

**CONSOLIDADO DE
NORMAS E ORIENTAÇÕES
SOBRE REGISTRO DE
INSUMOS FARMACÊUTICOS
ATIVOS**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. ESCOPO	2
3. NORMAS E ORIENTAÇÕES	2
RESOLUÇÃO - RDC Nº 57, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2009	2
INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 15, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2009	9
INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 3, DE 28 DE JUNHO DE 2013.....	11
INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 6, DE 18 DE DEZEMBRO DE 2015.....	12
INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 14, DE 09 DE DEZEMBRO DE 2016.....	13
RESOLUÇÃO - RDC Nº 45, DE 9 DE AGOSTO DE 2012	13
NOTA INFORMATIVA 01 – COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA, DE 05 DE JANEIRO DE 2015.....	24
NOTA INFORMATIVA 02 – COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA, 08 DE SETEMBRO DE 2015	27
NOTA INFORMATIVA 03 – COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA, DE 28 DE SETEMBRO DE 2015.....	35
RESOLUÇÃO - RE Nº 899, DE 29 DE maio DE 2003.....	36
4. HISTÓRICO DE EDIÇÕES	48

1. INTRODUÇÃO

Considerando o lançamento do “Novo Portal da Anvisa”, para facilitar a localização de algumas informações que constavam no antigo site da Anvisa, consolidou-se estas informações neste documento.

2. ESCOPO

Normas e Orientações relacionadas ao registro de insumos farmacêuticos ativos.

3. NORMAS E ORIENTAÇÕES

RESOLUÇÃO - RDC Nº 57, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2009

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 14 de abril de 2009, considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988; considerando que as ações e serviços de saúde são de relevância pública, nos termos do art. 197 da Constituição, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle; considerando as disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto n.º 79.094, de 5 de janeiro de 1977, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas os insumos farmacêuticos, correlatos e outros produtos;

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) no Brasil, nos termos do ANEXO desta Resolução.

Art. 2º Os insumos farmacêuticos ativos, inclusive os importados, após o período de adequação de que trata o art. 3º deste regulamento, não poderão ser industrializados, expostos à venda ou comercializados no país antes de registrado pela Anvisa, exceto insumo farmacêutico ativo que será utilizado para pesquisa científica ou tecnológica, bem como para a pesquisa e desenvolvimento de formulações.

§ 1º Será facultativo o registro de insumos farmacêuticos ativos destinados exclusivamente a exportação.

§ 2º O registro a que se refere o caput deste artigo terá validade por 5 (cinco) anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, mantido o número do registro inicial.

§ 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.

§ 4º Será declarada a caducidade do registro do produto cuja revalidação não tenha sido solicitada no prazo referido no § 2º deste artigo.

§ 5º O registro dos insumos farmacêuticos ativos de que trata esta resolução não será concedido quando não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos previstos neste regulamento.

§ 6º A Anvisa poderá, em caráter emergencial ou temporário, dispensar de registro insumos farmacêuticos ativos destinados ao uso exclusivo para a produção de medicamentos a serem utilizados em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.

I - A dispensa de registro dos insumos farmacêuticos ativos de que trata o parágrafo 5º, estará sob autorização exclusiva da Diretoria Colegiada da ANVISA, em ato formal e público subscrito pelo Diretor Presidente.

Art. 3º As empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos devem ajustar suas atividades ao disposto nesta Resolução, segundo cronograma aprovado pela Diretoria Colegiada, contendo, também, a relação de substâncias ordenadas e classificadas de acordo com os seguintes critérios de prioridade de adequação:

I - Fármacos com baixo Índice Terapêutico.

II - Fármacos produzidos no país.

III - Fármacos constantes na lista de insumos estratégicos definidos pelo Ministério da Saúde.

IV - Fármacos para a produção de medicamentos utilizados em Programas Estratégicos definidos pelo Ministério da Saúde.

V - Fármacos para a produção de medicamentos descritos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

VI - Fármacos para a produção de medicamentos de dispensação em caráter excepcional.

VII - Fármacos utilizados na produção pública de medicamentos para doenças negligenciadas, segundo definição do Ministério da Saúde.

VIII - Fármacos utilizados na produção de medicamentos que pertençam às categorias terapêuticas dos antineoplásicos, antibióticos e imunossuppressores.

IX - Fármacos utilizados para a produção de medicamentos genéricos.

X - Fármacos utilizados para a produção de medicamentos da atenção básica à saúde.

Parágrafo único. A publicação do cronograma de que trata este artigo será feita em ato normativo próprio da Diretoria Colegiada da Anvisa e que estabelecerá prazo para adequação.

Art. 4º Os insumos farmacêuticos ativos presentes na composição de medicamentos importados, seja sob a forma de produto semi-elaborado ou acabado, devem ser registrados segundo o disposto nesta norma.

Art. 5º O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e no Regulamento por ela aprovado constitui infração sanitária, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo da responsabilidade civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO REGULAMENTO TÉCNICO PARA REGISTRO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

1. OBJETIVO:

Estabelecer os requisitos para registro de insumos farmacêuticos ativos com a finalidade de garantir a qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos no país.

2. ABRANGÊNCIA:

Este regulamento se aplica às empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos e se refere a todos os insumos farmacêuticos ativos, nacionais ou importados.

2.1. Esta Resolução se aplica a insumos farmacêuticos ativos sintéticos utilizados na produção de medicamentos.

I- O registro dos IFA utilizados em medicamentos fitoterápicos, dinamizados e produtos biológicos, incluindo soros e vacinas serão discutidos separadamente em regulamentações específicas.

3. DEFINIÇÕES:

Para efeito deste Regulamento Técnico são adotadas as seguintes definições:

3.1 Denominação Comum Brasileira (DCB) – Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo Órgão Federal responsável pela Vigilância Sanitária.

3.2 Denominação Comum Internacional (DCI) – Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde.

3.3 Especificação - É a descrição detalhada dos requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. Serve como base para avaliação da qualidade.

3.4 Fabricação - Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados.

3.5 Impureza - Qualquer componente não desejável, presente no intermediário ou no insumo farmacêutico ativo.

3.6 Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) - Também denominado fármaco, ou simplesmente princípio ativo, é o componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento.

3.7 Lote - Quantidade específica de produto obtido por um processo, ou série de processos, de modo que seja homogêneo, dentro dos limites especificados. No caso de produção contínua, um lote pode corresponder a uma fração definida da produção, determinada por uma quantidade pré-fixada de massa ou pela quantidade produzida em um intervalo de tempo fixo.

3.8 Matéria-prima - Substâncias ativas ou inativas que se empregam para a fabricação de insumos, mesmo que permaneçam inalteradas, experimentem modificações ou sejam eliminadas durante o processo de fabricação.

3.9 Material - Termo usado genericamente que inclui matéria-prima, materiais auxiliares, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, materiais de embalagem e rotulagem.

3.10 Material de embalagem - Qualquer forma de acondicionamento, destinado a proteger e manter os intermediários e insumos farmacêuticos ativos, incluindo material de rotulagem.

3.11 Material de Partida - Material de origem química e/ou biológica que dará origem a produto intermediário ou a insumo farmacêutico.

3.12 Material de Partida - Substância química utilizada na produção de insumo farmacêutico ativo, que está nele incorporada como importante elemento estrutural. O material de partida tem a denominação, estrutura química, propriedades e características físicoquímicas e perfil de impurezas bem definidos. (repetido)

3.13 Número do Lote - Qualquer combinação de números ou letras por intermédio da qual se pode rastrear a história completa da fabricação do lote e de sua movimentação no mercado.

3.14 Padrão de referência primário - Substância cujo elevado grau de pureza e autenticidade foram demonstrados por meio de testes analíticos.

3.15 Padrão de referência secundário - Substância de qualidade e de pureza estabelecidas, após comparação com um padrão de referência primário.

3.16 Polimorfismo - É a propriedade de certas substâncias de apresentarem mais de uma forma cristalina.

3.17 Prazo de validade - Tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentada nos estudos de estabilidade específicos.

3.19 Processo - Conjunto de operações unitárias, que obedece a técnicas, normas e especificações.

3.20 Produção de Insumo Farmacêutico Ativo - Conjunto de operações envolvidas no preparo de produto intermediário ou insumo farmacêutico ativo, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem.

3.21 Produto terminado: Produto que tenha passado por todas as etapas de produção, embalagem e rotulagem.

3.22 Quirais - São moléculas de composição química idêntica, mas cujas imagens especulares não são superponíveis.

3.23 Rótulo - Identificação impressa, litografada, pintada, gravada a fogo, a pressão ou auto-adesiva, aplicada diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do produto e durante o seu transporte ou armazenamento.

3.24 Solvente - Líquido orgânico ou inorgânico usado como veículo para a preparação de soluções ou suspensões na fabricação de insumo farmacêutico.

3.25 Validação - Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente deva conduzir aos resultados esperados.

3.26 Número CAS - O número de registro no Chemical Abstract Service (CAS). É um identificador numérico que contém, no máximo, 9 dígitos, divididos em 3 partes. Cada número de registro no CAS é único, designa apenas uma substância, não tem significado químico e é uma ligação para uma rica fonte de informações sobre uma específica substância química.

3.27 Intermediário - Produto parcialmente processado que deve passar por mais etapas de fabricação antes de se obter o insumo farmacêutico ativo.

3.28 Materiais auxiliares - Materiais usados como auxiliares na produção de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo, que não participam da reação química ou biológica propriamente ditas.

3.29 Pureza enantiomérica - É uma medida do excesso, normalmente expressa em termos percentuais, do enantiômero de interesse sobre o total da mistura de enantiômeros.

3.30 Relatório Técnico: Documento conclusivo apresentado pela empresa, contendo as informações que caracterizam o produto e que atendem às exigências da autoridade sanitária para que possa proferir decisão sobre o registro.

4. DOCUMENTAÇÃO PARA REGISTRO:

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.

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

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

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

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.

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

4.8. Comprovação de Cadastro do IFA na ANVISA.

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

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

Toda documentação no item 5 deve ser apresentada em papel timbrado da empresa fabricante do insumo farmacêutico ativo em idioma português (ver Resolução aprovada pela DICOL). Fica facultado ao(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s) enviar, diretamente a ANVISA, a documentação explicitada neste regulamento, devidamente identificada com o número do processo a que se relaciona.

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

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).

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.

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

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...

f) Indicar a escala de produção e rendimento.

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

5.2.1 Caracterização:

Ensaio físico-químico que permitam 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.

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.
- d) Solventes residuais.

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.

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 farmacopéica, a empresa deverá apresentar a co-validação do método.

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

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.

6. DOCUMENTAÇÃO PARA RENOVAÇÃO DO REGISTRO:

Para a renovação de registro de insumos farmacêuticos ativos, a empresa deverá apresentar a seguinte documentação:

6.1. Formulários de petição devidamente preenchidos.

6.2. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.

6.3. Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela ANVISA para o insumo farmacêutico ativo, objeto de registro, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC, desde que satisfatória na última inspeção.

6.4. No caso de insumos registrados exclusivamente para fins de exportação, conforme este regulamento, deverá ser apresentado comprovante de exportação.

6.5. Listagem de todas as alterações e/ou inclusões pósregistro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto.

6.6. Resultados conclusivos de estudos de estabilidade de longa duração, conforme guia específico definido pela Anvisa.

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.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54, e no inciso II do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 14 de abril de 2009,

considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988;

considerando que as ações e serviços de saúde são de relevância pública, nos termos do art. 197 da Constituição, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle;

considerando as disposições contidas na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas os insumos farmacêuticos, correlatos e outros produtos;

considerando a Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que dispõe sobre as infrações à legislação sanitária federal e estabelece as respectivas penalidades;

considerando a finalidade institucional da Anvisa de promover a proteção da saúde da população e o seu dever de coordenar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, conforme estabelecido no art. 6º e nos incisos I, III e XXII do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

considerando as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades estabelecidas na Política Nacional de Medicamentos, instituída pela Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, que busca garantir condições para segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no país, promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais;

considerando as disposições contidas na Resolução nº 338, de 6 de maio de 2004, do Conselho Nacional de Saúde, que aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, com definição de seus princípios e eixos estratégicos, entre os quais se incluem a qualificação dos serviços de assistência farmacêutica existentes e a construção de uma Política de

Vigilância Sanitária que garanta o acesso da população a serviços e produtos, seguros, eficazes e com qualidade;

considerando o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos criado através da Resolução RDC no 250, de 13 de setembro de 2005;

considerando a Resolução - RDC n.º 30, de 15 de maio de 2008, que dispõe sobre a obrigatoriedade de cadastro de insumos farmacêuticos ativos no âmbito da Anvisa;

considerando a Portaria n.º 978 de, 16 de maio de 2008, que dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde e institui a Comissão para Revisão e Atualização da referida lista;

considerando a necessidade de regulamentar o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, a fim de aprimorar o controle da qualidade desses produtos no país e os requisitos sanitários para garantia de eficácia e segurança dos medicamentos,

considerando a existência de norma específica, Resolução RDC n.º 57, de 17 de novembro de 2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências, RESOLVE:

Art. 1º Fica aprovado o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa n.º 57, de 17 de novembro de 2009.

CAPÍTULO I

DA DEFINIÇÃO DOS INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (IFA) A SEREM SUBMETIDOS À PRIMEIRA ETAPA DE IMPLANTAÇÃO DO RESPECTIVO REGISTRO SANITÁRIO

Art. 2º Os seguintes insumos farmacêuticos ativos (IFA) serão objeto da primeira etapa de implantação do registro sanitário na Anvisa, segundo os critérios de priorização e demais disposições definidas na Resolução da Diretoria Colegiada n.º 57, de 17 de novembro de 2009:

- I. Ciclosporina
- II. Clozapina
- III. Cloridrato de clindamicina
- IV. Ciclofosfamida
- V. Ciprofloxacino
- VI. Metotrexato
- VII. Carbamazepina
- VIII. Carbonato de lítio
- IX. Fenitoína
- X. Fenitoína sódica
- XI. Lamivudina
- XII. Penicilamina
- XIII. Tiabendazol
- XIV. Efavirenz
- XV. Nevirapina
- XVI. Rifampicina
- XVII. Ritonavir
- XVIII. Zidovudina
- XIX. Aciclovir
- XX. Ampicilina

CAPÍTULO II

DOS PRAZOS PARA AS ADEQUAÇÕES REFERENTES À PRIMEIRA ETAPA DA IMPLANTAÇÃO DO REGISTRO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (IFA)

Art. 3º Para os insumos farmacêuticos ativos (IFA) definidos no Art. 2º da presente Instrução Normativa, ficam estabelecidos os seguintes prazos para as respectivas adequações referentes ao disposto na RDC n.º 57 de 17 de novembro de 2009:

§ 1º. A partir de 01 de fevereiro de 2010 as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos deverão peticionar solicitação de inspeção sanitária pela Anvisa para a emissão do respectivo Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos.

§ 2º. A partir de 01 de julho de 2010 as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar os insumos farmacêuticos ativos definidos no caput deste Artigo deverão peticionar a respectiva solicitação de registro pela Anvisa.

§ 3º. Fica estabelecida a data de 30 de dezembro de 2010 como a data limite para o peticionamento do registro sanitário dos insumos farmacêuticos ativos de que trata a presente Instrução Normativa.

Art. 4º. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO
DIRETORIA COLEGIADA

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.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54, e no inciso II do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 20 de junho de 2013, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o cronograma para a segunda etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa nº 57, de 17 de novembro de 2009.

Art. 2º Segundo os critérios de priorização e demais disposições definidas na Resolução da Diretoria Colegiada nº 57, de 17 de novembro de 2009, serão objetos da segunda etapa de implantação do registro sanitário os insumos farmacêuticos ativos:

I - Os IFAs Azitromicina, Benzilpenicilina, Cabergolina, Carboplatina, Cefalexina, Cefalotina, Ceftazidima, Cisplatina, Claritromicina, Ceftriaxona assim como seus respectivos sais, ésteres, éteres e hidratos

II - Os sais, ésteres, éteres e hidratos dos insumos farmacêuticos ativos relacionados na IN nº 15/09.

Art. 3º Para fins de comercialização e uso dos IFAs a que se refere esta Instrução Normativa ficam estabelecidos os seguintes prazos de adequação:

I - A partir de 01 de janeiro de 2014 as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar os insumos farmacêuticos ativos, medicamentos e intermediários que contenham os insumos farmacêuticos ativos definidos nos Incisos I e II do art. 2º deverão peticionar o respectivo registro na ANVISA.

II - A partir de 01 de janeiro de 2015 as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar os insumos farmacêuticos ativos, medicamentos e intermediários que contenham os insumos farmacêuticos ativos definidos nos Incisos I e II do art. 2º que não tiverem peticionado ou tiveram a petição de registro indeferida pela Anvisa não poderão importar e/ou comercializar o IFA em questão.

III - A partir de 01 de janeiro de 2016 as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar os insumos farmacêuticos ativos, medicamentos e intermediários que contenham os insumos farmacêuticos ativos definidos nos Incisos I e II do art. 2º que não tiverem os respectivos registros deferidos pela Anvisa não poderão importar e/ou comercializar o IFA em questão.

Art. 4º. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

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.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, bem como o disposto no inciso VI e nos §§ 1º, 3º e 4º do art. 58 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29 da Anvisa, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, nos incisos III do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada por meio do Circuito Deliberativo - CD_DN 495/2015, de 16 de dezembro de 2015, resolve:

Art. 1º O inciso III do art. 3º da Instrução Normativa n.º 3, de 28 de junho de 2013 passa a vigorar com a seguinte redação:

"Art. 3º.....

III - A partir de 01 de janeiro de 2017 as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar os insumos farmacêuticos ativos, medicamentos e

intermediários que contenham os insumos farmacêuticos ativos definidos nos incisos I e II do art. 2º que não tiverem os respectivos registros deferidos pela Anvisa não poderão importar e/ou comercializar o IFA em questão."
(NR)

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR
Diretor-Presidente

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 14, DE 09 DE DEZEMBRO DE 2016

Dispõe sobre a regularidade de uso dos insumos farmacêuticos ativos dispostos na Instrução Normativa nº 3 de 28/06/2013

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os arts. 7º, III e IV, 15, III e IV da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, VI e nos §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, em reunião realizada em 30 de novembro de 2016, resolve:

Art. 1º Os insumos listados na Instrução Normativa nº 3, de 28 de junho de 2013, podem ser produzidos, importados, usados na produção de medicamentos e comercializados, desde que haja o deferimento do registro ou a protocolização da petição de registro instruída com a documentação completa exigida pela RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009.

Parágrafo único. A possibilidade de produção, importação, utilização e comercialização mediante protocolização não se aplica aos registros de Insumos Farmacêuticos Ativos indeferidos, os quais somente poderão ser produzidos, importados, usados na produção de medicamentos e comercializados após deferimento do registro ou dispensa do registro por ato da Diretoria Colegiada.

Art. 2º Ficam revogados o inciso III do artigo 3º da Instrução Normativa nº 3, de 28 de junho de 2013 e a Instrução Normativa nº 6, de 21 de dezembro de 2015.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR
Diretor-Presidente

RESOLUÇÃO - RDC Nº 45, DE 9 DE AGOSTO DE 2012

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I

da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 27 de julho de 2012, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor- Presidente , determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico para realização dos testes de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos com o objetivo de prever, determinar ou acompanhar sua data de reteste ou seu prazo de validade.

Seção I Abrangência

Art. 2º Os estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos devem cumprir as diretrizes estabelecidas na presente Resolução.

Seção II Definições

Art. 3º Para os efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I-Data de reteste - Data estabelecida pelo fabricante do insumo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser retestado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento préestabelecidas.

II-Embalagem - Invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, insumos farmacêuticos ativos.

III-Embalagem primária - Acondicionamento que está em contato direto com o insumo farmacêutico ativo e que pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou manter, cobrir ou empacotar insumos farmacêuticos ativos.

IV-Estudo de estabilidade acelerado - Estudo projetado para acelerar possível degradação química e/ou mudanças físicas de insumos farmacêuticos ativos em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do insumo farmacêutico ativo.

V-Estudo de estabilidade de longa duração - Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um insumo farmacêutico ativo e, opcionalmente, após a data de reteste ou o prazo de validade esperada(o). Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar a data de reteste ou o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

VI-Impureza - Qualquer componente não desejável, presente no intermediário ou no insumo farmacêutico ativo.

VII-Insumo Farmacêutico Ativo - IFA - Qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada a um paciente, atua como ingrediente ativo podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.

VIII-Intermediário - Substância que sofre mudança molecular ou purificação, obtida durante as etapas de processamento antes de transformar-se em um insumo farmacêutico ativo.

IX-Lote - Uma quantidade específica de insumo farmacêutico ativo obtido por um processo ou série de processos, de modo que seja homogêneo, dentro dos limites especificados. No caso de produção contínua, um lote pode corresponder a uma fração definida da produção. O tamanho do lote pode ser definido também por uma quantidade fixa ou por quantidade produzida em um intervalo de tempo fixo.

X-Lote em escala piloto - Um lote de insumo farmacêutico ativo produzido por um processo equivalente àquele aplicado ao lote de produção industrial.

XI-Prazo de validade - Tempo durante o qual o insumo farmacêutico ativo poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas.

XII-Produto de degradação/decomposição - Uma molécula resultante de uma mudança química ocorrida no intermediário ou insumo farmacêutico ativo devido à ação do tempo e/ou à ação de agentes externos, tais como luz, temperatura, pH, água, ou pela reação com um excipiente e/ou com a embalagem primária.

XIII-Rótulo - Identificação impressa, litografada, pintada, gravada a fogo, a pressão ou auto-adesiva, aplicada diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do IFA bem como durante o seu transporte ou armazenamento.

XIV-Teste de degradação forçada - Testes realizados para avaliar a estabilidade intrínseca do insumo farmacêutico ativo como parte da estratégia de desenvolvimento e executados sob condições mais severas do que as utilizadas no estudo de estabilidade acelerada.

XV-Testes confirmatórios de estabilidade - testes realizados para definir as condições utilizadas na manipulação, embalagem e rotulagem do insumo farmacêutico ativo.

XVI-Testes indicativos de estabilidade - Métodos analíticos quantitativos indicados para análise de amostras de estabilidade, validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas de uma substância. Métodos específicos capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência.

CAPÍTULO II DO REGULAMENTO TÉCNICO Seção I Considerações Gerais

Art. 4º A data de reteste ou prazo de validade do insumo farmacêutico ativo deve ser determinada(o) por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Art. 5º A data de reteste ou o prazo de validade deve constar no rótulo.

Art. 6º Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto industrial.

Art. 7º É possível estabelecer data de reteste ou prazo de validade provisório de no máximo 24 (vinte e quatro) meses com resultados mínimos de seis meses de estudo acelerado ou doze meses de estudo de longa duração.

Art. 8º A estabilidade de um insumo farmacêutico ativo deve ser determinada antes de sua comercialização e repetida após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção.

Parágrafo único. Configuram mudanças significativas aquelas relacionadas à alteração na data de reteste ou prazo de validade, nos cuidados de conservação, na rota de síntese, no local e no processo de produção de um insumo farmacêutico ativo.

Art. 9º Deve ser estabelecido prazo de validade para insumos farmacêuticos ativos instáveis e certos antibióticos.

Art. 10. Os métodos analíticos utilizados no estudo de estabilidade devem estar validados e ser indicativos de estabilidade.

Art. 11. Os estudos de estabilidade para insumos farmacêuticos ativos importados podem ser realizados no exterior de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Seção II Seleção de Lotes

Art. 12. A data de reteste ou o prazo de validade do insumo farmacêutico podem ser baseados no estudo de estabilidade dos lotes em escala piloto.

Parágrafo único. A qualidade dos lotes utilizados no estudo de estabilidade deve ser equivalente ao lote industrial.

Art. 13. Os estudos de estabilidade acelerado e de longa duração devem ser conduzidos com, no mínimo, três lotes de insumos farmacêuticos ativos.

Seção III Embalagem e Rotulagem

Art. 14. As amostras destinadas ao estudo de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos devem ser acondicionadas em recipientes com a mesma composição química e características físicas da embalagem de comercialização.

Art. 15. Os materiais de rotulagem e embalagem secundária não devem interferir na qualidade do insumo farmacêutico ativo e devem assegurar proteção adequada contra influências externas e eventuais contaminações.

Art. 16. As recomendações de armazenamento devem constar nos rótulos depois de avaliada a estabilidade do insumo farmacêutico ativo nas condições preconizadas nesta Resolução.

§ 1º Devem ser incluídas quando necessário, informações adicionais como: proteger da luz, manter em lugar seco e outras.

§ 2º Devem ser evitados termos como "condição ambiente" ou "temperatura ambiente".

§ 3º Devem ser fornecidos os intervalos de temperatura, particularmente para o insumo farmacêutico ativo que não pode ser congelado, quando aplicável.

Art. 17. Deve constar nos rótulos a ação a ser adotada em caso de congelamento para insumos farmacêuticos ativos que serão armazenados sob refrigeração (2 - 8°C).

Seção IV Especificações

Art. 18. O protocolo do estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas, biológicas e microbiológicas, quando for o caso.

Parágrafo único. Deve ser avaliada, também, a presença ou formação qualitativa e quantitativa de subprodutos e/ou produtos de degradação, utilizando-se metodologia adequada e validada.

Seção V Frequência dos testes

Art. 19. Os testes referentes ao estudo de estabilidade acelerado devem ser realizados em 0 (zero), 3 (três) e 6 (seis) meses para doseamento do IFA, quantificação de produtos de degradação e, quando aplicável, a identificação de produtos de degradação.

Parágrafo único. Os demais testes podem ser realizados somente ao final dos 6 (seis) meses, tomando como referência o momento 0 (zero).

Art. 20. Os testes referentes ao estudo de longa duração devem ser realizados em 0 (zero), 3 (três) e 6 (seis), 9 (nove), 12 (doze), 18 (dezoito) e 24 (vinte e quatro) meses para doseamento do insumo farmacêutico ativo, quantificação de produtos de degradação e, quando aplicável, a identificação de produtos de degradação.

§ 1º Deve ser apresentado estudo realizado ao final da data de reteste ou prazo de validade requerido tomando como referência o momento zero para os demais testes.

§ 2º Para estudos de longa duração as amostras devem ser analisadas no mínimo nos períodos estipulados no caput deste artigo e anualmente após o segundo ano até a data de reteste ou prazo de validade pretendido devendo ser realizados todos os testes específicos para avaliação da estabilidade descritos no protocolo aprovado.

Art. 21. Deve ser definido o momento zero no protocolo do estudo de estabilidade.

Seção VI Condições de Armazenamento

Art. 22. As condições climáticas para a realização dos estudos de estabilidade de longa duração são:

I - Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de até 30 °C, os estudos devem ser realizados a 30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR

II - Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de 2 °C a 8 °C, os estudos devem ser realizados a 5°C ± 3 °C.

III - Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de -15 °C a -25 °C, os estudos de longa duração devem ser realizados a -20 °C ± 5 °C.

IV - Insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento abaixo de -20 °C deverão ser tratados caso a caso.

Art. 23. As condições climáticas para a realização dos estudos de estabilidade acelerada são de 40 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de até 30 °C.

Parágrafo único. Os estudos de estabilidade acelerada devem ser realizados a 25 °C ± 2 °C / 60% UR ± 5% UR para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de 2°C a 8°C.

Art. 24. Se ocorrerem mudanças significativas nos resultados obtidos nas condições do estudo acelerado, o período de reteste ou o prazo de validade deverão ser baseados nos estudos de longa duração.

Art. 25. No caso de o insumo farmacêutico ativo com condição de armazenamento de 2°C a 8°C apresentar resultados fora de especificação nos primeiros 3 (três) meses do estudo acelerado, deve-se avaliar o efeito de variações, em curtos períodos, fora da condição de armazenamento recomendada, como por exemplo, durante a expedição ou a manipulação.

§ 1º A avaliação a que se refere o caput deste artigo pode ser baseada, se apropriado, em testes adicionais realizados em um único lote do insumo farmacêutico ativo por um período menor que 3 (três) meses, realizando testes mais frequentemente que o usual.

§ 2º É desnecessário continuar o estudo até 6 (seis) meses.

Art. 26. A data de validade ou data de reteste será baseada somente nos testes de longa duração para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de -15 °C a -25 °C.

Parágrafo único. Testes devem ser conduzidos no mínimo em um lote a uma temperatura mais elevada (ex. 5 °C ± 3 °C ou 25 °C ± 2 °C), por um período apropriado de tempo, para se determinar o efeito de pequenos intervalos de permanência do material fora das condições de armazenamento descritas no rótulo, como ocorre, por exemplo, durante manipulações ou transporte.

Art. 27. A temperatura e umidade reais de armazenamento devem ser monitoradas durante o estudo de estabilidade.

§ 1º Pequenas variações devido à abertura de portas são consideradas inevitáveis.

§ 2º O efeito de variações devido à falha no equipamento deve ser acompanhado pela pessoa responsável, registrado e avaliado seu impacto no estudo de estabilidade.

Art. 28. O procedimento a ser adotado em caso de congelamento deve ser fornecido pelo fabricante, se tal congelamento for crítico para o insumo farmacêutico ativo armazenado sob refrigeração (2 °C - 8 °C).

Art. 29. O estudo de estabilidade pode ser realizado considerando somente o parâmetro temperatura para o insumo farmacêutico ativo acondicionado em embalagem comprovadamente impermeável a umidade.

Seção VII Estudos de Acompanhamento

Art. 30. Os estudos de acompanhamento deverão ser realizados nas mesmas condições climáticas do estudo de longa duração preconizadas nesta Resolução.

Art. 31. Deve ser implantado um programa documentado para monitorar as características da estabilidade dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. Os resultados devem ser utilizados para confirmar as condições de armazenamento, datas de reteste ou prazos de validade propostos.

Art. 32. O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o insumo farmacêutico ativo não sofrer nenhuma alteração significativa após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração.

Parágrafo único. No caso de ocorrer alteração significativa no insumo farmacêutico ativo deverá ser realizado novo estudo de estabilidade conforme preconizado nesta Resolução.

Art. 33. Os primeiros três lotes comerciais de produção devem ser colocados no programa de monitoramento da estabilidade para confirmar a data de reteste ou o prazo de validade.

Parágrafo único. Quando os dados de estudos prévios mostram que o insumo farmacêutico ativo é estável por pelo menos 2 (dois) anos, menos de 3 (três) lotes podem ser usados.

Art. 34. No mínimo um lote por ano de insumo farmacêutico produzido deve ser adicionado ao estudo de acompanhamento da estabilidade e testado para confirmar a estabilidade, exceto se nenhum lote tiver sido produzido naquele ano.

Art. 35. O estudo de acompanhamento deve incluir todos os testes do protocolo de estudo de estabilidade.

Seção VIII Testes de Degradação Forçada

Art. 36. Os testes de degradação forçada nos insumos farmacêuticos ativos ajudam a identificar seus prováveis produtos de degradação e o procedimento analítico a ser adotado no estudo de estabilidade, sendo que a natureza dos testes depende do tipo de molécula a ser estudada.

Parágrafo único. Devem ser estabelecidos no protocolo do estudo quais testes são pertinentes ao disposto no caput.

Art. 37. Os testes podem ser conduzidos apenas em um lote do insumo farmacêutico ativo e devem ser incluídos os efeitos da temperatura, da umidade, da oxidação, da luz e a susceptibilidade à hidrólise em ampla faixa de valores de pH.

Parágrafo único: A ausência de realização de algum dos testes citados deve ser tecnicamente justificada.

Art. 38. A análise dos produtos de degradação gerados nos testes de degradação pode ser utilizada para o estabelecimento da rota de degradação e o desenvolvimento de validação dos métodos analíticos.

Parágrafo único. Pode não ser necessário avaliar especificamente alguns produtos de degradação, desde que demonstrado que esses não sejam formados sob as condições de estabilidade acelerada e de longa duração.

Art. 39. Impurezas de síntese que não são produtos de degradação não necessitam ser descritas no estudo de estabilidade, mas deve ser assegurado que elas não causem interferência na identificação dos produtos de degradação.

Seção IX Estudos de Fotoestabilidade

Art. 40. Deve ser realizado o estudo de fotoestabilidade com o objetivo de demonstrar que uma exposição à luz não resulta em alterações significativas no insumo farmacêutico ativo.

§ 1º Os testes de fotoestabilidade podem ser realizados com um lote do insumo farmacêutico ativo.

§ 2º A não apresentação de estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o insumo farmacêutico ativo não sofre degradação em presença de luz.

Art. 41. O teste de fotoestabilidade deve ser constituído de duas partes: degradação forçada e teste confirmatório.

Art. 42. Nos estudos de degradação forçada as amostras devem ser acondicionadas em recipientes quimicamente inertes e transparentes.

Art. 43. Nos estudos de degradação forçada, uma variedade de condições de exposição pode ser usada, dependendo da fotossensibilidade da substância e da intensidade da fonte usada.

Art. 44. Para fins de desenvolvimento e validação é apropriado limitar a exposição do insumo farmacêutico ativo e finalizar os estudos antes de decomposição excessiva.

§ 1º Os estudos podem ser finalizados após um nível apropriado de exposição para materiais fotoestáveis.

§ 2º Os níveis de exposição usados pela empresa devem ser justificados.

Art. 45. Podem ser observados, sob condições forçadas, produtos de decomposição, que são improváveis de ser formados sob as condições usadas nos testes confirmatórios.

Parágrafo único. Não há necessidade de avaliação dos produtos de degradação no caso de se verificar que eles não são formados nos estudos confirmatórios.

Art. 46. Se o insumo farmacêutico ativo é testado durante a fase de desenvolvimento, as características de fotoestabilidade devem ser confirmadas em um lote representativo de produção.

Parágrafo único. Se os resultados do estudo confirmatório não forem conclusivos, os testes devem ser repetidos com até 2 (dois) lotes adicionais representativos de produção.

Subseção I Fontes de Luz

Art. 47. A fonte de luz deve vir acompanhada da especificação espectral do fabricante e estar de acordo com o protocolo definido pela empresa.

Art. 48. Deve ser mantido um controle apropriado da temperatura para minimizar sua influência nos resultados dos testes ou pode ser utilizada uma amostra-controle na ausência de luz, nas mesmas condições ambiente.

Art. 49. Pode ser utilizada uma fonte de luz similar ao padrão de emissão D65/ID65, como uma lâmpada fluorescente artificial combinando emissão visível e UV.

§ 1º O padrão internacional reconhecido para luz do dia, conforme definido na ISO 10977(1993), é D65.

§ 2º O equivalente ao padrão de luz indireta de interiores é ID65.

§ 3º Deve ser utilizado filtro(s) para eliminar radiações para fonte de luz emitindo radiação significativa abaixo de 320nm.

Art. 50. A amostra pode ainda ser exposta à combinação da lâmpada branca fluorescente fria, similar à ISO 10977(1993) e da Lâmpada fluorescente UV com espectro distribuído entre 320nm e 400nm, e emissão máxima de energia entre 350nm e 370nm.

Parágrafo único. Uma proporção significativa da luz ultravioleta deve estar entre as bandas de 320 e 360 nm e entre 360 e 400 nm.

Art. 51. Podem ser utilizadas na realização dos testes outras condições, desde que justificadas.

Subseção II Procedimento

Art. 52. As amostras devem ser expostas a no mínimo 1,2 milhões de lux horas, integrados a uma energia de ultra-violeta próxima de no mínimo 200 watt horas/m² para estudos de confirmação.

Art. 53. As amostras podem ser expostas lado a lado utilizando o sistema químico actinométrico validado, assegurando que a exposição foi garantida; ou a uma duração de tempo apropriada quando as condições são monitoradas por radiômetros ou luxímetros calibrados.

Art. 54. No caso de amostras protegidas serem utilizadas como controles para avaliação das alterações provocadas pela temperatura induzida no processo, estas devem ser colocadas junto com as amostras em teste.

Subseção III Apresentação das Amostras

Art. 55. Devem ser tomados cuidados para garantir que sejam preservadas as características físicas das amostras sob teste, tais como resfriamento e/ou posicionamento das amostras em recipientes lacrados, propiciando minimizar alterações de estado físico como sublimação, evaporação ou fusão.

§ 1º As ações tratadas no caput são tomadas a fim de estabelecer o mínimo de interferência com a irradiação das amostras sob teste.

§ 2º Devem sempre ser consideradas possíveis interações entre as amostras e materiais utilizados em sua proteção ou componentes dos recipientes.

Art. 56. Amostras sólidas devem ser alocadas em recipientes apropriados de vidro ou plástico e cobertos, se necessário, com material transparente.

Parágrafo único. As amostras sólidas tratadas no caput devem ser espalhadas de forma a não ultrapassar uma espessura de 3 mm.

Art. 57. Amostras líquidas devem ser expostas em recipientes quimicamente inertes e transparentes.

Subseção IV Análise das Amostras

Art. 58. Ao final do período de exposição no estudo confirmatório, as amostras devem ser examinadas para qualquer alteração das propriedades físicas, para teor e para produtos de degradação, por métodos indicativos de estabilidade validados.

Art. 59. As considerações de amostragem devem garantir representatividade e homogeneidade da amostra.

Parágrafo único. A análise da amostra exposta deve ser executada concomitantemente com as amostras-controle se estas forem usadas no teste.

Art. 60. Os estudos de degradação forçada devem ser projetados para fornecer informação apropriada ao desenvolvimento e validação dos métodos do teste para os estudos confirmatórios.

Parágrafo único. Os métodos tratados no caput devem ser capazes de separar e de detectar os produtos de decomposição que aparecem durante os estudos confirmatórios.

Art. 61. Os estudos confirmatórios devem identificar as precauções necessárias durante a fabricação ou formulação do medicamento e a necessidade de utilização de embalagem resistente a luz.

Seção X Relatório

Art. 62. O relatório de estudo de estabilidade, deve apresentar no mínimo as seguintes informações ou a justificativa técnica de sua ausência:

I-identificação do insumo farmacêutico ativo por DCB (Denominação Comum Brasileira), DCI (Denominação Comum Internacional) ou CAS (Chemical Abstract Service);

II-número do (s) lote (s);

III-tamanho do (s) lote (s);

IV-especificação do material de acondicionamento;

V-data de fabricação do (s) lote (s);

VI-data de início do estudo (dia/mês/ano);

VII-número de amostras testadas por lote;

VIII-número de amostras analisadas por período;

IX-condições de armazenamento;

X-freqüência dos testes e especificações;

XI-resultados dos seguintes testes:

a) aspecto;

b) teor e método analítico correspondente;

c) quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente;

d) limites microbianos, quando for o caso

e) caracterização física

f) estabilidade física; e

f) demais testes realizados.

XII-conclusão.

Seção XI Avaliação dos resultados

Art. 63. O propósito do estudo de estabilidade é determinar um período de reteste ou prazo de validade aplicáveis a todos os lotes de insumo farmacêutico ativo que serão produzidos sob as mesmas circunstâncias.

Art. 64. A data de reteste e o prazo de validade são baseados na avaliação das informações resultantes do estudo de estabilidade, incluindo os resultados dos testes físicos, químicos, biológicos e microbiológicos de, no mínimo, três lotes.

Art. 65. O grau de variação de resultados entre os lotes afeta a confiança dos resultados e a garantia de que um lote futuro estará inteiramente dentro das especificações dentro da data de reteste ou do prazo de validade atribuídos.

Art. 66. A não utilização de método estatístico para avaliação dos resultados deve ser justificada.

Art. 67. Qualquer avaliação deve cobrir não somente os testes efetuados, mas também os níveis dos produtos de degradação e outros atributos apropriados.

CAPÍTULO III DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 68. O descumprimento das disposições contidas na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, nos termos da Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades nela previstas, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 69. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

NOTA INFORMATIVA 01 – COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA, DE 05 DE JANEIRO DE 2015

Assunto	Aditamento do DMF parte fechada pelo fabricante do insumo farmacêutico ativo
----------------	---

1 A Resolução RDC nº57/2009, que dispõe sobre registro de insumo farmacêutico ativo (IFA), em seu item 4.10, faculta ao fabricante do fármaco enviar a documentação técnica, solicitada para fins de registro, diretamente à Anvisa. Com a finalidade de manter o sigilo de algumas informações exigidas para o registro, muitos fabricantes optam por essa alternativa.

2 Atualmente, essas petições são protocoladas na Anvisa, tanto no momento da submissão inicial do registro quanto para o cumprimento de exigência, como carta ou aditamento, fato que impede a rastreabilidade da documentação apresentada.

3 Visando aprimorar esse procedimento, foi criado o código:

10731 – INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS – Aditamento DMF parte fechada

3.1 Com esse código de assunto e com o número do processo, será gerado um número de expediente no momento da entrada da documentação, ao qual o fabricante do IFA poderá fazer referência.

3.2 Portanto, a partir desta data, orientamos o setor regulado a seguir as diretrizes abaixo para o encaminhamento de documentos a serem anexados à petição de registro:

- I- *A documentação (cumprimento de exigência ou aditamento) deve ser encaminhada à Anvisa via postal ou ser entregue no atendimento presencial da GEDOC.*

*Endereço: ANVISA
A/C COIFA/GGMED/SUMED
Setor de Indústria e Abastecimento (SIA)
Trecho 5, Área Especial 57,
Brasília-DF - CEP 71205-050*

- II- *Para dar maior celeridade, recomendamos aos solicitantes do registro que orientem os fabricantes de IFA estrangeiros a encaminhar a versão atualizada do DMF, parte fechada, assim que for gerado o número do processo. Para aditamento à submissão inicial, a documentação deverá ser instruída com a folha de rosto preenchida (modelo anexo).*

- III- *Considerando a importância da identificação completa do documento, incluindo o número do processo; considerando que esse é gerado somente após o peticionamento; considerando ainda, o tempo necessário para o envio através dos correios, esta Agência concede um prazo máximo de 30 dias do peticionamento inicial para o envio da documentação a ser aditada ao processo.*
- IV- *Os autos do registro do IFA devem ser instruídos com toda a documentação solicitada na RDC nº 57/2009, sendo assim os processos que não estiverem com documentação completa estarão sujeitos ao indeferimento sumário. Sendo assim, recomendamos que o prazo de aditamento à submissão inicial seja estritamente observado.*
- V- *Para aditamento ao cumprimento de exigência, a documentação deverá ser instruída com a folha de rosto preenchida (modelo anexo) e cópia da exigência. O prazo é o mesmo do cumprimento da exigência.*
- VI- *A documentação deverá ser encaminhada preferencialmente em arquivo eletrônico, estruturado, com índice, em formato pdf que permita a realização de busca textual.*
- VII- *Caso o arquivo eletrônico esteja protegido com chave de segurança, esta deverá ser informada na petição do registro ou no cumprimento de exigência dentro dos prazos acima estabelecidos.*
- VIII- *A chave de segurança poderá ser enviada para o e-mail institucional de registro de insumos farmacêuticos ativos, desde que a mensagem eletrônica esteja devidamente identificada com as informações constantes na folha de rosto (modelo anexo).*

Email da Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos:
coifa@anvisa.gov.br

Anexo: Folha de Rosto - Formulário de Peticionamento Manual*

Esse Formulário está disponível em formato de arquivo que permite o preenchimento no link <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cWLP>

*Para os casos de encaminhamento da documentação por empresa estrangeira, não há a necessidade do preenchimento dos campos do formulário referentes ao responsável legal.

NOTA INFORMATIVA 02 – 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 disso, 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 carregadas 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 pedidos 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 ^{13}C , 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 farmacopéica, 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 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](#).

NOTA INFORMATIVA 03 – COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA, DE 28 DE SETEMBRO DE 2015

Assunto	Esclarecimentos a respeito da fila de análise de registro de insumo farmacêutico ativo
----------------	---

1 Desde 2009, através da RDC 57/2009 tem-se 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. As instruções normativas nº 15/2009 e nº 3/2013 estabeleceram os prazos e cronograma para a implantação do registro de IFAs dispostos em suas respectivas normativas, assim os IFAs atualmente na fila são de insumos descritos nas normas citadas.

2 Internamente são gerados relatórios por código de assunto de registro, pós-registro e renovação de IFAs e estes são analisados por filas em separado.

3 Esclarecemos que a partir de agosto de 2015 petições distintas e com datas de entrada diferentes pertencentes a um mesmo DMF poderão ser eventualmente analisadas em conjunto. Nestes casos, a petição mais recente sairá da fila de análise junto com a mais antiga, fora da ordem cronológica estabelecida.

3.1 A análise dos expedientes fora da ordem cronológica também pode ser resultante de:

a. aprovação da priorização de análise pela RDC nº 37/2014 ([expedientes priorizados](#)) de medicamentos que necessitem de registro de IFA previamente a comercialização;

b. dois processos de registros de insumo, como por exemplo: dois processos do mesmo produto de diferentes detentores – mesmo DMF.

c. inspeção para fins de Boas Práticas de Fabricação, quando acompanhado por um servidor da GGMed/SUMED.

d. IFAs da In nº 15/2009 serão prioritários em relação a IN nº 3/2013 por já exigirem registro dos IFAs da primeira lista para fins de comercialização.

4 Os trâmites para a disponibilização da fila no sítio eletrônico da Anvisa já foram inicializados.

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.

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 238, de 31 de março de 2003, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 6 de março de 2003, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos" anexo

Art. 2º Fica revogada a Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS

MÉTODOS ANALÍTICOS

1. Considerações gerais

1.1. As informações contidas nesse Anexo apresentam as características a serem consideradas durante a validação de procedimentos analíticos. O objetivo de uma validação é demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos.

1.2. Essas informações aplicam-se a:

1.2.1. técnicas analíticas que façam uso de métodos de cromatografia gasosa (CG) ou cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE);

1.2.2. métodos não-cromatográficos, desde que estes ofereçam uma seletividade aceitável (por ex. titulometria, espectrofotometria UV-VIS);

1.2.3. testes imunológicos ou microbiológicos, desde que observado o grau de variabilidade usualmente associado a estas técnicas.

1.3. A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão, adequados à análise.

1.4. Deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade e o teor sejam devidamente comprovados.

1.5. Para efeito desse guia, considera-se corrida analítica as medições sucessivas de um mesmo analito, efetuadas nas mesmas condições: método, analista, instrumentação, local, condições de utilização e em intervalo de tempo curto entre as medições.

1.6. No caso de metodologia analítica descrita em farmacopéias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia será considerada validada.

1.7. No caso de metodologia analítica não descrita em farmacopéias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia será considerada validada, desde que sejam avaliados os parâmetros relacionados a seguir, conforme especificado nas Tabelas 1 e 2.

1.7.1. Especificidade e Seletividade

1.7.2. Linearidade

1.7.3. Intervalo

1.7.4. Precisão

1.7.5. Limite de detecção (sensibilidade)

1.7.6. Limite de quantificação

1.7.7. Exatidão

1.7.8. Robustez

1.8. No caso da transferência de metodologias da matriz para suas subsidiárias no Brasil e/ou das empresas nacionais para os centros de estudos de equivalência farmacêutica, a metodologia será considerada validada, desde que sejam avaliados os parâmetros de precisão, especificidade e linearidade. Cópia de toda a documentação original da validação da metodologia deverá ser anexada, como prova de que a metodologia foi originalmente validada e deverá conter, no mínimo, todos os parâmetros relacionados no item 1.7.

1.9. Para a garantia da qualidade analítica dos resultados, todos os equipamentos utilizados na validação devem estar devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados.

1.10. Os testes são classificados em 4 categorias, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Classificação dos testes, segundo sua finalidade:

1.11. Para cada categoria será exigido um conjunto de testes, relacionados na Tabela 2.

Tabela 2. Ensaios necessários para a validação do método analítico, segundo sua finalidade:

* pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico.

** se houver comprovação da reprodutibilidade não é necessária a comprovação da Precisão Intermediária.

1.12. metodologia analítica deverá ser revalidada nas seguintes circunstâncias:

- 1.12.1. mudanças na síntese da substância ativa;
- 1.12.2. mudanças na composição do produto acabado;
- 1.12.3. mudanças no procedimento analítico.

Tabela 1. Classificação dos testes, segundo sua finalidade:

Categoria	Finalidade do teste
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas
II	Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo)
IV	Testes de identificação

1.11. Para cada categoria será exigido um conjunto de testes, relacionados na Tabela 2.

Tabela 2. Ensaio necessários para a validação do método analítico, segundo sua finalidade:

Parâmetro	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade	Sim	Sim	Sim	*	Sim
Linearidade	Sim	Sim	Não	*	Não
Intervalo	Sim	Sim	*	*	Não
Precisão	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Repetibilidade					
Intermediária	**	**	Não	**	Não
Limite de detecção	Não	Não	Sim	*	Não
Limite de quantificação	Não	Sim	Não	*	Não
Exatidão	Sim	Sim	*	*	Não
Robustez	Sim	Sim	Sim	Não	Não

* pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico.

Categoria Finalidade do teste

I Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas

II Testes quantitativos ou ensaio limite para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas

III Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo)

IV Testes de identificação

Parâmetro Categoria I Categoria II Categoria III Categoria IV

Quantitativo Ensaio limite

Especificidade Sim Sim Sim * Sim

Linearidade Sim Sim Não * Não
Intervalo Sim Sim * * Não
Precisão
Repetibilidade
Sim Sim Não Sim Não
Intermediária ** ** Não ** Não
Limite de detecção Não Não Sim * Não
Limite de
quantificação
Não Sim Não * Não
Exatidão Sim Sim * * Não
Robustez Sim Sim Sim Não Não
Determinadas outras mudanças podem requerer validação também, dependendo da natureza das mudanças.

2. Metodologia

2.1. Especificidade e Seletividade

É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz.

2.1.1. Para análise qualitativa (teste de identificação) é necessário demonstrar a capacidade de seleção do método entre compostos com estruturas relacionadas que podem estar presentes. Isto deve ser confirmado pela obtenção de resultados positivos (preferivelmente em relação ao material de referência conhecido) em amostras contendo o fármaco, comparativamente com resultados negativos obtidos com amostras que não contém o fármaco, mas compostos estruturalmente semelhantes.

2.1.2. Para análise quantitativa (teor) e análise de impurezas, a especificidade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras (fármaco ou medicamento) contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas ou excipientes e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais. Quando a impureza ou o padrão do produto de degradação não estiverem disponíveis, pode-se comparar os resultados do teste das amostras contendo impurezas ou produtos de degradação com os resultados de um segundo procedimento bem caracterizado (por exemplo metodologia farmacopéica ou outro procedimento validado). Estas comparações devem incluir amostras armazenadas sob condições de estresse (por ex. luz, calor umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação).

2.1.3. Em métodos cromatográficos, deve-se tomar as precauções necessárias para garantir a pureza dos picos cromatográficos. A utilização de testes de pureza de pico (por exemplo, com auxílio de detector de arranjo de fotodiodos ou espectrometria de massas) são interessantes para demonstrar que o pico cromatográfico é atribuído a um só componente.

2.2. Linearidade

É a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado.

2.2.1. Recomenda-se que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, 5 concentrações diferentes. Estas concentrações devem seguir os intervalos da Tabela 3.

Tabela 3. Limites percentuais do teor do analito que devem estar contidos no intervalo de linearidade para alguns métodos analíticos.

Ensaio	Alcance
Determinação quantitativa do analito em matérias-primas ou em formas farmacêuticas	De 80% a 120% da concentração teórica do teste
Determinação de impurezas	Do nível de impureza esperado até 120% do limite máximo especificado. Quando apresentarem importância toxicológica ou efeitos farmacológicos inesperados, os limites de quantificação e detecção devem ser adequados às quantidades de impurezas a serem controladas
Uniformidade de conteúdo	De 70% a 130% da concentração teórica do teste
Ensaio de dissolução	De $\pm 20\%$ sobre o valor especificado para o intervalo. Caso a especificação para a dissolução envolva mais que um tempo, o alcance do método deve incluir -20% sobre o menor valor e $+20\%$ sobre o maior valor.

2.2.2. Se houver relação linear aparente após exame visual do gráfico, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, soma residual dos quadrados mínimos da regressão linear e desvio padrão relativo. Se não houver relação linear, realizar transformação matemática.

2.2.3. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser = 0,99.

2.2.4. Deve-se apresentar as curvas obtidas (experimental e a resultante do tratamento matemático).

2.3. Intervalo

O intervalo especificado é a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Normalmente é derivado do estudo de linearidade e depende da aplicação pretendida do método (Tabela 3). É estabelecido pela confirmação de que o método apresenta exatidão, precisão e linearidade adequados quando aplicados a amostras contendo quantidades de substâncias dentro do intervalo especificado.

Tabela 3. Limites percentuais do teor do analito que devem estar contidos no intervalo de linearidade para alguns métodos analíticos.

2.4. Precisão

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Esta é considerada em três níveis.

2.4.1. Repetibilidade (precisão intra-corrída): concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. A repetibilidade do método é verificada por, no mínimo, 9 (nove) determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada ou mínimo de 6 determinações a 100% da concentração do teste;

2.4.2. Precisão intermediária (precisão inter-corrídas): concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Para a determinação da precisão intermediária recomenda-se um mínimo de 2 dias diferentes com analistas diferentes.

2.4.3. Reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial): concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos, geralmente aplicados à padronização de metodologia analítica, por exemplo, para inclusão de metodologia em farmacopéias. Estes dados não precisam ser apresentados para a concessão de registro. A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas. A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), segundo a fórmula, em que,

DP é o desvio padrão e CMD, a concentração média determinada. O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 5%.

2.5. Limite de Detecção

Limite de detecção é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas.

Ensaio Alcance

Determinação quantitativa do analito em matérias-primas ou em formas farmacêuticas

De 80% a 120% da concentração teórica do teste

Determinação de impurezas Do nível de impureza esperado até 120% do limite máximo especificado. Quando apresentarem importância toxicológica ou efeitos farmacológicos inesperados, os limites de quantificação e detecção devem ser adequados às quantidades de impurezas a serem controladas

Uniformidade de conteúdo De 70% a 130% da concentração teórica do teste

Ensaio de dissolução De $\pm 20\%$ sobre o valor especificado para o intervalo.

Caso a especificação para a dissolução envolva mais que um tempo, o alcance do método deve incluir -20% sobre o menor valor e +20% sobre o maior valor.

2.5.1. O limite de detecção é estabelecido por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do analito, até o menor nível detectável;

2.5.2. No caso de métodos não instrumentais (CCD, titulação, comparação de cor), esta determinação pode ser feita visualmente, onde o limite de detecção é o menor valor de concentração capaz de produzir o efeito esperado (mudança de cor, turvação, etc).

2.5.3. No caso de métodos instrumentais (CLAE, CG, absorção atômica), a estimativa do limite de detecção pode ser feita com base na relação de 3 vezes o ruído da linha de base. Pode ser determinado pela equação, em que: DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. Este desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da curva de calibração proveniente da análise de um número apropriado de amostras do branco; IC é a inclinação da curva de calibração.

2.6. Limite de Quantificação

É a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas. O limite de quantificação é um parâmetro determinado, principalmente, para ensaios quantitativos de impurezas, produtos de degradação em fármacos e produtos de degradação em formas farmacêuticas e é expresso como concentração do analito (por exemplo, porcentagem p/p ou p/V, partes por milhão) na amostra.

2.6.1. O limite de quantificação é estabelecido por meio da análise de soluções contendo concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitáveis. Pode ser expresso pela equação, em que: DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação. Este desvio padrão pode ainda ser obtido a partir da curva de calibração proveniente da análise de um apropriado número de amostras do branco; IC é a inclinação da curva de calibração.

2.6.2. Também pode ser determinado por meio do ruído. Neste caso, determina-se o ruído da linha de base e considera-se como limite de quantificação aquela concentração que produza relação sinal-ruído superior a 10:1.

2.7. Exatidão

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Várias metodologias para a determinação da exatidão estão disponíveis:

2.7.1. Fármaco

2.7.1.1. aplicando-se a metodologia analítica proposta na análise de uma substância de pureza conhecida (padrão de referência);

2.7.1.2. comparação dos resultados obtidos com aqueles resultantes de uma segunda metodologia bem caracterizada, cuja exatidão tenha sido estabelecida;

2.7.2. Forma Farmacêutica

2.7.2.1. na análise de uma amostra, na qual quantidade conhecida de fármaco foi adicionada a uma mistura dos componentes do medicamento (placebo contaminado);

2.7.2.2. nos casos em que amostras de todos os componentes do medicamento estão indisponíveis, aceita-se a análise pelo método de adição de padrão, no qual adiciona-se quantidades conhecidas do analito (padrão de referência) ao medicamento.

2.7.3. Impurezas

2.7.3.1. análise pelo método de adição de padrão, no qual adiciona-se quantidades conhecidas de impurezas e/ou produtos de degradação ao medicamento ou ao fármaco;

2.7.3.2. no caso da indisponibilidade de amostras de certas impurezas e/ou produtos de degradação, aceita-se a comparação dos resultados obtidos com um segundo método bem caracterizado (metodologia farmacopéica ou outro procedimento analítico validado). A exatidão é calculada como porcentagem de recuperação da quantidade conhecida do analito adicionado à amostra, ou como a diferença porcentual entre as médias e o valor verdadeiro aceito, acrescida dos intervalos de confiança. A exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da especificidade do mesmo, sendo verificada a partir de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente:

2.8. Robustez

A robustez de um método analítico é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Indica sua confiança durante o uso normal. Durante o desenvolvimento da metodologia, deve-se considerar a avaliação da robustez. Constatando-se a susceptibilidade do método à variações nas condições analíticas, estas deverão ser controladas e precauções devem ser incluídas no procedimento.

A Tabela 4 relaciona os principais parâmetros que podem resultar em variação na resposta do método.

Tabela 4. Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico.

Preparo das Amostras X Estabilidade das soluções analíticas X Tempo de extração
Espectrofotometria X Variação do pH da solução X Temperatura
Cromatografia Líquida X Diferentes fabricantes de solventes
Cromatografia Líquida X Variação do pH da fase móvel
Cromatografia Líquida X Variação na composição da fase móvel
Cromatografia Líquida X Diferentes lotes ou fabricantes de colunas
Cromatografia Líquida X Temperatura
Cromatografia Líquida X Fluxo da fase móvel
Cromatografia Gasosa X Diferentes lotes ou fabricantes de colunas
Cromatografia Gasosa X Temperatura
Cromatografia Gasosa X Velocidade do gás de arraste

Tabela 4. Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico.

Preparo das Amostras	· Estabilidade das soluções analíticas
	· Tempo de extração
Espectrofotometria	· Variação do pH da solução
	· Temperatura
	· Diferentes fabricantes de solventes
Cromatografia Líquida	· Variação do pH da fase móvel
	· Variação na composição da fase móvel
	· Diferentes lotes ou fabricantes de colunas
	· Temperatura
	· Fluxo da fase móvel
Cromatografia Gasosa	· Diferentes lotes ou fabricantes de colunas
	· Temperatura
	· Velocidade do gás de arraste

MÉTODOS BIOANALÍTICOS

Definições

Amostra - termo geral que abrange: controles, brancos, amostras processadas e desconhecidas.

Amostra branco - amostra de uma matriz biológica na qual nenhum analito foi adicionado, utilizada para avaliar a especificidade do método bioanalítico.

Amostra de Controle de Qualidade (CQ) - amostra de matriz biológica adicionada do analito, usada para monitorar o desempenho de um método bioanalítico e para avaliar a integridade e validade dos resultados das amostras desconhecidas analisadas numa corrida individual.

Amostra processada - extrato final (anterior à análise instrumental) de uma amostra que foi submetida a várias manipulações (ex.: diluição, extração, concentração).

Amostra desconhecida - amostra biológica que é objeto de análise.

Analito - composto químico específico a ser mensurado, podendo ser o fármaco não-transformado, biomolécula ou seu derivado, metabólito ou produto de degradação em uma matriz biológica.

Corrida analítica (ou lote) - conjunto completo de amostras em estudo, com um número apropriado de padrões e CQs para sua validação e que tem sua análise completa nas mesmas condições.

Especificidade - habilidade do método bioanalítico de medir e diferenciar o analito de componentes que possam estar presentes na amostra, tais como metabólitos, impurezas, compostos de degradação ou componentes da matriz.

Estabilidade - parâmetro que visa determinar se um analito mantém-se quimicamente inalterado numa dada matriz sob condições específicas, em determinados intervalos de tempo.

Exatidão - representa o grau de concordância entre os resultados individuais encontrados e um valor aceito como referência.

Faixa de quantificação - corresponde a uma faixa de concentração, incluindo o LSQ e o LIQ, que pode ser confiável e reprodutivelmente quantificada com exatidão e precisão, por meio da relação concentração-resposta.

Limite de Detecção (LD) - menor concentração de um analito que o procedimento bioanalítico consegue diferenciar confiavelmente do ruído de fundo.

Limite Inferior de Quantificação (LIQ) - menor quantidade de um analito numa amostra que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão aceitáveis.

Limite Superior de Quantificação (LSQ) - maior quantidade de um analito numa amostra que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão.

X Diferentes fabricantes de solventes

Cromatografia Líquida X Variação do pH da fase móvel

X Variação na composição da fase móvel

X Diferentes lotes ou fabricantes de colunas

X Temperatura

X Fluxo da fase móvel

Cromatografia Gasosa X Diferentes lotes ou fabricantes de colunas

X Temperatura

X Velocidade do gás de arraste

Linearidade - corresponde à capacidade do método de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em exame (analito).

Matriz biológica - material distinto de origem biológica, que pode ser amostrado e processado de modo reprodutível.

Método - descrição compreensível de todos os procedimentos usados em análises de amostras.

Padrão de calibração - matriz biológica a qual foi adicionada uma quantidade conhecida de analito. Os padrões de calibração são usados para construir a curva de calibração, com a qual são determinadas as concentrações do analito nos CQs e nas amostras desconhecidas em estudo.

Padrão Interno (PI) - composto, geralmente com características estruturais similares ao analito, adicionado aos padrões de calibração e amostras em concentrações conhecidas e constantes, para facilitar a determinação do analito.

Precisão - representa o grau de repetibilidade entre os resultados de análises individuais, quando o procedimento é aplicado diversas vezes numa mesma amostra homogênea, em idênticas condições de ensaio.

Recuperação - eficiência de extração de um método analítico, expressa como a porcentagem da quantidade conhecida de um analito, obtida da comparação dos resultados analíticos de amostras branco acrescidas de padrão e submetidas ao processo de extração, com os resultados analíticos de soluções padrão não extraídas.

Reprodutibilidade - precisão entre dois laboratórios. Também representa a precisão do método sob as mesmas condições operacionais, num curto período de tempo.

Validação parcial - modificação no método bioanalítico validado que não requer a necessidade de uma revalidação total.

Validação total - estabelecimento de todos os parâmetros de validação de um método bioanalítico, aplicáveis à análise das amostras.

2. Considerações gerais

2.1. As informações contidas neste guia aplicam-se a métodos bioanalíticos, tais como cromatografia gasosa (CG), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e estas combinadas com espectrometria de massa (MS) tais como LC-MS, LC-MS-MS, CG-MS, CG-MS-MS, utilizados na determinação quantitativa de fármacos e/ou metabólitos em matrizes biológicas, tais como sangue, soro, plasma ou urina. Também se aplica a outras técnicas analíticas, tais como métodos microbiológicos e imunológicos, ou para outras matrizes biológicas, embora, nestes casos, pode-se observar um alto grau de variabilidade.

2.2. A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar precisão, exatidão, linearidade, limite de detecção e limite de quantificação, especificidade, reprodutibilidade, estabilidade e recuperação adequadas à análise. Desse modo, é importante ressaltar que todos os equipamentos e materiais devem apresentar-se devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados.

2.3. Deve-se utilizar substâncias químicas de referência e /ou padrões biológicos oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou por outros códigos autorizados pela legislação vigente. Serão admitidos estudos utilizando padrões secundários desde que seja comprovada sua certificação, na ausência de substâncias químicas de referência e/ou padrões biológicos farmacopéicos.

2.4. Para os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deve-se utilizar padrão interno, sempre que métodos cromatográficos forem utilizados. Deve-se justificar a impossibilidade de sua utilização.

2.5. Deve ser realizada validação total antes da implementação de um método bioanalítico para a quantificação de um fármaco e/ou metabólitos.

2.6. Devem ser realizadas validações parciais quando ocorrerem modificações no método bioanalítico já validado. Os ensaios de validação parcial podem ser desde uma pequena determinação, como a determinação da exatidão e precisão intra-ensaio, até próximo de uma validação total. As mudanças típicas que podem requerer uma validação parcial incluem, entre outras:

2.6.1. transferências de métodos entre laboratórios e analistas;

2.6.2. mudanças na metodologia analítica, por exemplo, substituição do sistema de detecção;

2.6.3. mudança de anticoagulante na coleta das amostras;

2.6.4. mudança de matriz, por exemplo, de plasma para urina;

2.6.5. mudança no procedimento de preparação da amostra;

2.6.6. mudanças relevantes na faixa de concentração;

2.6.7. mudanças de instrumentos e/ou "softwares";

2.6.8. demonstração de seletividade do analito na presença de medicações concomitantes;

2.6.9. demonstração de seletividade do analito na presença de metabólitos específicos.

2.7. A avaliação da robustez deve ser considerada durante a fase de desenvolvimento do método. Constatando-se suscetibilidade a variações nas condições analíticas, estas deverão ser adequadamente controladas ou precauções deverão ser incluídas no procedimento.

Exemplos de variações:

2.7.1. estabilidade das soluções analíticas.

2.7.2. tempo de extração.

Variações típicas em cromatografia líquida:

2.7.3. influência da variação de pH da fase móvel.

2.7.4. influência da variação da composição da fase móvel.

- 2.7.5. diferentes colunas (diferentes lotes e/ou fabricantes).
 - 2.7.6. temperatura.
 - 2.7.7. velocidade de fluxo.
- Variações típicas em cromatografia gasosa:
- 2.7.8. diferentes colunas (diferentes lotes e/ou fabricantes);
 - 2.7.9. temperatura;
 - 2.7.10. velocidade de fluxo.

3. Validação pré - estudo

3.1. Especificidade

- 3.1.1. Deve-se analisar amostras da matriz biológica (sangue, plasma, soro, urina, ou outra) obtidas de seis indivíduos, sendo quatro amostras normais, uma lipêmica e uma hemolisada, sob condições controladas referentes ao tempo, alimentação e outros fatores importantes para o estudo. Cada amostra branca deve ser testada utilizando o procedimento e as condições cromatográficas propostas. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos com solução aquosa do analito, em concentração próxima ao LIQ.
- 3.1.2. Qualquer amostra branca que apresentar interferência significativa no tempo de retenção do fármaco, metabólito ou padrão interno, deve ser rejeitada. Caso uma ou mais das amostras analisadas apresentarem tal interferência, novas amostras de outros seis indivíduos devem ser testadas. Caso uma ou mais das amostras deste grupo apresentarem interferência significativa no tempo de retenção do fármaco, o método deve ser alterado visando eliminá-la.
- 3.1.3. Os interferentes podem ser componentes da matriz biológica, metabólitos, produtos de decomposição e medicamentos utilizados concomitantemente ao estudo. A interferência da nicotina, cafeína, produtos de venda isenta de prescrição e metabólitos deve ser considerada sempre que necessário.
- 3.1.4. Caso o método seja destinado à quantificação de mais de um fármaco, cada um deve ser injetado separadamente para determinar os tempos de retenção individuais e assegurar que impurezas de um fármaco não interfiram na análise do outro.
- 3.1.5. A resposta de picos interferentes no tempo de retenção do fármaco deve ser inferior a 20% da resposta do LIQ. As respostas de picos interferentes no tempo de retenção do fármaco e do padrão interno devem ser inferiores, respectivamente, a 20% e 5% da resposta na concentração utilizada.

3.2. Curva de calibração/linearidade

- 3.2.1. A curva de calibração representa a relação entre a resposta do instrumento e a concentração conhecida do analito. Deve-se gerar uma curva de calibração para cada fármaco e corrida analítica, a qual será usada para calcular a concentração do fármaco nas amostras, utilizando-se a mesma matriz biológica proposta para o estudo. A curva de calibração deve incluir a análise da amostra branca (matriz biológica isenta de padrão do fármaco e do padrão interno), da amostra zero (matriz biológica mais o padrão interno) e de, no mínimo, 6 (seis) amostras contendo padrão do fármaco e padrão interno, contemplando o limite de variação esperado, do LIQ até 120% da concentração mais alta que se pretende analisar.
- 3.2.2. Para a determinação da curva de calibração, deve-se analisar amostras extraídas da matriz apropriada, no mínimo 6 (seis) concentrações diferentes. Procedimentos alternativos devem ser justificados, como na obtenção de uma correlação não-linear, em que um maior número de concentrações de padrões serão necessários.
- 3.2.3. Os resultados devem ser analisados por métodos estatísticos apropriados como, por exemplo, o cálculo de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. Deve-se apresentar as curvas obtidas (experimental e a resultante do tratamento matemático), o coeficiente de correlação linear, o coeficiente angular e o intercepto da reta.
- 3.2.4. Critérios de aceitação da curva de calibração:
 - 3.2.4.1. desvio menor ou igual a 20% (vinte por cento) em relação a concentração nominal para o LIQ;
 - 3.2.4.2. desvio menor ou igual a 15 % (quinze por cento) em relação à concentração nominal para as outras concentrações da curva de calibração;
 - 3.2.4.3. no mínimo quatro de seis concentrações da curva de calibração devem cumprir com os critérios anteriores, incluindo o LIQ e a maior concentração da curva de calibração;
 - 3.2.4.4. o coeficiente de correlação linear deve ser igual ou superior a 0,98.

3.3. Precisão

3.3.1. A repetibilidade do método é verificada utilizando-se, no mínimo, 3 (três) concentrações (baixa, média e alta), contemplando a faixa de variação do procedimento, realizando-se, no mínimo, 5 (cinco) determinações por concentração.

3.3.2. A precisão deve ser determinada em uma mesma corrida (precisão intra-corrída) e em corridas diferentes (precisão inter-corrídas).

3.3.3. Pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), não se admitindo valores superiores a 15%, exceto para o LIQ, para o qual se admite valores menores ou iguais a 20%, segundo a fórmula:

onde, D P é o desvio padrão e C M D, a concentração média determinada.

3.4. Exatidão

3.4.1. A exatidão do método deve ser determinada utilizando-se, no mínimo, 3 (três) concentrações (baixa, média e alta), contemplando a faixa de variação do procedimento, realizando-se, no mínimo, 5 (cinco) determinações por concentração.

3.4.2. A exatidão deve ser determinada em uma mesma corrida analítica (exatidão intra-corrída) e em corridas diferentes (exatidão inter-corrídas).

3.4.3. O desvio não deve exceder 15%, exceto para o limite de quantificação, para o qual se admite desvios menores ou iguais a 20%.

3.4.4. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente:

3.5. Limite inferior de quantificação (LIQ)

3.5.1. Estabelecido por meio da análise de matriz biológica contendo concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível quantificável com precisão e exatidão aceitáveis.

3.5.2. Pode-se, também, utilizar a razão de 5:1 entre o sinal e o ruído da linha de base, devendo-se especificar o método utilizado para determinação do LIQ.

3.5.3. O LIQ deve ser, no mínimo, cinco vezes superior a qualquer interferência da amostra branco no tempo de retenção do fármaco.

3.5.4. O pico de resposta do fármaco no LIQ deve ser identificável e reprodutível com precisão de 20% (vinte por cento) e exatidão de 80 - 120 % (oitenta a cento e vinte por cento), através da análise de, no mínimo, 5 (cinco) amostras de padrões.

3.6. Limite de detecção (LD)

Estabelecido por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do fármaco, até o menor nível detectável. Recomenda-se que o LD seja de 2 a 3 vezes superior ao ruído da linha de base.

3.7. Recuperação

A recuperação mede a eficiência do procedimento de extração de um método analítico dentro de um limite de variação.

Porcentagens de recuperação do analito e do padrão interno próximos a 100% são desejáveis, porém, admite-se valores menores, desde que a recuperação seja precisa e exata.

3.7.1. Este teste deve ser realizado comparando-se os resultados analíticos de amostras extraídas a partir de três concentrações (baixa, média e alta), contemplando a faixa de linearidade do método, com os resultados obtidos com soluções padrão não extraídas, que representam 100% de recuperação.

3.7.2. O cálculo da recuperação deve ser feito em função da relação de área do padrão extraído e não extraído, tanto para o analito quanto para o padrão interno separadamente.

3.8. Controle de qualidade (CQ)

3.8.1. CQ do limite inferior de quantificação (CQ-LIQ): mesma concentração de LIQ.

3.8.2. CQ de baixa concentração (CQB): menor ou igual 3 x LIQ.

3.8.3. CQ de média concentração (CQM): aproximadamente a média entre CQB e CQA

3.8.4. CQ de alta concentração (CQA): 75 a 90% da maior concentração da curva de calibração.

3.9. Estudo de estabilidade do fármaco em líquidos biológicos:

3.9.1. Considerações específicas relevantes Para a realização do estudo de estabilidade devem ser observados os parâmetros de exatidão, precisão, linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, especificidade, limite de variação e robustez, previamente validados. A

estabilidade do fármaco em líquidos biológicos depende de suas propriedades químicas, da matriz biológica e do material de acondicionamento utilizado. A estabilidade determinada para um tipo de matriz e de material de acondicionamento específico não pode ser extrapolada para outros. As condições de realização dos ensaios de estabilidade devem reproduzir as reais condições de manuseio e análise das amostras. Deve ser avaliada a estabilidade do analito durante a coleta e manuseio da amostra, após armazenagem de longa duração (congelamento) e curta duração (à temperatura ambiente), após ciclos de congelamento e descongelamento e nas condições de análise. Deve-se incluir também avaliação da estabilidade do analito nas soluções padrão, preparadas com solvente apropriado em concentrações conhecidas. As determinações de estabilidade devem utilizar um conjunto de amostras, preparadas a partir de uma solução estoque recente do fármaco em análise, adicionado à matriz biológica isenta de interferência.

3.9.2. Estabilidade após ciclos de congelamento e descongelamento

Deve-se testar a estabilidade do fármaco após três ciclos de congelamento e descongelamento, utilizando-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico, nas seguintes condições: as amostras devem ser congeladas à temperatura indicada para o armazenamento e mantidas por 24 horas, sendo então submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente. Quando completamente descongeladas, as amostras devem ser novamente congeladas à temperatura indicada para o armazenamento, por 12 a 24 horas e, assim sucessivamente, até contemplar os três ciclos, quantificando-se o fármaco nas amostras após o terceiro ciclo. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos da análise das amostras recém-preparadas.

3.9.3. Estabilidade de curta duração Para verificação dessa estabilidade utilizam-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico. Cada uma delas deverá permanecer à temperatura ambiente de 4 (quatro) a 24 (vinte e quatro) horas (baseado no tempo em que as amostras do estudo serão mantidas à temperatura ambiente) e analisadas. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos da análise das amostras recém-preparadas.

3.9.4. Estabilidade de longa duração

3.9.4.1. O tempo de armazenamento para o estudo de estabilidade de longa duração deve exceder o intervalo de tempo compreendido entre a coleta da primeira amostra e a análise da última, de acordo com o cronograma apresentado no protocolo de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

3.9.4.2. A temperatura utilizada no ensaio deve reproduzir a recomendada para armazenamento das amostras, normalmente igual a -20 °C.

3.9.4.3. Para verificação dessa estabilidade utilizam-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico. As concentrações de todas as amostras de estabilidade devem ser comparadas com a média dos valores anteriormente calculados para as amostras do primeiro dia do teste.

3.9.5. Estabilidade pós-processamento Em caso de utilização de equipamentos que empregam sistemas automáticos de

amostragem/injeção, deve-se realizar estudo de estabilidade do fármaco, na amostra processada para análise, incluindo o adrião interno, na temperatura sob a qual o teste será realizado e por período de tempo superior à duração da corrida analítica. Utiliza-se, no mínimo, três amostras das concentrações baixa e alta determinadas na validação do método analítico. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos da análise das amostras recém-preparadas.

3.9.6. Estabilidade das soluções-padrão

3.9.6.1. Deve ser avaliada a estabilidade das soluções-padrão do fármaco e do padrão interno, mantidas à temperatura ambiente por, no mínimo, 6 (seis) horas após preparação.

3.9.6.2. Em caso de tais soluções serem armazenadas sob refrigeração ou congelamento, a estabilidade também deve ser avaliada, contemplando a temperatura e o período de armazenamento das mesmas.

3.9.6.3. Os resultados desse teste devem ser comparados com aqueles obtidos utilizando-se soluções recentemente preparadas do fármaco e do padrão interno.

3.9.7. Análise dos resultados As amostras serão consideradas estáveis quando não se observar desvio superior a 15% do valor obtido das amostras recém-preparadas, com exceção do LIQ, para o qual se aceita desvio de até 20%.

Qualquer que seja o método estatístico utilizado para avaliar os resultados dos estudos de estabilidade, este deverá estar descrito claramente no procedimento operacional padrão (POP).

4. Critérios de aplicação do método bioanalítico validado

4.1. A análise de todas as amostras de um analito em matriz biológica deve ser concluída dentro do período de tempo para o qual a estabilidade tenha sido determinada.

4.2. Uma corrida analítica deve conter: amostras de CQ, padrões de calibração e amostras desconhecidas de um ou mais voluntários do estudo. É preferível que todas as amostras de um mesmo voluntário sejam analisadas numa única corrida.

4.3. Não é permitido estimar a concentração das amostras através de extrapolação da curva de calibração abaixo do LIQ ou acima do maior padrão. Em vez disso, a curva deve ser redefinida ou as amostras de concentrações superiores devem ser diluídas e reanalisadas.

4.4. No uso rotineiro do método analítico validado, sua precisão e exatidão devem ser monitoradas regularmente para assegurar a continuidade do desempenho satisfatório. Para atingir este objetivo, amostras de CQ devem ser analisadas juntamente com as demais amostras, em cada corrida analítica.

4.5. As amostras de CQ devem ser incorporadas em intervalos adequados, dependendo do número total de amostras da corrida, sempre em igual número de replicatas de cada concentração (CQB, CQM e CQA).

4.6. O número de amostras de CQ (em múltiplos de três) a ser incorporado em cada corrida analítica não deve ser inferior a 5% (cinco por cento) do número de amostras desconhecidas. Para corridas analíticas constituídas de até 120 amostras, pelo menos 6 (seis) CQs (uma duplicata de cada concentração) devem estar presentes.

4.7. Os resultados das amostras de CQ servirão de base para aceitação ou rejeição da corrida analítica. No mínimo, 67% (quatro de seis) das amostras de CQ devem estar dentro de mais ou menos 15% dos seus respectivos valores nominais, exceto para o LIQ, para o qual se admite desvios menores ou iguais a 20%; 33% (duas de seis) amostras de CQ podem estar fora destes limites, mas não para a mesma concentração.

4. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	27/09/2016	Emissão inicial
2ª	15/12/2016	Inclusão da IN 14/2016

