

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Diandra da Silva Moraes

Insumos Farmacêuticos Ativos no Brasil: o Novo Marco Regulatório

Florianópolis

2020

Diandra da Silva Moraes

Insumos Farmacêuticos Ativos no Brasil: o Novo Marco Regulatório

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica em dezembro de 2020.
Orientador: Prof. Marcos Antonio Segatto Silva, Dr.

Florianópolis

2020

Diandra da Silva Moraes

Insumos Farmacêuticos Ativos no Brasil: o Novo Marco Regulatório

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 11 de dezembro de 2020.

Profa. Marení Rocha Farias, Dra.
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Marcos Antonio Segatto, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna, Dra.
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Giovana Carolina Bazzo, Dra.
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, minha família por todo o apoio, em especial, minha mãe, cuja determinação e força são exemplares. Meu irmão mais velho, Leandro, que plantou a sementinha do “você pode muito mais do que imagina” e me deu todos os estímulos necessários para que eu ingressasse em uma universidade pública e de qualidade.

Agradeço minha cunhada Jusséia que sempre foi uma segunda mãe. Jade e Layla, minhas sobrinhas que estão presentes em cada conquista minha. Minha irmã Daniela tornou estes anos muito mais leves e animados com toda a sua alegria, juntamente com meu cunhado Luís e meu sobrinho amado Arthur.

É preciso agradecer a todos os amigos que fiz. A turma animada e companheira da “República do Flamel” que fizeram os anos de graduação mais especiais ainda e divertidos. A família EJIFAR que muito mais que “vivência empresarial” me trouxe amigos para a vida.

Ao meu namorado, Gustavo, agradeço pelo apoio incondicional, pela parceria (até mesmo para virar noites), por estar presente e por todo o amor e carinho nos momentos mais desafiantes destes anos todos. À minha amiga Twiany, agradeço por me apoiar na realização deste trabalho, sem dúvida, meu maior apoio nesta etapa.

Por fim, mas nem um pouco menos importante, agradeço pelo privilégio de poder cursar Farmácia em uma das melhores universidades do país. Universidade que fez eu enxergar qual meu papel na sociedade e me ensinou a responsabilidade que este diploma carregará. Em especial, da UFSC, agradeço ao meu orientador, Marcos Antonio Segatto Silva.

Obrigada UFSC e até breve.

RESUMO

O Insumo Farmacêutico Ativo é parte importante na cadeia de produção dos medicamentos. Visando aumentar a qualidade do medicamento produzido no Brasil e focando na harmonização com a regulamentação internacional, a legislação que abrange IFA foi alterada. O presente trabalho tem como proposta apresentar um estudo descritivo, fundamentado em pesquisa documental, acerca do novo marco regulatório de Insumo Farmacêutico Ativo, publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2020. Objetivamente, foi feita a análise das Resoluções de Diretoria Colegiada publicadas, bem como a motivação e fundamentação para a publicação das documentações. Atualmente, a regulamentação segue o modelo antigo (que define que 30 IFAs e seus sais tenham registro) e o novo que propõe a Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo para todos os IFAs comercializados no Brasil. Verificou-se que a alteração da regulamentação define responsabilidades, qualifica os fabricantes de IFA e dá maior autonomia para o setor regulado, além de otimizar o trabalho realizado pela agência, que mantém o foco na qualidade do medicamento comercializado no país. Portanto, a atualização da regulamentação, certamente, contribuirá de forma positiva no mercado farmacêutico brasileiro.

Palavras-chave: ANVISA; Insumo Farmacêutico Ativo; Marco Regulatório.

ABSTRACT

The Active Pharmaceutical Ingredient (API) is an important part of the drug production chain. In Brazil, the regulations concerning the API have recently been updated, to increase the quality of the produced medicine, focusing on harmonization with international regulations. The present work aims to present a descriptive study, based on documentary research, about the new regulatory mark for Active Pharmaceutical Ingredients, published by the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) in 2020. Objectively, the analysis of these regulations, also known as "Resolução de Diretoria Colegiada (RDC)", was made jointly with the reasons for these updates. Currently, the rules are in transition, where the "old" model defines that 30 IFAs and their salts must be submitted to a registration process and the new one that proposes the Adequacy Letter of the Active Pharmaceutical Dossier (CADIFA) for all APIs marketed in Brazil. It was found that the change in the regulations defines responsibilities, qualifies API manufacturers, and gives greater autonomy to the regulated sector, in addition to optimizing the work carried out by the agency, which maintains the focus on the quality of the medicine sold in the country. Therefore, updating the regulations will certainly modernize and contribute positively to the Brazilian pharmaceutical market.

Keywords: Anvisa; Active Pharmaceutical Ingredients; Regulatory Mark.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Importações de farmoquímicos em dólares	14
Figura 2 - Importações de farmoquímicos.....	15
Figura 3 - Exportações de IFAs em dólares	16
Figura 4 - Exportações de IFAs.....	16
Figura 5 - Local de Fabricação de IFAs	17
Figura 6 - Triangulo do CTD.....	22
Figura 7 - IFAs contemplados na IN 15/2009 e IN 03/2013	25
Figura 8 - Tríade do novo marco regulatório	38
Figura 9 - Sugestão de fluxo para as solicitações	43
Figura 10 - Substâncias mais comercializadas em 2018	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Categorias do ICH	21
Quadro 2 – Legislação Brasileira vigente para IFA.....	26
Quadro 3 – Carta de Adequação do Insumo Farmacêutico Ativo	41
Quadro 4 – Mudanças de acordo com a RDC nº 361/2020	46
Quadro 5 – CBPF	51
Quadro 6 – Comparativo entre modelo atual e novo marco regulatório de IFA	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIQUIFI Associação Brasileira de Indústria de Insumos Farmacêuticos
AFE Autorização de Funcionamento de Empresa
AMP Arquivo Mestre da Planta
ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API *Active Pharmaceuticals Ingredients*
AR Agenda regulatória
CADIFA Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
CBPF Certificado de Boas Práticas de Fabricação
COIFA Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos
CP Consulta Pública
DCB Denominação Comum Brasileira
DIFA Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
DMF *Drug Master File*
GQMED Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos
HMP Histórico de Mudança de Produto
IFA Insumo Farmacêutico Ativo
IN Instrução Normativa
PATE Parecer de Análise Técnica da Empresa
RDC Resolução de Diretoria Colegiada
RQP Revisão da Qualidade do Produto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS	13
1.2	OBJETIVOS	18
1.2.1	Objetivo Geral	19
1.2.2	Objetivos Específicos	19
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1	CONTEXTO INTERNACIONAL	20
2.2	NO BRASIL	23
2.2.1	Legislação Brasileira	23
2.3	PROCESSO DE REGISTRO DO IFA CONFORME A RDC Nº 57/2009..	28
2.4	PROCESSO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO	31
2.5	CONSULTAS PÚBLICAS E AGENDA REGULATÓRIA	33
3	JUSTIFICATIVA	35
4	METODOLOGIA	36
5	DISCUSSÃO	37
5.1	NOVO MARCO REGULATÓRIO	37
5.1.1	Resolução de Diretoria Colegiada nº 359/2020	39
5.1.2	Resolução de Diretoria Colegiada nº 361/2020	44
5.1.3	Resolução de Diretoria Colegiada nº 362/2020	48
5.2	PRINCIPAIS DIFERENÇAS.....	53
5.3	A TRANSITORIEDADE.....	54
5.3.1	Desafios do Detentor do DIFA	55
5.3.2	Desafios da ANVISA	55
5.3.3	Desafios dos Detentores do Registro do Medicamento	56
5.3.4	O mercado como um todo	56
6	PERSPECTIVAS FUTURAS	58

7	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

Os insumos farmacêuticos ativos são de grande importância para a produção dos medicamentos. O processo de registro dos mesmos é essencial para a comercialização, sendo uma etapa limitante e crítica dentro das indústrias farmacêuticas. O presente trabalho objetiva explicar as etapas e pontos fundamentais na cadeia de produção de medicamentos, mais especificamente, o processo de regulamentação dos insumos farmacêuticos ativos.

1.1 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

Os insumos farmacêuticos ativos (IFA) são componentes que conferem a propriedade farmacológica do medicamento, ou seja, são elementos fundamentais utilizados com a finalidade de promover alívio, em tratamentos e também em diagnósticos de doenças, bem como prevenção delas. Tratam-se dos princípios ativos e devem ser usados em benefício do paciente, sendo responsáveis pelo efeito terapêutico. Registra-se que princípio ativo e farmoquímico são sinônimos de IFA (COIFA, 2020a).

O termo Insumo Farmacêutico Ativo foi adotado pela ANVISA por conta da terminologia em inglês *Active Pharmaceuticals Ingredients* (APIs). A obtenção dos compostos varia de acordo com a sua origem, seja por meio de extração animal, mineral e vegetal, podendo ser sintéticos, por processos biotecnológicos ou pela combinação destes (ABIQUIFI, 2020).

No processo de produção, muitas vezes, as indústrias recebem a matéria prima bruta e a transformam no insumo farmacêutico ativo pronto para o uso. Na formulação dos medicamentos, além dos IFAs, são utilizados adjuvantes farmacotécnicos ou insumos farmacêuticos não ativos, que são produtos químicos sem ação farmacológica (Ibidem).

Com o medicamento acabado, dependendo de sua forma farmacêutica e no que diz respeito ao custo final, os IFAs são um dos principais componentes de custo. Segundo a Associação Brasileira de Indústria de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI), o custo dos IFAs varia de 5 a 10% no valor do produto final.

Um motivo poderia ser a importação, pois apesar do Brasil ser um grande produtor de medicamentos, a grande maioria de insumos são importados e poucos são produzidos em território nacional, caracterizando a existência de uma dependência do mercado internacional (ABIQUIFI, 2020).

A Figura 1 demonstra que a importação de farmoquímicos representou um total de 21,5% do valor em dólares das importações realizadas no ano de 2019, um valor expressivo considerando os outros setores. Sequencialmente, a Figura 2, retrata a expressividade das importações de insumos farmacêuticos e também de medicamentos, ou seja, a importação de IFAs só não é mais expressiva que medicamentos e defensivos agrícolas, depois dos medicamentos (ABIFINA, 2020).

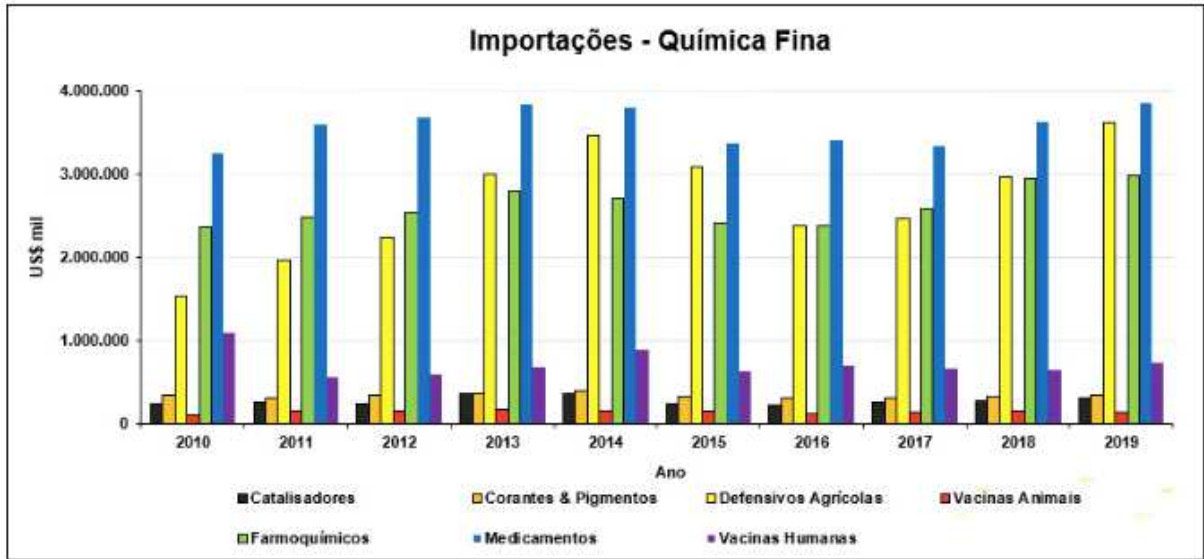
Figura 1 - Importações de farmoquímicos em dólares

Importações - Química Fina		US\$ MIL							
SETOR	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Aditivos	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Aromas & Fragrâncias	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Catalisadores	257.916	239.445	355.879	361.655	238.681	215.440	246.311	279.287	280.126
Corantes & Pigmentos	310.874	335.124	360.240	398.399	323.732	306.673	312.376	328.487	319.049
Defensivos Agrícolas	1.958.809	2.245.806	2.999.751	3.464.131	3.080.865	2.375.472	2.468.937	2.960.416	3.365.242
Vacinas Animais	145.428	150.867	169.444	147.468	152.895	111.558	132.977	144.057	125.454
Farmoquímicos *	2.483.700	2.535.200	2.791.400	2.716.300	2.410.200	2.388.600	2.594.100	2.954.900	2.296.200
Medicamentos	3.597.675	3.681.484	3.833.684	3.797.252	3.377.641	3.411.030	3.343.222	3.639.608	3.599.199
Vacinas Humanas	559.539	584.883	672.553	891.929	620.615	700.298	661.717	650.328	665.575
Total	9.313.942	9.772.809	11.182.951	11.777.133	10.204.627	9.509.070	9.759.640	10.957.082	10.650.845

NOTAS: Valores levantados diretamente pela ABIFINA. | *Dados obtidos junto à Abiquifi

Fonte: ABIFINA, 2020.

Figura 2 - Importações de farmoquímicos



Fonte: ABIFINA, 2020.

Quando se trata das exportações, o Brasil exporta em torno de 4 vezes menos que importa. É o que demonstra os dados das Figuras 3 e 4 em comparação com as Figuras 1 e 2. Portanto, é visível que o Brasil depende de outros países para obter a matéria-prima necessária para produzir e comercializar medicamentos.

Isto comprova que a revisão da regulamentação e alinhamento com os padrões internacionais foi necessária para garantia da qualidade do medicamento que chega até o consumidor final. Além disso, uma maior equidade com os padrões internacionais, poderá colocar o Brasil em destaque no mercado mundial.

Figura 3 - Exportações de IFAs em dólares

Exportações - Química Fina

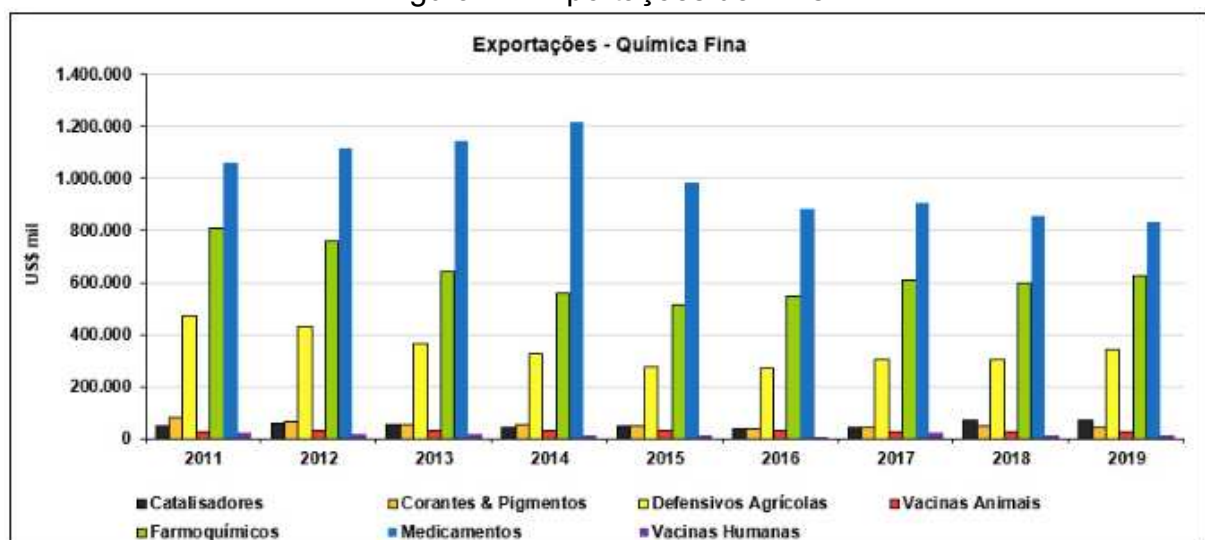
US\$ MIL

SETOR	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Aditivos	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Aromas & Fragrâncias	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Catalisadores	48.461	59.763	56.987	46.245	50.018	40.129	43.556	72.973	69.439
Corantes & Pigmentos	81.545	66.384	52.377	56.384	48.523	39.260	42.320	51.318	45.736
Defensivos Agrícolas	471.728	428.698	364.207	325.256	277.811	269.210	303.916	305.983	345.524
Vacinas Animais	26.637	32.348	32.732	29.869	30.548	33.284	27.190	25.400	26.383
Farmoquímicos	807.700	757.300	642.600	561.400	515.600	546.000	610.200	596.500	627.000
Medicamentos	1.061.566	1.114.552	1.144.264	1.216.136	985.544	885.763	906.476	853.242	831.251
Vacinas Humanas	26.238	20.539	18.909	11.849	15.458	6.895	22.608	13.559	10.760
Total	2.523.876	2.479.583	2.312.075	2.247.138	1.923.503	1.820.541	1.956.265	1.918.974	1.956.092

NOTAS: Valores levantados diretamente pela ABIFINA. | *Dados obtidos junto à Abiquifi

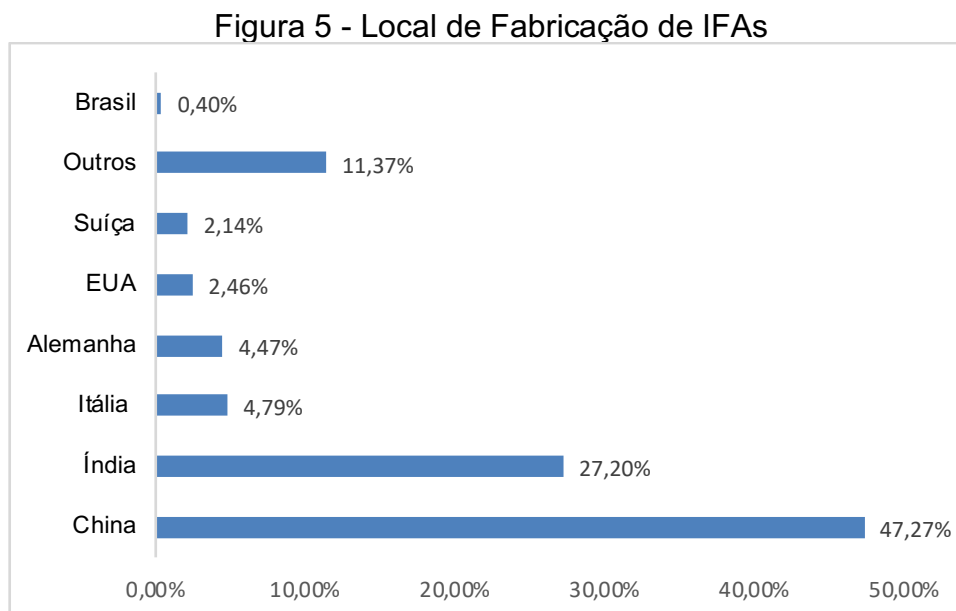
Fonte: ABIFINA, 2020.

Figura 4 - Exportações de IFAs.



Fonte: ABIFINA, 2020.

Percebe-se que a China é o maior produtor de IFAs, seguido da Índia e são destas principais nações que advêm a maioria dos insumos utilizados no Brasil, com destaque para a Índia que acaba sendo nosso maior fornecedor. O Brasil produz apenas 0,40%, conforme pode ser visto na Figura 5 (ANVISA, 2019j).



Fonte: adaptado de AIR, 2020.

No que concerne a regulação de IFAs, cabe a Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA), criada em 2014, analisar a documentação que verifica a qualidade do IFA produzido por uma empresa. Utiliza como base a Resolução de Diretoria Colegiada nº 57, de 17 de novembro de 2009, e outros documentos que atestam a qualidade (COIFA, 2020a).

A RDC nº 57/2009 determina os quesitos técnicos para registro de 30 IFAs, seus sais, ésteres, éteres e hidratos. As IN nº 15/2009 e IN nº 3/2013 trazem quais são estes IFAs. São necessários diversos documentos, determinados pela resolução, para deferimento do registro de um insumo farmacêutico ativo (ANVISA, 2009b).

A qualidade dos insumos que não são contemplados na IN nº 15/2009 e IN nº 3/2013, é comprovada durante o processo de registro dos medicamentos, ou seja, durante a concessão do registro, renovação e também no pós-registro do produto terminado, não tendo, especificamente, requisitos para o registro de IFAs.

Com a publicação de nova regulamentação para a regularização de insumos farmacêuticos ativos, a qual entrou em vigor em 3 de agosto de 2020, a COIFA deverá, também, avaliar as matérias-primas conforme a nova legislação vigente. Ou seja, será utilizado o modelo atual (ANVISA, 2020f).

Foram publicadas três RDCs, a RDC nº 359/2020, a RDC nº 361/2020 e RDC nº 362/2020 que compõem o novo marco regulatório de IFA. Além delas, serão utilizados ainda a RDC nº 57/2009, como já citado e as IN nº 15/2009 e IN nº 3/2013, conforme a transitoriedade (Ibidem).

Indústrias nacionais produtoras, empresas importadoras ou importadoras de medicamentos que contenham IFA e que estejam envolvidas na primeira etapa de comercialização, podem registrar os fármacos de interesse ou solicitar CADIFA. São analisados os DIFAs, e na sequência é avaliado se a empresa fabricante controla a fabricação de modo que se produza IFA de qualidade (COIFA, 2020b).

Alguns guias internacionais foram utilizados para complementar e fundamentar a regulamentação brasileira, como, por exemplo, os guias do *European Commission* que é um dos membros fundadores do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Além disso, agências internacionais regulamentadoras como a *Food and Drugs Administration* (FDA), a *European Medicines Agency* (EMA) e *Health Canada* também baseiam a legislação brasileira (Ibidem).

Fica claro que, antes da atualização da regulamentação, havia a necessidade de maior isonomia na regulação de insumos farmacêuticos ativos, uma vez que no modelo anterior havia distinção entre os requisitos técnicos dos IFAs no Brasil.

Visto que a grande maioria dos IFAs utilizados na produção dos medicamentos no Brasil são, em sua maioria, advindos de outros países, este trabalho tem como propósito analisar as regulamentações e alterações realizadas no que tange IFA.

1.2 OBJETIVOS

Abaixo estão descritos os objetivos gerais e específicos do trabalho.

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar os aspectos regulatórios frente à regularização de insumos farmacêuticos ativos e contribuir para a compreensão do impacto da alteração na legislação brasileira.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Analisar e avaliar as etapas e o processo atual para o registro de insumos farmacêuticos, especificamente a Resolução de Diretoria Colegiada 57/2009, que estará em vigor até 01 de março de 2021.
- Expor e analisar sobre o novo modelo de regulamentação proposto pela ANVISA, elencando as maiores diferenças, perdas e ganhos do novo processo de regularização legislação dos insumos farmacêuticos ativos.
- Avaliar a estrutura e recursos necessários, assim como os desafios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para a execução das normas publicadas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo será abordada a busca de informações acerca do tema. Foram visualizados materiais de fonte internacional, bem como nacional, entre março e novembro de 2020.

2.1 CONTEXTO INTERNACIONAL

Para comercialização de medicamentos na Europa cabe a *European Commission* (EC) a autorização e esta autorização segue regras especiais de acordo com a classe terapêutica (EC, 2020). A *European Medicines Agency* (EMA) promove a excelência científica e realiza a avaliação e supervisão dos medicamentos comercializados considerando este critério (EMA, 2020).

Nos Estados Unidos da América cabe a *Food and Drugs Administration* (FDA) promover a saúde e garantir a segurança e eficácia dos medicamentos produzidos no país, ou seja, o FDA é o órgão regulamentador (FDA, 2020).

A *European Commission* é um dos membros fundadores do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e para a regulação de medicamentos e IFAs na Europa, utiliza os guias do ICH para tanto. O FDA também é membro fundador do ICH, ou seja, também segue e utiliza dos guias do ICH (ICH, 2020b).

O *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* reúne autoridades reguladoras e indústrias farmacêuticas com o objetivo de discutir e harmonizar aspectos científicos e técnicos, como resultado diversos guias e documentos foram criados. Foi criado em 1990 e desde então vem evoluindo e abrangendo cada vez mais o setor farmacêutico, tendo como proposta, de fato, a harmonização entre países (Ibidem).

As diretrizes do ICH são divididas de acordo com quatro categorias, sendo elas as diretrizes de qualidade, orientações de segurança, diretrizes de eficácia e diretrizes multidisciplinares, conforme ilustra o Quadro 1. Os tópicos e códigos do ICH são determinados de acordo com estas categorias (ICH, 2020a).

Quadro 1 - Categorias do ICH

Código	Assunto
Q – Diretrizes de Qualidade	Incluem marcos fundamentais, como a realização de estudos de estabilidade, a definição de limites relevantes para testes de impurezas e uma abordagem mais flexível à qualidade farmacêutica, com base no gerenciamento de riscos das Boas Práticas de Fabricação (BPF).
S – Orientações de Segurança	A ICH produziu um conjunto abrangente de diretrizes de segurança para descobrir riscos potenciais como carcinogenicidade, genotoxicidade e reprotoxicidade. Um avanço recente tem sido uma estratégia de testes não clínicos para avaliar a responsabilidade pelo prolongamento do intervalo QT: a causa mais importante de abstinência de medicamentos nos últimos anos.
E – Diretrizes de Eficácia	O trabalho realizado pela ICH sob o título Eficácia refere-se ao projeto, conduta, segurança e notificação de ensaios clínicos. Também abrange novos tipos de medicamentos derivados de processos biotecnológicos e o uso de técnicas farmacogenéticas / genômicas para produzir medicamentos melhor direcionados.
M – Diretrizes Multidisciplinares	Esses são os tópicos transversais que não se enquadram exclusivamente em uma das categorias Qualidade, Segurança e Eficácia. Inclui a terminologia médica da ICH (MedDRA), o Documento Técnico Comum (CTD) e o desenvolvimento de Padrões Eletrônicos para Transferência de Informações Regulatórias (ESTRI).

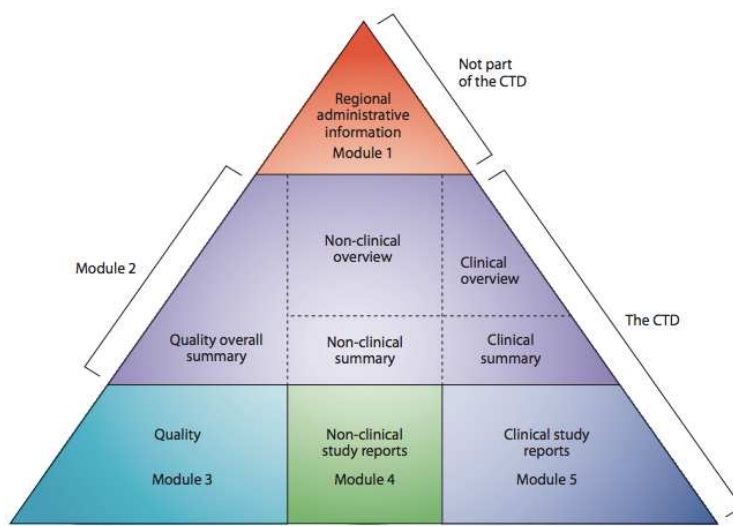
Traduzido pela autora
Fonte: guias do ICH, 2020a.

No que tange os insumos farmacêuticos ativos, dois guias são de grande importância para o assunto, os guias Q7 e Q11. O guia Q7 é o guia para harmonização das boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos. O guia Q11 foi elaborado pelo ICH com o intuito de ser utilizado para o desenvolvimento de IFAs e foi implantado pela ANVISA em setembro de 2015 (ICH, 2020c).

O modelo *Common Technical Document* (CTD), representado na Figura 6, é utilizado para a submissão de informações de IFA (AIR, 2020). Reúne as informações de Qualidade, Segurança e Eficácia em um formato comum. Segundo o ICH (2020c), revolucionou os processos de revisão regulatória.

Ainda de acordo com o ICH (2020c), o CTD é organizado em cinco módulos e em 2003 o formato tornou-se obrigatório para submissões de documentos na União Europeia e Japão. Além disso, vem sendo adotado cada vez mais por contribuir com a harmonização.

Figura 6 - Triângulo do CTD

CTD Triangle

Tradução – módulo 1: informação administrativa regional. Módulo 2: resumo geral de qualidade, visão geral, resumo dos ensaios clínicos, visão clínica e resumo clínico. Módulo 3: qualidade, informes de estudos e informe de estudos clínicos (Traduzido pela autora).

Fonte: ICH, 2020c.

Nesse contexto, internacionalmente, o ICH e seus guias contribuem para uma harmonização entre agências reguladoras e setor regulado, a fim de aumentar a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos oferecendo ferramentas e espaço para discussão acerca do tema (ICH, 2020a).

O Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S) é um acordo cooperativo informal não vinculativo entre as autoridades reguladoras no que abrange as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos para uso humano. Está aberto a qualquer autoridade com um sistema de inspeção de BPF comparável. O PIC/S atualmente compreende 53 autoridades oriundas de todos os continentes (PIC/S, 2020a).

O PIC/S visa harmonizar os procedimentos de inspeção em todo o mundo, desenvolvendo padrões comuns no campo de BPF. Visa também facilitar a cooperação e o trabalho em rede entre as autoridades competentes e as

organizações, aumentando, assim, a confiança mútua (Ibidem). Isto deve ser alcançado por meio do desenvolvimento e promoção de padrões harmonizados.

O Brasil é um candidato e segue se adequando às diretrizes do PIC/S para aderir ao mesmo, uma vez que é candidato juntamente com outros países como Armênia, Bulgária e Arábia Saudita (PIC/S, 2020b).

2.2 NO BRASIL

A exemplo de outros países, o Brasil segue normativas internacionais e é membro do ICH desde 2016 (ANVISA, 2016). Para o nosso país, dois guias são de importância no que diz respeito a IFAs, os guias Q7 e Q11 são utilizados. Além deles, o guia M4Q, do formato CTD é utilizado (COIFA, 2020a).

Além disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou o guia nº 24 para organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos, que aborda a organização a ser apresentada na submissão de documentos para a agência (ANVISA, 2019g).

A diretriz M4Q do *Common Technical Document* é um guia da categoria de qualidade para registro de medicamentos para uso humano e fornece estrutura para apresentação de dados do processo de fabricação e informações sobre as substâncias (ICH, 2020c).

Abaixo está compilado o histórico da legislação no Brasil no que diz respeito à IFA.

2.2.1 Legislação Brasileira

No Brasil, o acesso a saúde é direito de todos e dever do estado (BRASIL, 1988). No que diz respeito a isto, o fornecimento de medicamentos está incluído. Diante desta perspectiva, existem processos de regulação e fiscalização para produção, venda e consumo dos mesmos. Tratando especificamente do âmbito de registro dos medicamentos, diversos critérios são analisados, entre eles, a eficácia e a segurança, que são elementos base para este processo (VIEIRA F., 2013).

A Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos

Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, traz que a qualidade do IFA deve atender as exigências mínimas.

Percebe-se que desde a década de 1970, as entidades de fiscalização importam-se com a qualidade dos medicamentos produzidos no Brasil (BRASIL, 1976). Hoje em dia cabe a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, regulamentar o registro de medicamentos e insumos farmacêuticos, entre outras funções (BRASIL, 1999). Ou seja, a ANVISA tem função de promover saúde, bem como manter caráter organizacional no que diz respeito aos medicamentos e demais aspectos (VIEIRA F., 2013).

Os insumos farmacêuticos são a base no processo de obtenção de um medicamento para consumo humano. Com a finalidade de assegurar a qualidade na produção de medicamentos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária é responsável pela Autorização de Funcionamento das Empresas (AFE), e pelo controle sanitário dos insumos farmacêuticos, mediante realização de inspeções sanitárias e elaboração de normas (VAZOLLER, 2017).

Historicamente, as normas para registro e avaliação dos fármacos foram sendo aprimoradas. Desde o ano de 2005 o mercado produtor de medicamentos está sujeito a normas, no que diz respeito a IFA, por conta da publicação de duas resoluções: a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 250/2005 que contempla o programa de insumos farmacêuticos ativos (ANVISA, 2019b), e também a RDC nº 249/2005 que criou o Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos (ANVISA, 2019e), ambas de 13 de setembro de 2005.

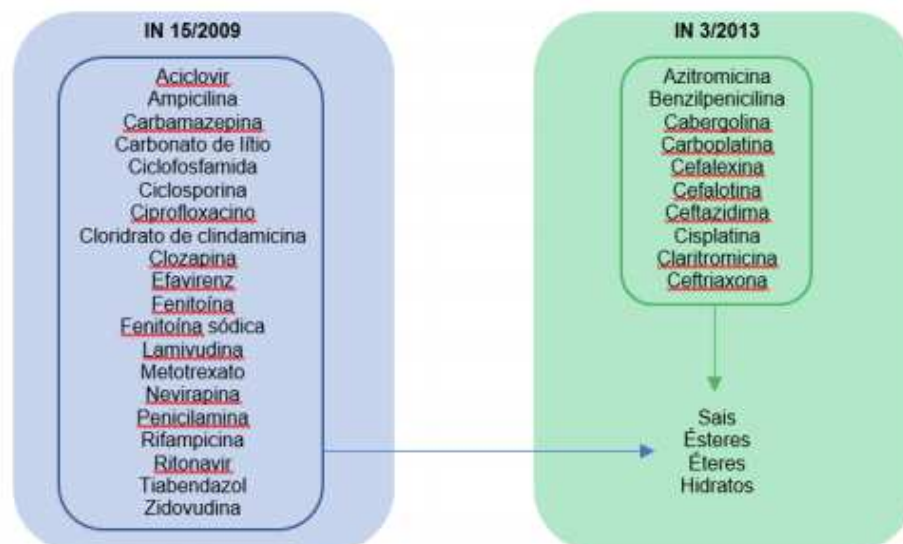
A RDC nº 30, de 15 de maio de 2008, estabelece a obrigatoriedade do cadastro dos insumos farmacêuticos e, curiosamente, as farmácias de manipulação ficam excluídas desta exigência (ANVISA, 2008a). No ano seguinte a já revogada RDC nº 29, de 10 de agosto de 2010, dispõe sobre a certificação das boas práticas para fabricantes internacionais (ANVISA, 2019j).

A Resolução de Diretoria Colegiada nº 57, de 17 de novembro de 2009, trata, especificamente, do registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil (ANVISA, 2009b). Arelada a ela, a Instrução Normativa (IN) nº 15, de 17 de novembro de 2009, dispõe sobre os prazos e cronogramas para a implementação da

primeira etapa de registro de IFA e contempla fármacos prioritários de registro pela ANVISA (ANVISA, 2009a).

Em 2012 entrou em vigor a RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012, cujo objeto são os estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (ANVISA, 2012). Em 2013, foi publicada mais uma Instrução Normativa atrelada a RDC nº 57/2009, a IN nº 03, de 28 de junho de 2013, que dispõe dos prazos e cronogramas para a segunda etapa da implantação do registro de IFA (ANVISA, 2013). A IN 03/2013 contempla outros dez fármacos e seus respectivos sais, ésteres, éteres e hidratos que entram na lista de registro obrigatório (Figura 7).

Figura 7 - IFAs contemplados na IN 15/2009 e IN 03/2013



Fonte: Relatório de Análise do Impacto Regulatório, 2019.

A mais atual legislação para Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos é a RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014. A RDC nº 69/2014 que estabelece os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos (ANVISA, 2014a).

Em 2016 foi publicada a IN nº 14, de 09 de dezembro de 2016, que trata da regularidade de uso dos IFAs que são contemplados pela IN nº 03/2013. A partir

deste momento, o trâmite é dado sequencia se há deferimento do registro ou protocolização conforme a RDC nº 57/2009 (ANVISA, 2019j)

A RDC nº 73/2016 aborda as questões de renovação e pós-registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos (ANVISA, 2016). A RDC nº 200/2017 apresenta os critérios de aprovação para concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos e genéricos e similares (ANVISA, 2017).

Circuncisando todo o tema, existe a RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Ela norteia todo o processo de fabricação de medicamentos para uso humano (ANVISA, 2019k).

O Quadro 2 traz um apanhado da legislação brasileira vigente para insumos farmacêuticos ativos.

Quadro 2 – Legislação Brasileira vigente para IFA

Assunto	Normas
Registro e notificação de insumos farmacêuticos	<p>RDC 57/2009 – Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos. Atos relacionados: IN 15/2009 - Estabelece lista de insumos com obrigatoriedade de registro. IN 3/2013 - Prazos, cronograma e as prioridades para a 2ª etapa da implantação do registro de IFA. Ato relacionado: IN 14/2016 - Regularidade de uso dos insumos farmacêuticos ativos.</p> <p>RDC 186/2004 – Notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias.</p> <p>RDC 359/2020 – Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).</p> <p>RDC 361/2020 – Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, e a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, para dispor sobre a submissão do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) no registro e no pós-registro de medicamento, respectivamente.</p>
Cadastro de fabricantes nacionais de insumos	RDC 30/2008 – Cadastro de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA).

farmacêuticos ativos	
Realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos	RDC 318/2019 - Critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos.
Regularização de serviços e estabelecimentos sujeitos a vigilância sanitária e Boas Práticas	<p>RDC 16/2014 – Critérios para peticionamento de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE) de Empresas.</p> <p>RDC 153/2017 – Classificação do Grau de Risco para as atividades econômicas sujeitas à vigilância sanitária, para fins de licenciamento Ato relacionado: IN 16/2017 – Lista de Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE) classificadas por grau de risco para fins de licenciamento sanitário.</p> <p>RDC 49/2013 – Regularização para o exercício de atividade de interesse sanitário do microempreendedor individual, do empreendimento familiar rural e do empreendimento econômico solidário.</p>
Boas Práticas de Fabricação (BPF) de insumos farmacêuticos	<p>RDC 69/2014 – Boas Práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos.</p> <p>RDC 39/2013 – Procedimentos administrativos para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação e da Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem Ato relacionado: RDC 183/2017 - Dispõe sobre os programas de inspeção e sobre os procedimentos administrativos para a concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação para estabelecimentos fabricantes de Produtos para a Saúde localizados fora do território nacional e do Mercosul.</p> <p>RDC 33/2015 - Compartilhamento de áreas produtivas entre produtos para saúde, produtos de higiene, cosméticos, alimentos e/ou insumos farmacêuticos Ato relacionado: IN 2/2015 – Produtos para saúde, produtos de higiene, cosméticos e/ou alimentos cuja fabricação em instalações e equipamentos pode ser compartilhada com medicamentos de uso humano.</p>
Boas Práticas para Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos	<p>RDC 204/2006 - Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos Alterada por: RDC 32/2010 Ato relacionado: IN 62/2020 - Detalha diretrizes de qualificação de fornecedores previstas no item 7.2 do Anexo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006. Entra em vigor em 3 de agosto de 2020. (Art. 8º)</p>
Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de	RDC 31/2013 - Regulamento Técnico de procedimentos comuns para as inspeções nos estabelecimentos farmacêuticos nos estados partes e conteúdo mínimo de relatórios de inspeção nos

insumos farmacêuticos	estabelecimentos farmacêuticos nos estados partes. RDC 362/2020 - Critérios para certificação de Boas Práticas de Fabricação e institui o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos. IN 62/2020 - Detalha diretrizes de qualificação de fornecedores previstas no item 7.2 do Anexo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006. Entra em vigor em 3 de agosto de 2020. (Art. 8º)
Controle, fiscalização e monitoramento de produtos e serviços	Lei nº 6.437/1977 – Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. RDC 55/2005 - Requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores da ação de recolhimento de medicamentos.
Programa de insumos farmacêuticos ativos	RDC 250/2005 – Cria o Programa de insumos farmacêuticos ativos.
Controle sanitário em comércio exterior e ambientes de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados	RDC 345/2002 – Autorização de Funcionamento de empresas interessadas em prestar serviços de interesse da saúde pública em veículos terrestres que operem transportes coletivos internacional de passageiros, embarcações, aeronaves, terminais aquaviários, portos organizados, aeroportos, postos de fronteira e recintos alfandegados. RDC 346/2002 – Autorização de Funcionamento e Autorização. Especial de Funcionamento de Empresas interessadas em operar a atividade de armazenar mercadorias sob vigilância sanitária em Terminais Aquaviários, Portos Organizados, Aeroportos, Postos de Fronteira e Recintos Alfandegados. RDC 61/2004 – Autorização de Funcionamento de Empresa prestadora de serviço de comércio exterior por conta e ordem de terceiro detentor de registro junto a ANVISA.

Fonte: Biblioteca de Insumos Farmacêuticos Ativos, 2020.

Portanto, no Brasil, a regulamentação que concerne o tema deste trabalho vem sendo constantemente aprimorada e revista.

2.3 PROCESSO DE REGISTRO DO IFA CONFORME A RDC Nº 57/2009

Considerando o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos, a RDC nº 30/2008 e a Portaria nº 978, de 16 de maio de 2008, a ANVISA adotou a RDC nº

57/2009, que descreve o regulamento técnico para o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil (ANVISA, 2009b).

O objetivo do Regulamento Técnico para Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos é estabelecer os requisitos para o registro de IFAs, permitir sua utilização e assegurar a qualidade do insumo utilizado na produção de medicamentos no Brasil (Ibidem).

A RDC nº 57/2009 abrange insumos farmacêuticos ativos sintéticos. Os IFAs utilizados em medicamentos que sejam fitoterápicos, dinamizados e biológicos, incluindo soros e vacinas, são discutidos em legislação específica. Para a renovação de registro, a empresa deve apresentar a documentação descrita na RDC nº 57/2009 (Ibidem).

Empresas que estão envolvidas na primeira etapa da cadeia de comercialização do IFA ou de produtos que os contenham, como indústrias nacionais produtoras de insumo, importadoras de insumos ou importadoras de medicamentos de medicamentos que contenham IFA, podem e devem registrá-los (ANVISA, 2018a).

De acordo com a RDC nº 57/2009, a documentação necessária para registro deverá ser apresentada no ato do protocolo de registro de IFA, em um processo único, com as seguintes documentações:

- Formulários de petição devidamente preenchidos.
- Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando aplicável.
- Cópia da Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada.
- Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa e Autorização Especial de Funcionamento, quando aplicável, publicada no Diário Oficial da União.
- 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.

- 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.
- Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica vigente, da empresa solicitante do registro, emitido pelo Conselho Regional de Química ou Farmácia.
- Comprovação de Cadastro do IFA na ANVISA.
- Documentação exigida em legislação vigente sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET).
- Relatório técnico, que deverá conter informações gerais do IFA, do processo de fabricação do mesmo, do controle de qualidade, do material de embalagem e relatório de estabilidade e foto estabilidade.

Uma vez concedido o registro de insumo farmacêutico ativo, ele terá validade de cinco anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos. A revalidação do registro, deverá ser requerida no primeiro trimestre do último ano de registro do IFA (ANVISA, 2009b).

Uma empresa, que deseje produzir medicamento com IFA passível de registro, poderá adquirir o produto de importadora que já possui registro e, sendo assim, não terá a necessidade de pedido de registro (ANVISA, 2018b). O registro do IFA e do medicamento não estão vinculados, cada registro possui tramitação e publicação diferentes. Não é possível comercializar um produto sem que o IFA esteja registrado, isso no caso dos IFAs que se enquadrem nos quesitos da RDC 57/2009 (ANVISA, 2018a).

A Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos analisa a documentação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (popularmente conhecido como DMF, mesmo no Brasil) para verificar se a empresa fabricante controla a

fabricação, de forma que produza um insumo com qualidade e dentro da especificação proposta (ANVISA, 2018a).

Com o modelo atual de registro, foi constatado que, finalizando o ciclo de inspeções para os fármacos selecionados previstos pela RDC nº 57/2009, IN nº 15/2009 e IN 03/2013, cerca de 50% dos fabricantes de IFA foram reprovados. Foram indeferidos os processos de registro dos insumos farmacêuticos ativos de metade das empresas que submeteram seus produtos para análise. Uma crescente análise dos IFAs permite uma maior qualidade no produto final e por conta deste e de outros motivos, a regulamentação foi revisada (ANVISA, 2020e).

Com o novo marco regulatório de IFA em vigor, a RDC nº 57/2009 será revogada em 1 de março de 2021 (ANVISA, 2020f).

2.4 PROCESSO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO

Atualmente o processo de registro para medicamentos com princípios ativos sintéticos, semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, seguem ao disposto na Resolução de Diretoria Colegiada nº 200, de 28 de dezembro de 2017 (ANVISA, 2017b).

A RDC nº 200/2017 estabelece os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão e renovação de registro dos medicamentos. Para os medicamentos que não contém princípios ativos sintéticos, semissintéticos e que não são classificados como novos, genéricos e similares, há regulamentação específica para normatizar o processo de registro (Ibidem).

No que diz respeito a insumo farmacêutico ativo, a RDC nº 200/2017 exige a apresentação da Documentação Técnica da Qualidade, que contém informações sobre o insumo farmacêutico ativo (ANVISA, 2018b). Todas as petições, quando protocoladas, devem estar acompanhadas das seguintes documentações:

- Formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos e assinados;
- Comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária - TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União-GRU, ou isenção, quando for o caso;
- Modelo de texto de bula;

- Layout das embalagens primária e secundária de cada apresentação do medicamento, referente a cada local de fabricação;
- Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido, emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPF. Na falta de CBPF válido, não será impedida a submissão do pedido de registro, mas sim a aprovação.

Após o deferimento do registro do medicamento, publicado no Diário Oficial da União, as alterações realizadas na cadeia produtiva do medicamento devem seguir a Resolução de Diretoria Colegiada nº 73, de 7 de abril de 2016. A RDC nº 73/2016 dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos, semissintéticos e dá outras providências.

A RDC nº 73/2016 classifica as mudanças pós-registro dos medicamentos e estabelece a documentação mínima necessária para garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos, além de atribuir responsabilidades às empresas e estabelecer o procedimento de acordo com as mudanças realizadas.

As mudanças realizadas no processo de fabricação do medicamento são classificadas conforme o potencial de impacto que poderá causar na segurança, qualidade e eficácia do medicamento e a implementação desta mudança pode ser de forma imediata e depender ou não de aprovação prévia da agência (ANVISA, 2016b).

As petições de mudanças pós-registro e cancelamento de registro de medicamentos devem estar acompanhadas da seguinte documentação:

- Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou GRU isenta, quando for o caso;
- Formulários de Petição devidamente preenchidos;
- Justificativa da solicitação, contemplando a descrição detalhada e o racional da proposta, conforme os anexos da RDC

- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE).

PATE é um parecer elaborado pela empresa detentora do registro de medicamento que aborda requisitos mínimos, a documentação mínima necessária e uma avaliação crítica de aspectos relevantes para avaliação da ANVISA. O PATE assegura que foram realizados e aprovados os critérios e documentos apresentados para a agência com a finalidade de manter os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia (ANVISA, 2016a).

Percebe-se que os fatores qualidade, segurança e eficácia norteiam todos os aspectos regulatórios no que diz respeito ao registro e pós-registro, devendo ser o foco do detentor do registro do medicamento.

2.5 CONSULTAS PÚBLICAS E AGENDA REGULATÓRIA

Foi discutido o modelo de registro para insumos farmacêuticos em vigor, tendo sido colocada para análise, no ano de 2019, a Consulta Pública (CP) nº 682/2019 com objetivo revogar a RDC nº 57/2009, bem como as IN nº 15/2009 e IN nº 03/2013 e publicar um novo marco regulatório para IFA (ANVISA, 2019c).

Outra consulta pública, realizada em 2019, é a CP nº 683/2019, que propôs a alteração nas RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, e também a RDC nº 200 de 26 de dezembro de 2017 (ANVISA, 2019d). As consultas foram propostas com o intuito de elevar o nível de regulação, harmonização internacional, eficiência processual e isonomia (ANVISA, 2019h).

Além das CPs nº 682 e nº 683, outras duas consultas públicas muito relevantes para o tema foram realizadas, as CPs nº 688 e nº 689. Estas consultas públicas trazem os critérios para concessão e renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e também os critérios para a qualificação de fornecedores de insumos farmacêuticos ativos (DISCUSSÃO, 2019). A CP nº 688 tem grande importância para o assunto, visto que impacta diretamente os fabricantes de insumos farmacêuticos ativos (ANVISA, 2019e).

A CP nº 682 foi publicada em inglês também, uma vez que atinge diretamente os produtores de IFAs, que em sua grande maioria são internacionais.

Além disso, as CPs foram elaboradas conforme os guias do ICH de acordo com a compatibilidade e teor (DISCUSSÃO, 2019).

Durante o processo de atualização da regulamentação, a ANVISA promoveu diversos debates sobre o assunto, com o objetivo de esclarecer e obter opinião do setor regulado. Durante alguns debates, foram explicados os processos de atualização (2º DIÁLOGO, 2019).

A ANVISA elabora, desde 2009, a Agenda Regulatória (AR), como estratégia de Boas Práticas Regulatórias da agência (ANVISA, 2020a), a AR é um instrumento de planejamento da atuação regulatória sobre determinados temas, onde os insumos farmacêuticos ativos são contemplados, cujo objetivo é aprimorar a regulação no Brasil, promovendo transparência e previsibilidade (Ibidem).

A revisão para as normas relacionadas a insumos farmacêuticos ativos, faz parte dos temas da Agenda Regulatória para o quadriênio 2017-2020 (IMPREENSA NACIONAL, 2019) sendo os temas 6.1 e 6.2 de discussão (ANVISA, 2020i).

3 JUSTIFICATIVA

Os insumos farmacêuticos ativos são a base na cadeia de produção de medicamentos, o que faz da qualidade da matéria prima utilizada um aspecto relevante para que se tenha o efeito desejado dos mesmos e também para que não ocorram eventos adversos. No Brasil, o controle de qualidade dos insumos utilizados é realizado de forma subjetiva para aqueles que não são contemplados pelas IN nº 15/2009 e IN nº 3/2013.

A proposta deste trabalho é analisar a efetividade da legislação atual e da alteração realizada pela ANVISA, responsável pelos processos de regularização e averiguação da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos de acordo com os temas da agenda regulatória.

O interesse no tema parte da visualização da problemática da qualidade dos medicamentos produzidos no país. O Brasil é o sexto maior produtor mundial de medicamentos e, em contrapartida, possui uma produção insignificante de IFAs, o que repercute na dependência do mercado internacional para a produção dos mesmos.

Serão levados em consideração dados que demonstram medicamentos de uso rotineiro e que tem a qualidade dos seus IFAs questionados. A constante atualização da fiscalização é necessária para agregar qualidade em nossos produtos. Nesse contexto, fica exposto a importância da revisão e avaliação das normas da ANVISA no que diz respeito a medicamentos.

Acredita-se que o estudo poderá contribuir para demonstrar a efetividade da obrigatoriedade da regularização dos insumos farmacêuticos ativos, sinalizando para o fato de que a associação com outras ações poderá cooperar para assegurar a qualidade dos IFAs importados e produzidos no país.

4 METODOLOGIA

Foi adotado um estudo descritivo fundamentado em pesquisa documental e bibliográfica sobre os procedimentos e requisitos para o registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs). Para a execução deste estudo foi selecionada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A seleção da instituição se justifica por ser a ANVISA a agência reguladora responsável pela concessão de registro de IFAs no Brasil, a qual busca adotar regulamentos técnicos harmonizados internacionalmente.

No que tange ao levantamento de dados oficiais sobre o cenário atual relacionado ao registro de IFAs, as consultas foram realizadas na página eletrônica do Diário Oficial da União (DOU) e ANVISA, bem como por meio de ferramentas que permitam a busca de informação regulatória e consultas sobre as regulamentações nas áreas sujeitas à vigilância sanitária.

Adicionalmente, foram realizadas consultas às páginas eletrônicas de entidades farmacêuticas, como a Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI), Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA) e Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA), entre outras, utilizando-se expressões e palavras-chave como, “insumos ativos”, “insumos farmacêuticos ativos”, “registro de insumos farmacêuticos ativos” e “registro de medicamentos”.

Cabe destacar que também foram analisados informes oficiais, como por exemplo, informes técnicos, guias nacionais, leis, decretos, portarias, resoluções, entre outros, acerca do objeto estudado e relevantes para a discussão do tema.

5 DISCUSSÃO

Neste capítulo, serão tratados os aspectos do tema central deste trabalho.

5.1 NOVO MARCO REGULATÓRIO

Conceitualmente, o novo marco regulatório de insumos farmacêuticos ativos, é um conjunto de normas interligadas com o objetivo de revisar a dinâmica de como o processo de qualificação de um IFA acontece. Uma vez que era necessária maior clareza e conexão entre a legislação e fiscalização, bem como harmonização, a norma foi revisada (2º DIÁLOGO, 2019).

O cenário atual se restringe em duas categorias a qualificação de IFAs, àquele que é passível de registro e o restante dos IFAs que não é. Para aqueles que são registrados, o processo de registro é submetido à COIFA (que analisa o DMF) e à GQMED (que analisa o processo de registro do medicamento).

Após o registro do medicamento, o procedimento a ser seguido é o de pós-registro (via RDC nº 73/2016). Neste momento, o DMF é analisado pela COIFA. Para os IFAs que não são registrados, seja para medicamentos novos ou pós-registro, seguem para GQMED (ANVISA, 2019i).

Neste cenário, fica claro que há retrabalho, pois a ANVISA reanalisa os DMFs por solicitante, por processo de registro, por rota de síntese, por versão de DMF e por local de fabricação. Ou seja, o mesmo DIFA, de um mesmo fabricante, é revisto diversas vezes.

Então, o objetivo do marco regulatório de IFAs é implementar um procedimento centralizado para avaliação de IFA e é importante dizer que esta avaliação será feita pela COIFA, apenas. Ou seja, o novo marco regulatório simplifica o processo de regulação de IFA no Brasil, ainda mais que a partir deste momento, todos os IFAs deverão ser avaliados (ANVISA, 2020f).

Como já mencionado, o marco regulatório é um conjunto de normas que, embora tenham atribuições diferentes, objetivam garantir a qualidade dos IFAs fornecidos ao mercado brasileiro (2º DIÁLOGO, 2019). Duas coordenações trabalham em sinergia: a COIFA, que realiza a avaliação documental, e a COINS

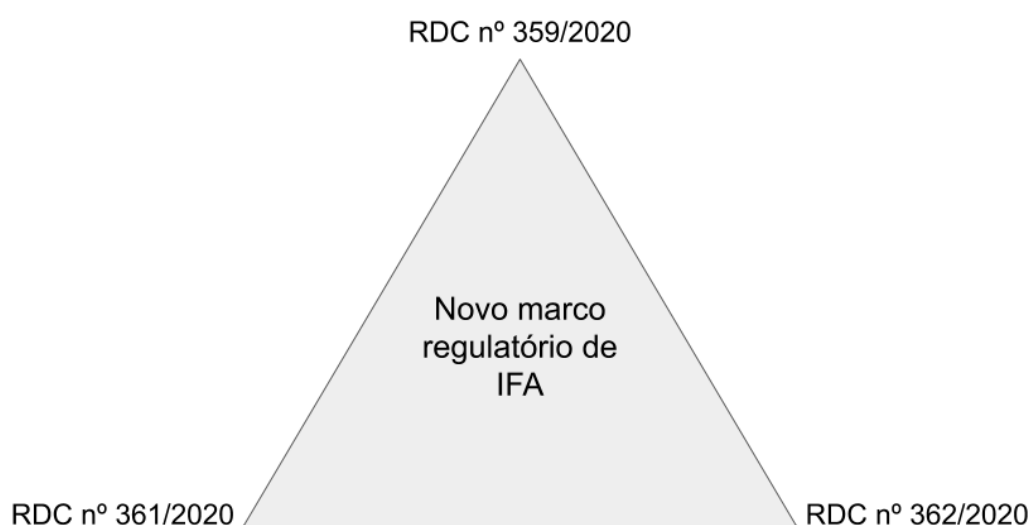
que, literalmente, é a Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Insumos Farmacêuticos (ANVISA, 2019j).

Três Resoluções de Diretoria Colegiada foram publicadas, no dia 27 de março de 2020, como resultado das consultas públicas realizadas, são elas:

- A RDC nº 359/200 que é destinada ao fabricante de IFA e orienta como obter CADIFA, como mantê-la e como é o ciclo de vida de cada IFA;
- A RDC nº 361/2020 é focada ao detentor do registro de medicamento, revisa o texto das normas anteriores para adequar, alterar, para pós-registro e novos registros. É chamada de “RDC alteradora”, pois altera a RDC nº 200/2017 e a RDC nº 73/2016; e
- A RDC nº 362/2020 é destinada ao fabricante de insumos farmacêuticos internacionais e tem foco na inspeção do local de fabricação.

As três resoluções formam uma tríade (Figura 8) importante de regulação dos insumos farmacêuticos no Brasil e serão exploradas no decorrer deste trabalho.

Figura 8 - Tríade do novo marco regulatório



Fonte: autora

5.1.1 Resolução de Diretoria Colegiada nº 359/2020

A Resolução de Diretoria Colegiada nº 359, de 27 de março de 2020, institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), que é um instrumento administrativo. Foi publicada após deliberação da Diretoria Colegiada da ANVISA que se reuniu em 25 de março de 2020 (ANVISA, 2020b).

Revoga a RDC nº 57/2009, as Instruções Normativas, IN nº 15/2009 e IN nº 3/2013, a Nota Técnica Conjunta 01/2016 – COIFA/GGMED – COINS/GIMED, de 22 de abril de 2016 e a Nota Técnica nº 06-001/2015 – COINS/GGINP/SUINP/ANVISA. A resolução entrou em vigor no dia 03 de agosto de 2020 (Ibidem).

Aplica-se aos insumos farmacêuticos ativos utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares e tem foco no fabricante de IFA, que agora deverá adequar-se à nova regulamentação. Não são considerados, nesta resolução, os produtos biológicos, fitoterápicos ou produto tradicional fitoterápico, medicamento específico ou dinamizado (Ibidem).

Primeiramente, a RDC nº 359/2020 traz novas definições como CADIFA, detentor do DIFA, que é quem detém o conhecimento de todo o processo de fabricação do IFA e tenderá a ser o fabricante do IFA e também DIFA – conhecido como DMF – um conjunto de documentos administrativos e de qualidade de IFA. mas na RDC é definido como um conjunto de documentos administrativos. Além disso, traz a manifestação de interesse, que é um instrumento que demonstra o interesse do detentor do DIFA em obter CADIFA.

A resolução define responsabilidades, como, por exemplo, que o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo deverá ser enviado à ANVISA pelo seu detentor (Ibidem). Bastante alinhada com a regulamentação internacional, visto que a ANVISA é membro do ICH, a RDC orienta sobre a documentação mínima necessária para a obtenção do CADIFA (ICH, 2020b).

Além disso, define que o DIFA deverá ser versionado e que as exigências, a aprovação, reprovação do DIFA ou suas mudanças serão encaminhadas pelo seu detentor. O conteúdo do DIFA é dividido entre documentos administrativos e de qualidade (ANVISA, 2020b).

Fica definido o ciclo de vida do DIFA, onde o detentor do DIFA deverá submeter à ANVISA as mudanças do DIFA e elas são classificadas em mudanças de notificação anual, mudanças de notificação imediata, mudanças menores ou maiores e aquelas que não estiverem previstas na RDC devem ser classificadas como menores (ANVISA, 2020b).

A cada mudança que ocorrer, a RDC nº 359/2020 orienta que o detentor do DIFA deverá submeter à ANVISA:

- Formulário de mudança; e
- Documentação comprobatória.

As mudanças que são associadas ou decorrentes de outras mudanças, deverão ser submetidas de forma conjunta e deverá ser considerada a mudança de maior risco. Anualmente, os detentores do DIFA encaminharão para a ANVISA as mudanças dos últimos doze meses (Ibidem).

As mudanças de notificação anual e de notificação imediata, não dependem de prévio conhecimento ou manifestação da ANVISA para serem implementadas, ação mais que condizente, uma vez que estamos falando de fabricantes internacionais. Já as mudanças menores e maiores deverão aguardar manifestação favorável da ANVISA (Ibidem).

Quando o DIFA for aprovado, a ANVISA emitirá uma Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) que deverá conter as informações descritas no Quadro 3. Não é necessário ter CNPJ para a solicitação de CADIFA, o que pode ser um ganho, visto que a maioria dos fabricantes dos IFAs utilizados no Brasil, como já mencionado, são de origem internacional (Ibidem).

O processo será por via eletrônica e o acompanhamento poderá ser feito pelo mesmo meio, conforme o Manual CADIFA de Procedimentos Administrativos, publicado em 06 de agosto de 2020. Não é necessário ter um CNPJ para solicitar CADIFA, por ausência de previsão legal, o que traz uma simplificação deste processo, uma vez que maioria dos nossos fabricantes são internacionais, também por este motivo, não haverá custos para a submissão de CADIFA. Porém, a ausência de CNPJ inviabiliza os recursos, caso necessário (ANVISA, 2020e).

O conteúdo dos materiais foi publicado em português e em inglês, a fim de facilitar a comunicação com os fabricantes de insumos farmacêuticos ativos (ANVISA, 2020d).

Quadro 3 – Carta de Adequação do Insumo Farmacêutico Ativo

CADIFA
Número CADIFA
Data de emissão da CADIFA
Informações do IFA
Nome
Número DCB
Número CAS
Informações do fabricante de IFA
Razão social e endereço do detentor do DIFA
Razão social e endereço dos locais de fabricação do IFA
Locais de fabricação dos intermediários
Locais de esterilização e de etapas físicas*
Informações do processo de fabricação do IFA
Especificação do IFA
Referência compendial (se aplicável)
Descrição da embalagem do IFA
Condições de armazenamento
Prazo de reteste ou prazo de validade do IFA
Declaração de acesso
Campo para declaração de acesso

*quando realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA

Fonte: autora

Para emissão da CADIFA, o detentor do DIFA deverá cumprir com as boas práticas de fabricação de IFAs, caso seja constatado o descumprimento das boas práticas, a CADIFA não será emitida. Ou seja, são diversos fatores que avaliam a

qualidade do IFA que será utilizado no processo de fabricação do medicamento (ANVISA, 2020f).

Uma vez emitida a CADIFA, caso não atenda aos quesitos dispostos na RDC nº 359/2020 ou por pedido do próprio fabricante, a mesma poderá ser suspensão ou cancelada. Ambos serão publicados no portal da ANVISA (Ibidem).

De acordo com a RDC nº 359/2020, a suspensão da CADIFA poderá ocorrer quando:

- Houver não conformidade após inspeção;
- O IFA fabricado está em desacordo com o DIFA;
- Existem processos em desacordo com as condições aprovadas;
- Houver não cumprimento de adequações técnicas necessárias e exigidas; e
- A empresa recusa-se a receber a inspeção sanitária.

O período de suspensão é de dois anos e não poderá exceder este prazo e caberá ao detentor do DIFA solicitar a reativação da CADIFA. A importação e comercialização do IFA poderá ser prejudicada com a suspensão da CADIFA. Conseqüentemente, a fabricação e disponibilização do medicamento poderão ser prejudicados (Ibidem).

A RDC nº 359/2020 também detalha que o cancelamento da CADIFA, ocorrerá quando há:

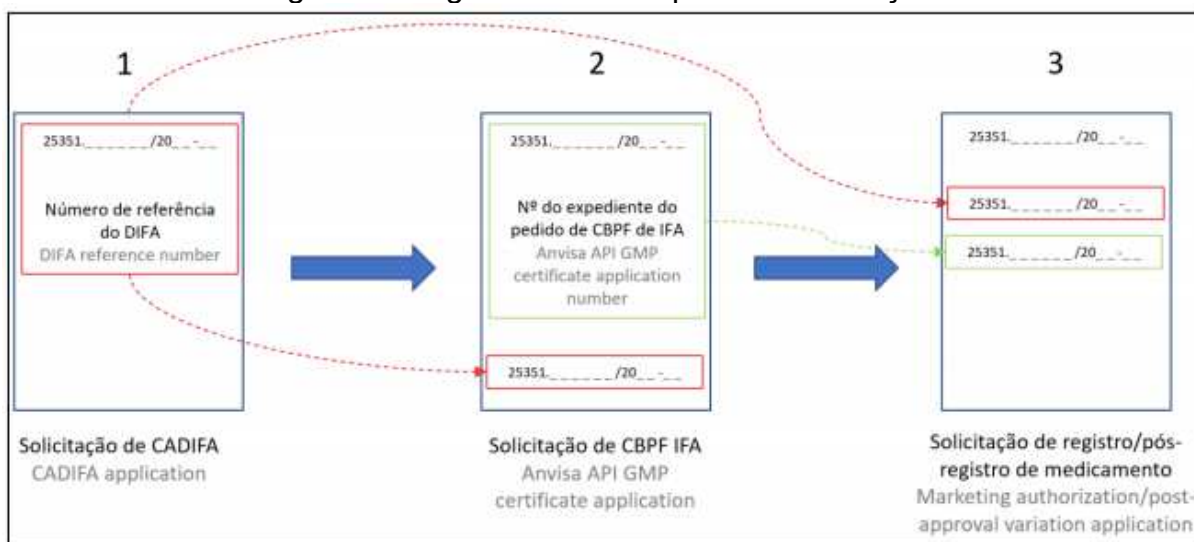
- Não conformidades que podem causar risco sanitários, verificadas após inspeção;
- Constatação de declaração de informações falsas;
- Reincidência em itens que levaram à suspensão da CADIFA;
- Não atendimento das solicitações e exigências da ANVISA;
- Cessaçã das atividades do detentor do DIFA ou da produção daquele IFA; e
- Decurso de dois anos de suspensão da CADIFA.

Havendo motivos, não explicitados nas normas, a ANVISA poderá cancelar a CADIFA. Caso o cancelamento seja por razões sanitárias, a importação

do IFA será suspensa. Assim como a suspensão, o cancelamento poderá resultar na suspensão da fabricação, comercialização e importação do medicamento que seja vinculado à CADIDA cancelada (ANVISA, 2020f).

A submissão de CADIFA não está condicionada ao Certificado das Boas Práticas de Fabricação de IFA, mas está condicionada ao cumprimento das Boas Práticas. Porém, para a emissão da CADIFA, é necessário que o CBPF esteja válido, portanto, recomenda-se que a solicitação de CBPF ocorra paralelamente à solicitação de CADIFA. Vale ressaltar que CBPF e CADIFA são necessários para o deferimento de pedidos de registro e pós-registro de medicamentos (ANVISA, 2020e). O fluxo sugerido pela ANVISA para solicitações está exemplificado na Figura 9 - Sugestão de fluxo para as solicitações

Figura 9 - Sugestão de fluxo para as solicitações



Fonte: documento de Perguntas e Respostas da RDC nº 359/2020, publicado pela ANVISA em 2020.

O anexo II da RDC nº 359/2020 descreve as mudanças e documentação comprobatória do Dossiê de Insumos Farmacêuticos Ativos, se aplicam ao detentor do DIFA que possui CADIFA. Orienta no sentido de detalhar as condições para aplicação da mudança e documentos necessários (ANVISA, 2020f).

A CADIFA não necessita de renovação. O ciclo de vida será mantido com o peticionamento das mudanças. A publicação desta resolução centraliza das informações que dizem respeito ao Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo.

Estabelece responsabilidades e define funções, ou seja, é de grande importância e relevância para o mercado farmacêutico no Brasil.

5.1.2 Resolução de Diretoria Colegiada nº 361/2020

O escopo da RDC nº 361/2020 é alterar a RDC 73/2016 e RDC nº 200/2017, para dispor sobre a submissão do DIFA nos processos de registro e pós-registro de medicamentos. Se aplica à IFAs sintéticos e semissintéticos, utilizados na produção de medicamentos novos, genéricos e similares (ANVISA, 2020g). Ou seja, podemos denominá-la também como “RDC alteradora”.

No contexto da modificação da RDC nº 200/2020, ela também inclui definições importantes, como o que é CADIFA, DIFA e, além disso, informa, de forma relevante, a responsabilidade pela qualidade de IFA, que neste caso é do solicitante de registro de medicamentos (Ibidem).

Após a alteração que a RDC nº 361/2020 descreveu, a RDC nº 200/2020 passa a exigir, no ato de protocolização de pedido de registro, a apresentação dos seguintes documentos relacionados aos insumos farmacêuticos ativos:

- A autorização do uso do DIFA, emitida pelo detentor do DIFA ao solicitante do registro de medicamento com o número de referência do DIFA ou cópia da CADIFA com declaração de acesso preenchida em nome do solicitante do registro;
- A declaração assinada pelo RT, ou pessoa por ele designada, atestando as boas práticas de fabricação do IFA, baseada em auditoria;
- Número de expediente do pedido de CBPF de IFA;
- Declaração de posse da parte aberta, assinada pelo RT ou pessoa por ele designada, quando houver restrição de confidencialidade do DIFA;
- Descrição e validação do processo de esterilização quando não realizados sob responsabilidade do detentor do DIFA, no caso de IFAs estéreis; e

- Descrição das etapas físicas quando não realizados sob responsabilidade do detentor do DIFA

Cabe ao solicitante de registro avaliar a adequabilidade da especificação do IFA à dose máxima diária, via de administração e forma farmacêutica do medicamento objeto do registro. Como já mencionado, a concessão do registro será condicionada a CBPF de IFA e CADIFA. Para IFAs que não se enquadram na RDC 359/2020, o registro está condicionado aos requisitos das normas específicas (ANVISA, 2020g).

No momento do protocolo, o solicitante do registro de um medicamento, de acordo com a RDC nº 200/2017, deverá apresentar informações sobre:

- O desenvolvimento da formulação;
- O produto terminado, conforme instruído da regulamentação;
- A produção do medicamento acabado;
- O controle de qualidade das matérias-primas;
- O controle de qualidade do produto acabado;
- A embalagem primária e secundária funcional;
- Descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações;
- Acessórios que acompanham o medicamento; e
- Estudos de estabilidade do produto acabado;

A RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, trazia um quadro específico para alterações de IFA e cabia ao detentor de registro de medicamento informar a autoridade sanitária sobre as alterações realizadas pelo fabricante do insumo. Com a nova regulamentação, quando houver alteração, dependendo do tipo, a CADIFA será atualizada (ANVISA, 2020g).

A RDC nº 361/2020 descreve em quadros o que altera na RDC nº 73/2020 e oferece a opção de seguir utilizando CADIFA ou não. Um DIFA sem CADIFA é um DMF que ainda não passou pela avaliação da COIFA nos moldes da nova regulamentação e não passou pelo processo de certificação de CBPF, por toda a

dinâmica de comunicação direta à COIFA e publicação do CADIFA, finalmente (ANVISA, 2020g).

O Anexo I da RDC nº 361/2020 descreve as situações (mudanças) e os enquadramentos. O Quadro 4 descreve as mudanças de acordo com a RDC nº 361/2020, essas mudanças são classificadas de acordo com a complexidade. Ou seja, serão de implementação imediata (mais simples), menores ou maiores, para estas duas, o que as classificará será o impacto que poderá causar no produto final (Ibidem).

Quadro 4 – Mudanças de acordo com a RDC nº 361/2020

Mudanças	
Substituição ou inclusão de DIFA sem CADIFA*	
1.a. (mudanças administrativas)	Requer protocolo individual e não deverá haver impacto no perfil de impureza e especificações para enquadrar-se nesta mudança.
1.b. implementação imediata	Provas reunidas em HMP
1.c. implementação imediata	Provas reunidas em HMP
1.d. implementação imediata	Requer protocolo individual
1.e. maior	Deverá ser realizado protocolo individual e deverá aguardar manifestação favorável da Anvisa
1.f. maior	Deverá ser realizado protocolo individual e deverá aguardar manifestação favorável da Anvisa
DIFA com CAFIDA	
1.g. implementação imediata	Requer protocolo individual e não deverá haver impacto no perfil de impureza e especificações para enquadrar-se nesta mudança.
1.h. maior	Deverá ser realizado protocolo individual e deverá aguardar manifestação
1.i. implementação imediata	Provas reunidas em HMP
1.j implementação imediata	Requer protocolo individual
1.k maior	Deverá ser realizado protocolo individual e deverá

	aguardar manifestação favorável da Anvisa
--	---

*referem-se as mudanças de DIFA anteriormente aprovado e sem CADIFA.

Fonte: RDC nº 361/2020.

As mudanças 1.a., 1.b., 1.d., 1.e. e 1.f., são permitidas concomitantemente. Para o deferimento das mudanças 1.a. e 1.e. estão condicionadas ao CBPF de IFA e CADIFA válidos (ANVISA, 2020g). As petições classificadas como de HMP podem ser implementadas a partir do momento que todas as provas estiverem anexadas ao HMP, que fica disponível na empresa (ANVISA, 2017a).

A partir da mudança 1.g. que está no anexo I da RDC 361/2020, considera-se que seja para DIFA com CADIFA e as mudanças se aplicam para as modificações do DIFA. Elas podem ser de implementação imediata ou que necessitam de manifestação favorável da ANVISA (Ibidem).

A vinculação à CADIFA é facultativa e de implementação imediata, porém requer protocolo individual, podemos afirmar que é uma simplificação para o processo de vinculação. Uma ressalva, em relação ao anexo II, é a questão das mudanças de especificação que vão ser feitas pelo fabricante de IFA, ele irá seguir a atual tabela II da RDC 73/2026 e para que todos o mesmo ponto de corte, foi excluída a mudança 2.h (Ibidem).

Resumindo, se houve alteração de IFA, o fabricante deverá comunicar o cliente, para que seja uma boa dinâmica de comunicação, e inicia a elaboração das provas. O DRM avalia o impacto no medicamento e elaboração de provas para submissão de pós registro, se aplicável. O fabricante submete a ANVISA, implementa (dependendo da natureza da mudança) e comunica a aprovação ao cliente (ANVISA, 2019j).

O que podemos trazer desta nova dinâmica é o fortalecimento dos relacionamentos e das parcerias com os fabricantes para que as ações sejam sincronizadas, de forma que não haja prejuízo. Isso se dá pelo acompanhamento constante das mudanças (controle de versão do CADIFA) e redução de ações e envio de provas por parte das indústrias farmacêuticas para pós registro quando houver uma alteração no IFA (ANVISA, 2019j).

Importante frisar que as questões de pós-registro deverão estar focadas nas provas que afetem o medicamento.

5.1.3 Resolução de Diretoria Colegiada nº 362/2020

A RDC nº 362, de 27 de março de 2020, dispõe sobre os critérios para certificação de Boas Práticas de Fabricação e institui o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos. Se aplica aos fabricantes internacionais que obtém IFA por síntese química, extração vegetal, fermentação clássica e semissíntese.

A motivação para criação desta RDC pode ser visualizada na Análise de Impacto Regulatório, publicada em 2019, sobre este assunto. Foi levantado que das 20 substâncias mais comercializadas em 2018 (Figura 10), nenhuma estava listada nas IN nº 15/2009 e IN nº 3/2013. Ou seja, nenhuma delas era passível de registro (ANVISA, 2019j).

Figura 10 - Substâncias mais comercializadas em 2018

Ranking	Princípio Ativo	Apresentações comercializadas
1	CLORETO DE SÓDIO	Maior do que 250 milhões
2	LOSARTANA POTÁSSICA	Entre 150 milhões e 250 milhões
3	DIPIRONA	Entre 100 milhões e 150 milhões
4	CLORIDRATO DE METFORMINA	Entre 100 milhões e 150 milhões
5	HIDROCLOROTIAZIDA	Entre 50 milhões e 100 milhões
6	PARACETAMOL	Entre 50 milhões e 100 milhões
7	IBUPROFENO	Entre 50 milhões e 100 milhões
8	LEVONORGESTREL; ETINILESTRADIOL	Entre 50 milhões e 100 milhões
9	LEVOTIROXINA SÓDICA	Entre 50 milhões e 100 milhões
10	NIMESULIDA	Entre 50 milhões e 100 milhões
11	CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	Entre 50 milhões e 100 milhões
12	ATENOLOL	Entre 50 milhões e 100 milhões
13	CITRATO DE SILDENAFILA	Entre 50 milhões e 100 milhões
14	MALEATO DE ENALAPRIL	Entre 25 milhões e 50 milhões
15	PARACETAMOL; DICLOFENACO SÓDICO; CARISOPRODOL; CAFEÍNA	Entre 25 milhões e 50 milhões
16	SINVASTATINA	Entre 25 milhões e 50 milhões
17	OMEPRAZOL	Entre 25 milhões e 50 milhões
18	ALBENDAZOL	Entre 25 milhões e 50 milhões
19	BESILATO DE ANLODIPINO	Entre 25 milhões e 50 milhões
20	CLONAZEPAM	Entre 25 milhões e 50 milhões

Fonte: CMED/Anvisa – A partir dos relatórios de comercialização enviados pelas empresas.
Nota: Dados processados em julho/2018.

Fonte: ANVISA, 2019j.

É possível visualizar na Figura 10 - Substâncias mais comercializadas em 2018 que a segunda substância mais comercializada é a losartana, um medicamento utilizado no tratamento de hipertensão arterial e de fácil acesso pelo usuário (ANVISA, 2019j). A ANVISA iniciou uma série de estratégias para investigar, controlar e eliminar a presença de nitrosaminas nos medicamentos denominados como “sartanas” (ANVISA, 2019a).

As nitrosaminas são impurezas que, presentes nos IFAs em quantidades maiores que o considerado inofensivo, tem poder cancerígeno. Foi verificado, por autoridades reguladoras internacionais, a presença deste composto nos medicamentos e ações foram tomadas. Desde então, este assunto é de grande importância para o setor regulado (ANVISA, 2019a).

Sendo assim, houve a necessidade de alinhar com as propostas internacionais com o objetivo de assegurar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos produzidos no Brasil. Além disso, a candidatura da ANVISA para

fazer parte do PIC/S é de grande relevância para a construção desta RDC (ANVISA, 2019j).

A RDC nº 362/2020, conceitua quem é o fabricante de insumos farmacêuticos ativos, que são todos os estabelecimentos envolvidos na fabricação de IFA. Conceitua, também, o que é relatório conclusivo, que é o relatório que descreve claramente a situação da empresa quanto ao cumprimento das boas práticas de fabricação (ANVISA, 2020h).

Além disso, orienta no processo de certificação de boas práticas de fabricação. A documentação necessária para a certificação, conforme instruído pela RDC nº 362/2020, é:

- Formulários de petição que são específicos;
- Certificado ou documento que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, emitido pela autoridade sanitária do país onde está instalado o produtor do IFA. Dependendo do idioma, deverá ser enviado o certificado original e cópia traduzida;
- Arquivo mestre da planta da empresa que será inspecionada;
- Último relatório da qualidade do produto RQP ou validação quando o RQP não estiver disponível;
- Lista de todas as inspeções realizadas nos últimos três anos;
- Lista de todos os insumos fabricados no estabelecimento, com indicação dos que serão exportados;
- Declaração que indique os países que o IFA está regularizado; e
- Cópia do relatório de inspeção emitido por autoridade sanitária de país reconhecido como equivalente pela ANVISA em relação às medidas e aos controles aplicados para comprovação de BPF, acompanhado de declaração atestando conformidade com este relatório.

O arquivo mestre da planta é um documento elaborado pelo fabricante de medicamentos e de IFA e contém informações específicas sobre as políticas de qualidade, atividades, operações de produção e controle de qualidade, e quaisquer

operações em edifícios próximos. É fundamental para as inspeções de BPF (ANVISA, 2019f).

O AMP deverá conter informações gerais sobre o produto e fabricante, tipo e capacidade dos equipamentos utilizados na produção do IFA, plantas baixas das edificações, fluxograma de produção de cada IFA solicitado, diagrama do sistema de água e sistema de ar (ANVISA, 2020h).

Apesar de ser exigida a lista de todos os IFAs fabricados naquele local, a certificação é por linha de produção. O uso da certificação emitida por autoridades reconhecidas pela ANVISA, traz um ganho processual grande. As informações confidenciais serão enviadas por aditamento 30 dias após protocolo do peticionamento inicial, se não for feita inclusão de informações, será indeferido (Ibidem).

Importante frisar que é necessário ter entidade legal no Brasil ou a empresa que está peticionando o registro inicial será responsável pela manutenção da certificação. Quem peticiona é o detentor do DIFA – preferencialmente - ou o detentor do registro do medicamento, pois precisa ter CNPJ (ANVISA, 2014b).

Quem peticiona acaba se tornando responsável pela manutenção da certificação e neste caso há a necessidade da existência de entidade legal desse fabricante no país. O CBPF é premissa para CADIFA válido e a CADIFA é premissa para o registro do medicamento (ANVISA, 2020f), por fim, o DRM acaba se tornando figura interessada. Uma vez que o CBPF um documento público, qualquer DRM pode utilizar.

O Quadro 4 resume o processo de certificação adotado pela ANVISA que faz uma análise prévia antes de decidir. A decisão quanto à forma de certificação irá depender da verificação do cumprimento dos requisitos preconizados na regulamentação (ANVISA, 2020h).

Quadro 5 – CBPF

Certificação de Boas Práticas de Fabricação	
Avaliação documental com avaliação de agência “equivalente”	Certificação sem inspeção da ANVISA
Avaliação documental + análise de risco	Certificação sem inspeção da ANVISA

	(baixo risco)
Avaliação documental + avaliação de risco + inspeção da ANVISA	Certificação com inspeção da ANVISA (alto risco)

Fonte: adaptado da RDC nº 362/2020.

A qualquer momento a ANVISA poderá realizar inspeção no local de fabricação. Caso a empresa recusar-se a receber a inspeção, um processo administrativo será aberto, a importação poderá ser suspensa, bem como comercialização e uso, podendo até culminar em recolhimento de IFA (ANVISA, 2020h).

É preciso o CBPF, cuja concessão de está estabelecida na RDC nº 39/2013, para todos os IFAs utilizados na produção de medicamentos, mas com o plano de racionalização de inspeções locais, não serão sempre todos os locais que serão inspecionados pela ANVISA, por isso, é tão relevante para a ANVISA a adesão ao PIC/S (ANVISA, 2019j).

5.2 PRINCIPAIS DIFERENÇAS

Há um ganho processual muito grande com o novo marco regulatório, além disso, podemos afirmar que a estruturação do novo modelo leva em conta a premissa de assegurar a segurança, a eficácia e qualidade do medicamento. O alinhamento com as diretrizes internacionais também é um fator de destaque (ANVISA, 2019j). Comparativamente, na regulamentação anterior, havia um número limitado de IFAs submetidos ao registro. Com o modelo atual, todos os IFAs utilizados nos medicamentos possuem requisitos para a sua utilização. Além disso, o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo, no modelo anterior, era analisado diversas vezes. Com o modelo atual, espera-se que cada versão de DIFA seja analisado uma única vez (Ibidem). As diferenças podem ser visualizadas no Quadro 5, que descreve, comparativamente, as principais diferenças entre os modelos.

Quadro 6 – Comparativo entre modelo atual e novo marco regulatório de IFA

Situação	Modelo atual (via RDC nº 57)	Novo marco relatório de IFA (tríade de RDCs)
Abrangência	30 IFAs seus sais, ésteres, éteres e hidratos	Todos os IFAs
Análise do DIFA pela ANVISA	Diversas vezes	Uma única vez
CADIFA	Não	Sim
CBPF	Apenas para os IFAs passíveis de registro	Para todos os IFAs
Ciclo de vida do IFA	Não	Sim
Detentor do DIFA	DRM	Tende a ser o fabricante
DIFA versionado	Não	Sim
Notificação anual	Não	Sim
Programa de inspeções	Não	Sim
Publicação do registro no DOU	Sim	Não
Registro	Sim	Não

Fonte: autora

5.3 A TRANSITORIEDADE

Verificamos que a transitoriedade já “está acontecendo”, pois a partir do momento que foi publicado que a ANVISA revisaria as normas, cerca de dois anos atrás, os envolvidos começaram a preparar-se para esta alteração. Foram criados grupos de trabalho, consultas públicas, diálogos setoriais e foram feitas diversas contribuições (ANVISA, 2019j).

Com a publicação das normas, a transitoriedade será gradual e o status do produto acabado será considerado. A RDC nº 359/2020 certamente é a resolução que mais se destaca na transitoriedade. Novos produtos que estão em desenvolvimento e contenham IFAs da RDC nº 57/2009, que serão protocolados até março de 2021, poderão optar pela forma de submissão e será opcional via RDC nº 57/2009 ou CADIFA.

Para os produtos que já estão no mercado, registrados, serão mantidos os procedimentos de renovação/regularização até a revogação da RDC nº 57/2009, o que acontecerá em 01 de março de 2021. Para novos registros de medicamentos, será opcional a solicitação de CADIFA até três anos, considerando o prazo de dezoito meses de produção de lote piloto (ANVISA, 2020f).

Como já descrito, a partir de março de 2021, a RDC nº 57/2009 e as IN nº nº 15/2009 e IN nº 3/2015, bem como a Nota Técnica nº 01/2016, serão revogadas, ou seja, os produtos, a partir desta data, deverão ser regularizados de acordo com a nova regulamentação (Ibidem).

Em três de agosto de 2023, acabará o período de transitoriedade e todos os IFAs serão submetidos à COIFA por meio do CADIFA. De agosto de 2020 até fevereiro de 2022, poderá ser feito lote piloto nos moldes da RDC nº 57/2009 ainda. De agosto de 2020 até agosto de 2023 será opcional (Ibidem).

Para os IFAs que a RDC nº 57/2009 abrange, de produto que já está no mercado com registro de IFA, deverão ser realizados os pós-registros previstos no registro de IFA e no medicamento até a revogação da RDC nº 57/2009, bem como a renovação do registro (ANVISA, 2020f).

Para produtos ainda em desenvolvimento e que serão protocolados o registro entre agosto de 2020 e março de 2021, poderá fazer pela RDC nº 57/2009 ou por CADIFA. Para os IFAs que não são contemplados pela RDC nº 57/2009, será optativo fazer via CADIFA, como já mencionado (Ibidem).

Para todos os insumos farmacêuticos ativos, a partir de agosto de 2023, será somente via CADIFA. Ou seja, nessa data, o marco regulatório de IFA entra totalmente em vigor (Ibidem).

5.3.1 Desafios do Detentor do DIFA

Um desafio do detentor do DIFA é a nova dinâmica adotada, embora similar ao já praticado em outros mercados, há uma definição clara de funções e, certamente, como o fabricante irá se comportar frente ao exigido pela autoridade sanitária brasileira e o cumprimento de prazos poderá ser um fator limitante.

A interação direta com a ANVISA, sem intermediação do detentor do registro do medicamento, exigirá adaptação e flexibilidade para atendimento das normas. Outro ponto a ser considerado, é a barreira do idioma, que embora seja utilizado o inglês em sua maioria, poderão haver erros de tradução, além do mais, o *site* da ANVISA e o sistema de peticionamento são em português.

Haverá também um incremento na demanda de inspeções para certificação (entre ANVISA e cliente). Poderão ocorrer eventuais investimentos para adequação, frente às demandas oriundas da nova dinâmica (CBPF/CADIFA), e a disponibilidade do fabricante em ceder quanto aos investimentos também é um questionamento.

5.3.2 Desafios da ANVISA

A ANVISA terá como um grande desafio a capacidade de processamento da demanda dentro dos prazos estabelecidos. Embora não haja prazo definido para emissão da CADIFA, o gerenciamento, logística de comunicação, envio e recebimento de informações será um ponto de atenção para a agência.

Não está estabelecido, também, como será o gerenciamento das emissões de CADIFA, como será a comunicação. Além disso, a avaliação de situações não previstas em norma, certamente é um grande desafio.

5.3.3 Desafios dos Detentores do Registro do Medicamento

A revisão dos projetos em desenvolvimento, a situação dos fabricantes de IFA, é uma situação que os detentores de registro de medicamentos já terão que lidar, com a entrada em vigor das resoluções. Para as submissões de pós-registro, deverá ser revisada a estratégia a ser adotada, se será via CADIFA ou pelo modelo da RDC nº 57/2009 no prazo de transitoriedade.

Acredita-se que cada decisão deverá ser de forma individual para cada medicamento em questão. Outro ponto de atenção é a qualificação in loco, que deverá ser realizada pelo DRM e que tem um custo alto. Para esta situação, deverá ser pensada estratégia de otimização de inspeção junto aos fabricantes de IFA.

A partir da publicação do novo marco regulatório de IFA, os critérios de prospecção de fabricantes de IFAs deverão ser revistos, pois fabricantes melhores e preparados para atender a regulamentação brasileira, serão muito mais interessantes para o DRM.

A comunicação do DRM e os fabricantes de IFAs deverá ser de forma assertiva, clara e transparente para a garantia da manutenção de CADIFA e o processo de notificação das alterações, bem como quaisquer mudanças para não haver surpresas por parte da indústria.

5.3.4 O mercado como um todo

Definivamente, é um momento de discussão sobre como atingir o equilíbrio e a relação preço x qualidade do IFA. O abastecimento do mercado é um fator a ser levado em consideração, pois pode haver desinteresse por parte dos fabricantes em atender a nova regulamentação.

Poderá haver perda de competitividade, uma vez que um IFA com CADIFA válido favorece a comercialização de medicamentos. Porém, o CADIFA é um indicador de qualidade e as informações relacionadas a IFA, não serão um fator que pode determinar um indeferimento.

A incerteza do comportamento da ANVISA sobre as decisões em caso de não atendimento aos requisitos realizados, poderá afetar o portfólio dos fabricantes dos medicamentos.

Visto isso, a partir da emissão das primeiras CADIFAs e processo de manutenção do ciclo de vida dos DIFAs, é que será possível visualizar o real impacto da atualização da regulamentação de IFA.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

A questão do Certificado de Boas Práticas de Fabricação de IFA e quem iniciará este trâmite, uma vez que é necessária entidade local (CNPJ), é o mais questionado, porém, a ANVISA já lançou a CP nº 805 de 27 de março de 2020, que tem como objetivo revogar a RDC nº 39/2014 e revisar este assunto (ANVISA, 2020c).

Como já descrito, a entidade solicitante será responsável pela manutenção do CBPF, este é público e qualquer outra entidade poderá utilizá-lo, havendo necessidade. Portanto, é necessário discutir o assunto, para alinhar essa questão. A intenção da Agência Nacional de Vigilância Sanitária é de que todos se adequem aos poucos, facilitar as ações e diminuir retrabalho.

7 CONCLUSÃO

Com base no estudo realizado, concluiu-se que o Brasil, representado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, está em harmonia com o cenário mundial no que diz respeito à regulamentação. Uma vez que é membro do ICH, a tendência é que fiquemos mais próximo da isonomia.

Como um grande produtor de medicamentos e consumidor de IFAs, o Brasil está altamente alinhado com o objetivo de garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e seguimos uma legislação rígida, muito mais agora com o novo marco regulatório de IFA.

O novo marco regulatório proporciona diversos benefícios, tanto para o setor regulado, quanto para o setor regulador, e conseqüentemente para o consumidor, diminuindo retrabalho, aumentando os requisitos dos IFAs utilizados nos medicamentos, atribuindo responsabilidades para cada um.

Acredita-se que o principal desafio da nova regulamentação é o período de transitoriedade, contato com os fabricantes de IFA e procedimentos a serem realizados. Para isso, a ANVISA vem publicando diversos materiais e guias para auxiliar, além de manter o SAT para questionamentos.

Com a nova regulamentação, o mercado brasileiro de fabricação de IFAs está, mais que nunca, recebendo estímulo para o seu crescimento. O Brasil está cada dia mais alinhado com a regulamentação internacional e é um dos países mais regulados, apontando para uma tendência de crescimento do mercado.

A ANVISA pretende seguir revisando as normas que concernem o assunto sempre que necessário, sendo uma grande interessada em manter o tema em dia. Além disso, vem aprimorando seus sistemas para atender as empresas fabricantes de medicamentos, fabricantes de IFAs e comunidade.

REFERÊNCIAS

2º Diálogo Setorial CP 682, 683, 688 e 689/2019. 2019. (239 min.), son., color. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=6V5uPrPPUQg&t=>. Acesso em: 22 nov. 2020.

ABIFINA. Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. 2020. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/estatisticas.php>. Acesso em: 22 nov. 2020.

ABIQUIFI. Associação Brasileira da Indústria de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. 2020. Disponível em: <http://abiquifi.org.br/>. Acesso em: 22 nov 2020.

ANVISA. Anvisa é novo membro do ICH. 2016a. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201?p_p_auth=uizAsWb2&inheritRedirect=false. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. Agenda Regulatória. 2020a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria>. Acesso em: 04 out. 2020.

ANVISA. Aprovado regulamento sobre nitrosaminas. 2019a. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5499553&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=aprovado-regulamento-sobre-nitrosaminas-&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DAprovado%2Bregulamento%2Bsobre%2Bnitrosamidas%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 02 nov. 2020.

ANVISA. Ata da Reunião Ordinária Pública nº 4, de 25 de março de 2020. 2020b. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33760/5793795/Ata+da+Reuni%C3%A3o+Ordin%C3%A1ria+P%C3%BAblica+n%C2%BA+4%2C+de+25+de+mar%C3%A7o+de+2020/43c0389d-f6a2-402e-bf2a-55f1551e259c>. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Biblioteca de Insumos Farmacêuticos**. BRASIL, 2019b. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33880/4967127/Biblioteca+de+%20Insumos_Portal.pdf/115daaa0-f71e-45d8-9937-64f84c317510. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Consulta Pública**: CP nº 682 de 12 de agosto de 2019. BRASIL, 2019c. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/Consulta+Pu%C2%B4blica+682.pdf/36891e38-b30d-4648-b193-f5932314845f>. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Consulta Pública**: CP nº 683 de 12 de agosto de 2019. BRASIL, 2019d. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/Consulta+Pu%C2%B4blica+683.pdf/8ef7f170-ecb3-4cf4-b160-fbc3ed430463>. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Consulta Pública**: CP nº 688 de 12 de agosto de 2019. BRASIL, 2019. 2019e. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5182331/Consulta+Pu%C2%B4blica+688.pdf/c2a75b20-c7b2-4490-bfb8-140c80621f20>. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Consulta Pública**: CP nº 805 de 27 de março de 2020. BRASIL, 2020c. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5833170/CP+805.pdf/ab194b8c-fb14-473d-aa00-9035b6ad93a7>. Acesso em: 04 out. 2020.

ANVISA. **Esclareça suas dúvidas sobre arquivo mestre de planta**. 2019f. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/web/guest/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-esclarece-duvidas-sobre-arquivo-mestre-de-planta/219201. Acesso em: 02 nov. 2020.

ANVISA. **GUIA PARA ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM (CTD) PARA O REGISTRO E PÓS REGISTRO DE MEDICAMENTOS**. 2019g. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5594942/%282%29Minuta+Guia+CTD+retifica%C3%A7%C3%A3o.pdf/0d2524e1-dc87-4744-9bbe-9325c27900dc>. Acesso em: 04 out. 2020.

ANVISA. **Instrução Normativa**: IN nº 15 de 17 de novembro de 2009. BRASIL, 2009a. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_15_2009_.pdf/402b7da2-a8bf-4a7c-b0d6-eea598b2a090. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Instrução Normativa**: IN nº 3 de 28 de junho de 2013. BRASIL, 2013. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3295749/IN_03_2013_COMP.pdf/eb60c057-3e43-479d-8174-8c430c199561. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Insumos farmacêuticos ativos: abertas cps 682 e 683**. 2019h. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/insumos-farmaceuticos-ativos-abertas-cps-682-e-683/219201/pop_up?inheritRedirect=false. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Manual CADIFA de Procedimentos Administrativos**. 2020d. Manual CADIFA nº 01, 1ª versão. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/3395623/3859965/Manual+CADIFA/714f00da-50f7-4c82-b4ae-4d57cfec7932>. Acesso em: 04 out. 2020.

ANVISA. **ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO Nº 58/COIFA/DIRE2/ANVISA**. 2019i. Análise de DIFA em medicamento. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/3395623/3859959/OS+58-2019+An%C3%A1lise+de+DIFA+em+medicamento/acbad4a3-0ccb-4d7c-979c-f4a291d96038>. Acesso em: 04 out. 2020.

ANVISA. **Perguntas e Respostas: insumo farmacêutico ativo**. 2018a. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/3395623/0/Perguntas+e+respostas+-+IFA/3f1a139a-b758-4a12-8ea2-499408d3efc2>. Acesso em: 03 out. 2020.

ANVISA. **Perguntas e Respostas: RDC Nº 359/2020**. 2020e. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/3395623/3859959/P%26R+IFA+RDC+359-2020+API+FAQ/09cac2b0-b23e-427a-8483-133f13536788>. Acesso em: 03 out. 2020.

ANVISA. **Perguntas e Respostas: RDC Nº 73/2016**. 2017a. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/418522/Perguntas+e+Respostas+-+RDC+73+2016/4afc528e-7b14-4cff-a7e8-b66318fa94ca>. Acesso em: 04 out. 2020.

ANVISA. **Perguntas e Respostas: registro de medicamentos genéricos, novos e similares**. 2018b. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/418522/Perguntas+e+Respostas+-+Registro+de+Medicamentos+Gen%C3%A9ricos%2C+Similares+e+Novos+%287%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o%29/3bfada1c-67f3-48c5-bba7-4c07e7978f5e>. Acesso em: 04 out. 2020.

ANVISA. **Relatório de Análise de Impacto Regulatório**. BRASIL, 2019j. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/Relat%C3%B3rio+de+AIR+-+CP+682-2019.pdf/1b59efa8-6065-43ac-8894-9fe7390d4591>. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada: RDC nº 200 de 28 de dezembro de 2017**. BRASIL, 2017b. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/%284%29RDC_200_2017_COMP.pdf/007682da-126a-4862-85b3-9ed93b23ec40. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 30 de 15 de maio de 2008.

BRASIL, 2008a. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_30_2008_COMP.pdf/acb718ba-4bce-4f63-b451-1a3e01f30bc4. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019.

BRASIL, 2019k. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/%286%29RDC_301_2019_COMP.pdf/7d991c04-e7a1-4957-aed5-3689c62913b2. Acesso em: 02 nov. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 359 de 27 de março de 2020.

BRASIL, 2020f. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/RDC_359_2020_.pdf/f860edb5-8168-48dc-acfd-ce7e8e7344e4. Acesso em: 04. out. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 361 de 27 de março de 2020.

BRASIL, 2020g. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/RDC_361_2020_.pdf/7bf8ecf5-63a4-4dc5-b2b3-8a0a9ec9004c. Acesso em: 04. out. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 362 de 27 de março de 2020.

BRASIL, 2020h. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5182331/RDC_362_2020_.pdf/099b7952-365e-4c44-96fb-69a751fb3b8b. Acesso em: 04. out. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 39 de 14 de agosto de 2013.

BRASIL, 2014a. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2871537/%284%29RDC_39_2013_COMP.pdf/a33c31f7-586f-4e9a-ba8d-c62f14df2699. Acesso em: 22 nov. 2020

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 45 de 09 de agosto de 2012.

BRASIL, 2012. Disponível em:

<http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28894>. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 57 de 17 de novembro de

2009. BRASIL, 2009b. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_57_2009_.pdf/80beeade-94c0-42d8-9b84-895bc265f8b1. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada:** RDC nº 69 de 08 de dezembro de

2014. BRASIL, 2014b. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3637364/RDC_69_2014_.pdf/4e1c3d6d-120f-4801-b06f-cff4b242bbd0. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada: RDC nº 73 de 07 de abril de 2016.**

BRASIL, 2016b. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/%282%29RDC_73_2016_CO MP.pdf/e179e169-5f43-41c4-831a-8d7d583bcfd3. Acesso em: 22 nov. 2020.

ANVISA. **Temas da AR 2017-2020.** 2020i. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/2017-2020/temas>. Acesso em: 04 out. 2020.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil, Art. 196.** BRASIL, 1988. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 22 nov. 2020.

BRASIL. **Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976.** BRASIL, 1976. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 22 nov. 2020.

BRASIL. **Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999.** BRASIL, 1999. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 22 nov. 2020.

COIFA. **Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos.** BRASIL, 2020a. Disponível em: <https://coifa.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 22 nov. 2020.

COIFA. **Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos: guias internacionais.** BRASIL, 2020b. Disponível em:

<https://coifa.anvisa.gov.br/guiasint.html>. Acesso em: 01 ago. 2020

Discussão do Novo Marco Regulatório de IFA (CP 682/2019, CP 683/2019, CP 688/2019 e CP 689/2019. 2019. (78 min.), son., color. Disponível em:

<https://www.youtube.com/watch?v=LajerEPiBXY&feature=youtu.be>. Acesso em: 07 set. 2020.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **What we do.** EMA, 2020. Disponível em:

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>. Acesso em: 01 ago. 2020.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **What we do.** FDA, 2020. Disponível em:

<https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>. Acesso em: 01 ago. 2020.

IMPRESSA NACIONAL. **Diário Oficial da União - Seção 1 Edição nº 234 de 04/12/2019 - Pág. 127.** 2019. Disponível em:

<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=515&pagina=127&data=04/12/2019>. Acesso em: 04 out. 2020.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Guidelines**. ICH, 2020a. Disponível em: <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>. Acesso em: 02 ago. 2020.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Members & Observers**. ICH, 2020b. Disponível em: <https://www.ich.org/page/members-observers>. Acesso em: 01 ago. 2020.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **The Common Technical Document for the Registration Of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q**. ICH, 2020. Disponível em: <https://www.ich.org/page/ctd>. Acesso em: 02 ago. 2020.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **Applicants**. PIC/S, 2020a. Disponível em: <https://picscheme.org/en/accessions-applicants>. Acesso em: 01 nov. 2020.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. **Introduction**. PIC/S, 2020b. Disponível em: <https://picscheme.org/en/about>. Acesso em: 01 nov. 2020.

UNIÃO EUROPEIA. EUROPEAN COMMISSION. **Medicamentos para uso humano**. 2020. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/human-use_en. Acesso em: 01 ago. 2020.

VAZOLLER, A. **Introdução ao estudo das viabilidades técnica e econômica de processos químicos**: Estimativas de custos de capital e operacional a níveis de projeto conceitual e básico. 1. ed. Campinas: Alex Vazoller, 2017. p. 487.

VIEIRA F., et al. **A Regulação de Medicamentos no Brasil**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 671.