-se sempre utilizar conjuntos de dados obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes, discriminando tais informações como dia da análise e nome do analista no relatório.

É importante destacar que o intervalo estipulado para cada composto em uma validação deve ser baseado nos estudos dos parâmetros de linearidade, precisão e exatidão, e não apenas na linearidade. Os critérios de *system suitability* do método devem ser avaliados e relatados nos estudos de cada um dos parâmetros de validação.

Por fim, deve-se atentar para o fato de que, caso o lote de amostra utilizado para a validação não contenha algum dos compostos a serem validados em quantidade acima do limite de quantificação, a empresa deve utilizar amostras contaminadas com esses compostos para os estudos de precisão e exatidão.

3.21.1 Com relação aos padrões utilizados nas validações das metodologias analíticas, deve ser informado qual o tipo de padrão está sendo utilizado - padrão primário ou padrão de trabalho – assim como seu número de lote. Quando for utilizado padrão primário recomenda-se apresentar o certificado do padrão emitido por seu fabricante comprovando a sua autenticidade. Para os casos que são utilizados padrões de trabalho, deve-se apresentar a caracterização do padrão. Esclarecemos que os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de trabalho não devem se basear apenas em testes de controle de qualidade e de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado. É necessária a utilização de técnicas espectroscópicas para confirmação de sua estrutura química como, por exemplo, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear ($^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$) e espectrometria de massa.

3.21.2 Ressalta-se que este item é analisado em conjunto com o 5.5, visto que a RDC 45/2012 prevê que os métodos analíticos utilizados nos estudos de estabilidade devem ser indicativos de estabilidade. Dessa forma, caso os métodos analíticos utilizados para controle de qualidade e estabilidade sejam os mesmos, recomenda-se que seja apresentado racional para a aplicação da metodologia para fins de estabilidade, devendo o método ter sua especificidade/seletividade garantida frente a todos os possíveis produtos de degradação gerados em um estudo de degradação forçada realizado conforme RDC 45/2012.

5.4 Material de Embalagem: descrição e especificação do material da embalagem primária.

3.22 Informar qual o material e especificações para a embalagem, vide item 3.15. Costuma-se solicitar os rótulos do produto para verificação, principalmente para os petições no código de assunto 10308 – “Insumos Farmacêuticos Ativos – Concessão de Registro”, visto que são produtos que entrarão no Brasil. Os rótulos são analisados considerando-se o preconizado na RDC 45/2012 e na RDC 69/2014. Ressaltamos que as condições de armazenamento devem prever o intervalo de temperatura e não somente temperatura ambiente – que é uma expressão pouco específica.

5.5 Relatório de Estabilidade e Fotoestabilidade: Os estudos de estabilidade e de fotoestabilidade devem ser conduzidos seguindo a regulamentação técnica específica vigente no Brasil.

3.23 Os relatórios de estabilidade e fotoestabilidade são analisados conforme RDC 45/2012. Enviar protocolo e relatório dos estudos de estabilidade realizados (acelerado, longa duração, degradação forçada e fotoestabilidade). As especificações adotadas para os estudos de estabilidade devem estar presentes, assim como a descrição dos métodos analíticos utilizados. Caso sejam métodos diferentes do controle de qualidade, devem ser enviadas também suas validações. O relatório de cada um desses estudos deve conter conclusão pertinente aos seus objetivos.

3.23.1 O relatório de estudo de fotoestabilidade deve ser enviado de acordo com os parâmetros previstos na RDC 45/2012 (mínimo de 1,2 milhões de lux.horas, integrados a uma energia de ultravioleta próxima de no mínimo 200 watt horas/m²). Especificar o lote do insumo farmacêutico ativo utilizado no estudo e realizar todas as análises de controle após a exposição. Com base no estudo de fotoestabilidade, deve ser informado se o IFA é fotossensível. Caso o insumo seja fotossensível, os estudos de fotoestabilidade deverão ser realizados também no insumo contido na embalagem que estiver fornecendo a fotoproteção, para comprovar que ela o protege da luz.

3.23.2 O relatório de estudo de degradação forçada deve ser apresentado incluindo todos os efeitos estabelecidos na RDC 45/2012 – temperatura, umidade, oxidação, luz e susceptibilidade à hidrólise em ampla faixa de valores de pH – e deve-se especificar o(s) lote(s) do insumo farmacêutico ativo em que o estudo foi realizado.

3.23.3 Entre outras coisas previstas nesta norma, apresentar os dados obtidos no estudo de estabilidade com uma conclusão indicando se será requisitado prazo de validade ou data de reteste e o respectivo período, com base nos estudos apresentados.

3.23.4 Para as petições de registro protocoladas com o código de assunto 10414 - “Insumos Farmacêuticos Ativos - Concessão de registro para o Insumo Farmacêutico Ativo presente na composição do medicamento importado semi-elaborado e acabado”, informar em qual país o medicamento é produzido e sua zona climática, com suas respectivas condições de temperatura e umidade de realização dos estudos de estabilidade de longa duração. Pois, para esses casos, de acordo com a [Ordem de Serviço nº 02/2013](#), para IFA fabricado no Brasil ou importado para a produção do medicamento em território nacional, é exigido estudo de estabilidade de longa duração na zona IV-B. E,

para IFA presente na composição de medicamento importado, não há a obrigatoriedade de apresentação desses estudos na referida zona, devendo ser apresentado estudo de estabilidade de longa duração na zona climática de produção do insumo ou de produção do medicamento, o que for o pior caso entre essas duas opções. Caso essa informação não seja fornecida, considera-se o pior caso a produção do medicamento no Brasil e os estudos devem ser apresentados de acordo com a RDC nº 45/2012.

3.24 Orientamos encaminhar a documentação preferencialmente em arquivo eletrônico, estruturado, com índice, em formato pdf, que permita a realização de busca textual, para agilizar a análise do processo.

3.25 Caso a empresa já possua, é possível encaminhar os arquivos já elaborados com as informações relacionadas no *Common Technical Document - CTD*, visto que as informações analisadas por esta Agência são muito similares às constantes neste documento do *ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.

3.26

3.27 Ressaltamos que o envio de um processo bem instruído evita exigências e reduz o prazo de respostas aos petições.

4 Em suma, estas são as orientações para a RDC 57/2009. Esclarecemos que estas orientações são gerais e que, portanto, há outros requisitos relacionados às normas vigentes e às questões técnicas, considerando o processo apresentado pela empresa, que podem ser exigidos, mas que não foram considerados nesta nota.

4.1 Caso ainda permaneça alguma dúvida entre em contato com a COIFA pelos [canais de atendimento da Anvisa](#).