

**ADVERTÊNCIA**

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



**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 farmacopeica, 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.