

NOTA TÉCNICA Nº 34/2024/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.822776/2024-18

Estabelecer o documento necessário para a comprovação de Boas Práticas de Fabricação de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), no ato do protocolo do registro ou pós-registro de medicamento, em atendimento à RDC 753/2022 e à RDC 73/2016.

1. Relatório

Este documento apresenta o entendimento da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), da Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (Coifa) e da Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Insumos Farmacêuticos (Coins) quanto ao documento necessário para a comprovação de Boas Práticas de Fabricação de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), no ato do protocolo do registro ou pós-registro de medicamento, em atendimento à RDC 753/2022 e à RDC 73/2016.

Considerando os frequentes questionamentos referentes à necessidade de solicitação de Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de IFA para os locais de fabricação do IFA, o objetivo deste documento é proporcionar clareza em relação aos requisitos regulatórios, garantindo que todos os envolvidos compreendam as diretrizes e expectativas das áreas técnicas envolvidas.

2. Análise

No contexto de registro e pós-registro de medicamento sintético e semissintético, para fins de

aplicabilidade da RDC 753/2022, RDC 73/2016 e RDC 359/2020, consideram-se fabricantes de IFA todos os responsáveis pelas etapas de fabricação de intermediários e IFA, pelo controle de qualidade do IFA, desde a introdução do(s) material(is) de partida, incluindo as unidades responsáveis por etapas físicas (moagem, micronização, liofilização) e esterilização, quando essas etapas forem realizadas sob responsabilidade do detentor do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), bem como empresas contratadas.

A fabricação do IFA compreende todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados, conforme art. 6º, inciso XXVI da RDC 654/2022.

A produção, por sua vez, compreende todas as operações envolvidas no preparo do insumo farmacêutico ativo, desde o recebimento dos materiais, passando pelo processamento e embalagem, conforme art. 6º, inciso LVI da RDC 654/2022.

A fabricação de IFA, desde a introdução do material de partida, pode envolver a participação de mais de um local de fabricação, na síntese do IFA, processamento físico e embalagem.

É obrigatório o cumprimento das boas práticas de fabricação por todos os locais envolvidos na fabricação do IFA desde a introdução do material de partida, nos termos da RDC 654/2022.

Observa-se que a necessidade de rigor no cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de IFA torna-se ainda mais crítica, conforme o processo avança para as etapas finais de síntese, purificação e embalagem, conforme destaca a Tabela 1 do Guia ICH Q7.

Quanto à exigência de CBPF de IFA no ato do protocolo do registro ou pós-registro de medicamento, a RDC 753/2022, que dispõe sobre o registro de medicamento, em seu art. 16, estabelece os seguintes requisitos para IFA:

“Art. 16. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deve apresentar as seguintes informações referentes ao IFA:

(...)

II - declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do

IFA é conduzida de acordo com as Boas Práticas de Fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida;

III - número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA;

(...)

§ 2º A concessão de registro do medicamento é condicionada ao CBPF de IFA e CADIFA válidos.

(...)

§ 5º Para os fins do disposto no inciso II do caput deste artigo, a declaração deve ser baseada em auditoria de Boas Práticas de Fabricação conduzida nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos."

A RDC 73/2016, que dispõe de pós-registro de medicamento, também determina a apresentação do número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA, para as mudanças "1a", "1d", "1e", "1f", "1g", "1h", "1j", "1k", "1l", "10a" e "10b".

Ressalva-se que, para as mudanças "1d", "1e", "1j" e "1k", o documento só se aplica à mudança associada a novo local de fabricação; e para as mudanças "10a" e "10b" somente quando estiverem vinculadas à solicitação de Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

É importante destacar que a CADIFA, quando vinculada a um registro de medicamento, está vinculada em sua totalidade, compreendendo todos os locais descritos na CADIFA. Logo, não é possível a utilização de apenas alguns fabricantes elencados na CADIFA.

Ainda, para todos os casos, a concessão de registro e pós-registro do medicamento é condicionada ao CBPF de IFA e CADIFA válidos.

Assim, considerando os diversos fabricantes envolvidos na fabricação do IFA, desde a introdução do(s) material(is) de partida, é essencial a adoção de uma abordagem pragmática e baseada em risco para se estabelecer o documento necessário para a comprovação de Boas Práticas de Fabricação, conforme previsto na RDC 753/2022 e na RDC 73/2016.

Nesse cenário, a tabela a seguir exemplifica os locais envolvidos na fabricação do IFA e o documento necessário para a comprovação de Boas Práticas de Fabricação:

Etapas de fabricação do IFA	CBPF emitido pela Anvisa¹	<i>CBPF ou documento emitido pela autoridade sanitária do país onde está instalado o estabelecimento produtor atestando o cumprimento satisfatório de boas práticas de fabricação²</i>	Declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo as boas práticas de fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida³
Síntese completa do IFA (desde o material de partida)	X	-	X
Última etapa de transformação química do IFA⁴	X	-	X
Última etapa de isolamento e purificação do IFA⁵	X	-	X
Síntese do intermediário que também é classificado como IFA. <i>Exemplo: venlafaxina que pode ser comercializada como IFA final</i>	X	-	X

<i>ou como intermediário</i>			
Síntese de IFA obtido diretamente por fermentação	X	-	X
Síntese desde o material de partida até a etapa anterior à última transformação química do IFA⁴	-	X	X
Etapas físicas e esterilização⁶	-	X	X

¹ Para fins de registro e pós-registro, a empresa deve informar no ato do protocolo o número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA. O deferimento da petição é condicionado a CBPF válido.

² Além disso, deve ser apresentada declaração da empresa fabricante do IFA atestando que não há divergência na fabricação e controles adotados para o IFA que será fornecido para fabricação de medicamentos destinados ao mercado brasileiro.

³ A declaração deve ser emitida pelo solicitante do registro ou pós-registro do medicamento e deve ser baseada em auditoria de boas práticas de fabricação conduzida nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos.

⁴ Etapa envolvida na síntese da estrutura química do IFA a partir de fragmentos moleculares precursores. Normalmente, envolve formação ou quebra de ligação C-X ou C-C (item 11. Glossary, Guia ICH Q11). Nesse contexto, não são consideradas etapas de transformação química, por exemplo, aquelas de salificação, de neutralização, de resolução enantiomérica, de cristalização, de purificação, de mistura, de moagem e de micronização.

⁵ Incluem as etapas de salificação, de neutralização e de resolução quiral.

⁶ Também se aplica às etapas físicas e esterilização que estão sob responsabilidade do detentor do medicamento.

Portanto, recomenda-se que, durante a etapa de auditoria de Boas Práticas de Fabricação, conduzida nos termos da RDC que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos, o fabricante do medicamento avalie junto ao detentor do DIFA os locais de execução das etapas críticas da rota de síntese do IFA, para que, no momento do protocolo do pedido de registro ou pós-registro, todos os estabelecimentos envolvidos na fabricação do IFA desde a introdução do material de partida cumpram com as Boas Práticas de Fabricação nos termos da RDC 672/2022 e desta Nota Técnica.

3. Conclusão

Considerando os diversos fabricantes envolvidos na fabricação do IFA, desde a introdução do(s) material(is) de partida, é essencial a adoção de uma abordagem pragmática e baseada em risco para se estabelecer o documento necessário para a comprovação de Boas Práticas de Fabricação, conforme previsto na RDC 753/2022 e na RDC 73/2016.

Ressalta-se que os casos exemplificados nesta Nota Técnica visam dar transparência e previsibilidade quanto às expectativas da Agência para a comprovação de Boas Práticas de Fabricação do IFA no ato do protocolo do registro ou pós-registro de medicamento, em atendimento à RDC 753/2022 e à RDC 73/2016. Contudo, este entendimento não limita a aplicabilidade do art. 5º, § 2º, da RDC 672/2022, que prevê que a Anvisa pode determinar, mediante exigência, a solicitação de CBPF para intermediários de IFAs.

Ademais, enfatiza-se que todos os estabelecimentos internacionais envolvidos na fabricação de IFA utilizado em medicamentos no Brasil, independentemente da solicitação de CBPF pela Anvisa em norma de registro ou pós-registro de medicamento, podem vir a ter inspeção sanitária de rotina ou de investigação da Anvisa, como parte do Programa de Inspeção, nos termos da RDC 672/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Ronaldo Lucio Ponciano Gomes, Gerente de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos**, em 09/12/2024, às 09:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Renan Araujo Gois, Coordenador(a) de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos**, em 09/12/2024, às 09:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Jean Carlo de Miranda, Coordenador(a) de Inspeção e Fiscalização**



Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos

Farmacêuticos, em 07/01/2025, às 10:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3287565** e o código CRC **29B9EE95**.

Referência: Processo nº
25351.822776/2024-18

SEI nº 3287565