



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 30, de 23 de julho de 2008.

D.O.U de 24/07/08

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, c/c o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº. 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada em 21 de agosto de 2006 em reunião realizada em 22 de julho de 2008.

adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre o registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), em anexo.

Art. 2º Informar que a proposta de Resolução estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no sítio <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm> e que as sugestões deverão ser encaminhadas, por escrito, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria Técnica e Parlamentar SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200 - Brasília (DF) - CEP 71205-050; ou para o Fax: (61) 3462-5354; ou para o e-mail: cp30.2008@anvisa.gov.br.

Art. 3º Durante e após o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá articular-se com os órgãos e entidades envolvidas e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria para que indiquem representantes nas discussões, visando à consolidação de texto final.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº

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;

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;

considerando a Lei n.º. 6.437, de 20 de agosto de 1977, que dispõe sobre as infrações à legislação sanitária federal e estabelece as respectivas penalidades;

considerando que a saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício, conforme previsto pelo art. 2º da Lei Orgânica da Saúde (LOS), Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990;

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 n.º 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 n.º 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 n.º 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 a Resolução RDC n.º 249, de 13 de setembro de 2005, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos.

considerando o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos criado através da Resolução RDC n.º 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,

adotou a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

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

Art. 2º Nenhum insumo farmacêutico ativo, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou comercializado no país antes de registrado no âmbito da Anvisa.

§ 1º O registro a que se refere este artigo terá validade por 5 (cinco) anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, mantido o número do registro inicial.

§ 2º 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.

§ 3º Será declarada a caducidade do registro do produto cuja revalidação não tenha sido solicitada no prazo referido no § 2º deste artigo.

§ 4º O registro dos insumos de que trata esta resolução será negado sempre que não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos para tal fim previstos em Lei, regulamento ou instrução da Anvisa.

§ 5º A Anvisa poderá dispensar de registro os insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.

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

I - Fármacos destinados à produção de medicamentos que atendam às demandas prioritárias do Sistema Único de Saúde (SUS), nas suas diferentes esferas de gestão;

II - Fármacos para a produção de medicamentos utilizados no Programa DST/AIDS;

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

IV - Fármacos para a produção de medicamentos de alto custo demandados pelo Ministério da Saúde;

V - Fármacos utilizados na produção pública de medicamentos para doenças negligenciadas;

VI - Fármacos de elevada utilização no país;

VII - Capacidade analítica instalada no país que permita o registro sanitário do fármaco;

VIII - Disponibilidade analítica descrita em farmacopéia brasileira ou em outros compêndios oficiais reconhecidos;

IX - Fármacos utilizados para a produção de medicamentos genéricos;

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

XI - Fármacos produzidos no país.

Parágrafo único. A publicação do cronograma de que trata este artigo será feita em ato próprio que estabelecerá prazo para adequação.

Art. 4º 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. 5º 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 mínimos para registro de insumos farmacêuticos ativos com a finalidade de garantir qualidade necessária 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, importar ou exportar insumos farmacêuticos ativos e se refere a todos os insumos farmacêuticos ativos, nacionais ou importados.

2.1. Esta Resolução não se aplica a produtos biológicos, soros e vacinas.

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 – Conjunto das operações que se fazem necessárias para a obtenção dos produtos abrangidos por este Regulamento.

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

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 Insumo Farmacêutico – Denominação genérica e abrangente para IFA ou substância aditiva ou complementar, de qualquer natureza, destinados ao emprego em medicamento.

3.8 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. O tamanho do lote pode ser definido também como uma quantidade pré-fixada ou como a quantidade produzida em um intervalo de tempo fixo.

3.9 Matéria-Prima para Produtos Intermediários e para Insumos Farmacêuticos Ativos - Termo usado para denotar material de partida, reagente ou solvente para uso na produção de intermediários e de insumos farmacêuticos ativos.

3.10 Material - Termo usado genericamente para denotar matéria-prima (ex: reagentes, solventes), materiais auxiliares (ex: filtros, catalisadores, vidrarias), produto intermediário, insumo farmacêutico, material de embalagem e material impresso.

3.11 Material de embalagem - Invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger e manter os produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

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

3.13 Número de lote - Qualquer combinação de números e/ou letras que identifica um determinado lote, através da qual pode-se rastrear o histórico completo da fabricação.

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 fundamentado nos estudos de estabilidade específicos, mantidas as condições de armazenamento e transporte pré-estabelecidas.

3.18 Procedimento Operacional Padrão (POP) - Procedimentos escritos e aprovados, que estabelecem instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção de insumo farmacêutico e outras atividades de natureza geral.

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

3.20 Produção – Conjunto de operações envolvidas no preparo de produto intermediário ou insumo farmacêutico, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção de produto terminado.

3.21 Produto intermediário – Substância produzida durante as etapas de processamento de um insumo farmacêutico, que sofre mudança molecular, ou apenas purificação, antes de transformar-se em um insumo farmacêutico ativo.

3.22 Produto terminado - Produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.

3.23 Quirais - São moléculas de composição química idêntica, mas cujas imagens especulares não são superponíveis com elas próprias.

3.24 Recuperação - Adição do total ou de frações de lotes anteriores, de qualidade comprovada, a um outro lote, em um estágio definido da fabricação.

3.25 Rendimento esperado - Quantidade do material ou a porcentagem do rendimento teórico estabelecida em alguma fase da produção, baseada na escala piloto, ou nos dados de produção.

3.26 Rendimento teórico - Quantidade que seria produzida em uma fase da produção baseada na quantidade do material a ser usado, na ausência de qualquer perda ou erro na produção real.

3.27 Reprocessamento - Repetição de uma ou mais operações unitárias que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido, em um lote não conforme de produto intermediário ou insumo farmacêutico. As continuações de etapas após o controle de processo são consideradas parte do processo normal e não reprocessamento.

3.28 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.

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

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

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

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

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

4.4. 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 realizada no prazo máximo de dois anos.

4.5. Para IFAs importados, apresentar Certificado de comercialização do IFA e Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Insumos Farmacêuticos atualizado, emitido pela Anvisa ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa mais Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Insumos Farmacêuticos válido da autoridade sanitária do país de origem para fabricante internacional.

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

4.7. Comprovação de Cadastro do IFAs na ANVISA, quando exigido.

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

4.9 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.

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, ou na sua falta, CAS
- b) Nome químico
- c) Sinonímia com referência completa
- d) Fórmula molecular e estrutural
- e) Peso molecular
- f) Forma física do sal
- g) Ponto de fusão
- h) Solubilidade
- i) Perda por secagem
- j) Características físicas (cristalina, amorfa, tamanho de partícula, solvatação, etc.)
- k) pKa e pH
- l) Cuidados de conservação
- m) Propriedades organolépticas (cor, odor, textura etc).

5.2. Processo de fabricação do IFA:

- a) Fabricante(s): nome, endereço, responsabilidade de cada fabricante (incluindo contratantes), local e endereço da produção e do controle de qualidade.
- b) Descrição do processo e do controle em processo
- c) Fluxograma e narrativa;
- d) Indicação das quantidades de matérias primas, solventes, catalisadores, etc;
- e) Identificação das etapas críticas, controle em processo, equipamentos e condições de operação (por ex. temperatura, pressão, pH, tempo);
- f) Detalhes da purificação final e solventes usados;
- g) Indicar a escala de produção e rendimento;
- h) Descrever e justificar quaisquer processos de síntese alternativos;
- i) Descrever e justificar etapas de reprocessamento, mostrando que as especificações finais são cumpridas;

5.2.1. Rota de síntese do insumo farmacêutico ativo:

- a) Descrição da síntese do insumo farmacêutico ativo, mostrando estrutura e denominação dos produtos intermediários, etapas de produção e/ou extração do insumo.
- b) Listar solventes e catalisadores e respectivas concentrações.
- c) Controle dos materiais
- d) Listagem de todos os materiais usados na síntese, identificando onde cada material é usado no processo;
- e) Informações sobre a qualidade e o controle de todos os materiais;
- f) Demonstrar a conformidade com os padrões adequados;
- g) Para materiais de origem biológica fornecer o processo de obtenção detalhado e o controle de qualidade (segurança TSE e viral);
- h) Reagentes semi-sintéticos de origem animal (enzimas, aminoácidos) deverão ser completamente caracterizados e fornecer dados de segurança viral;
- i) Materiais derivados de plantas deverão ser completamente caracterizados e apresentar o perfil de contaminação;
- j) As especificações dos solventes e dos auxiliares do processo devem ser submetidos;

- k) Coeficiente de partilha;
- l) Rotação óptica específica;
- m) Possíveis isômeros (estruturais, geométricos, ópticos etc.);
- n) Polimorfismo, discriminando as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao insumo farmacêutico ativo;
- o) Análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), apresentadas pelo produtor ou a critério da ANVISA (ex: Espectro de infravermelho da molécula; espectro de massa; espectro de ultra-violeta, etc).

5.2.2 Controle das etapas críticas e dos produtos intermediários:

- a) Testes e critérios de aceitação efetuados nos passos críticos do processo;
- b) Informação da qualidade e do controle dos produtos intermediários isolados durante o processo;
- c) Desenvolvimento do processo de fabrico;
- d) Descrição e discussão das alterações significativas ocorridas durante o processo de desenvolvimento.

5.2.3 Caracterização:

- 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;
- e) Impurezas acima do limite de detecção devem ser identificadas;
- f) Para IFAs a ser utilizado na produção de medicamento genérico, apresentar comparação entre os perfis de impurezas do genérico e do medicamento de referência;
- g) Descrição da metodologia analítica utilizada para determinação das impurezas;

5.3. Controle de qualidade do IFA:

5.3.1 Especificações (substâncias descritas em monografias farmacopeicas devem atender as especificações farmacopeicas)

- a) Aspecto
- b) Identificação
- c) Doseamento
- d) Impurezas (orgânicas, inorgânicas e solventes residuais)
- e) Propriedades físico-químicas (pH, ponto de fusão, etc);
- f) Tamanho de partícula;
- g) Polimorfismo, incluindo metodologia analítica adotada e resultados dos testes para determinação dos prováveis polimórficos do insumo;
- h) Nos insumos que apresentam quiralidade, dados sobre os teores dos estereoisômeros.
- i) Umidade;
- j) Limites microbiológicos: esterilidade, endotoxinas (se aplicável);

5.3.2 Cópia de laudo de controle de qualidade, 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 farmacopeica, a empresa deverá apresentar a co-validação do método.

5.4 Material de Embalagem: descrição do recipiente com discussão sobre a compatibilidade da embalagem com o IFA a ser acondicionado;

5.5 Relatório de Estabilidade:

O estudo de estabilidade deve ser conduzida seguindo a regulamentação técnica específica vigente no Brasil.

5.5.1 Relatório de estudo de fotoestabilidade.