

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Novo marco regulatório de IFAs no Brasil:
Impactos nas indústrias farmoquímicas e farmacêuticas**

Pedro Henrique de Sousa Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Valter Araujo Feitosa

São Paulo

2025

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1. Evolução da indústria farmacêutica no Brasil.....	5
1.2. A dependência de IFAs importados no Brasil.....	6
1.3. Cenário regulatório atual de IFAs no Brasil.....	7
2. OBJETIVOS.....	8
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	8
3.1. Estratégias de pesquisa.....	8
3.2. Critérios de inclusão.....	9
3.3. Critérios de exclusão.....	9
3.4. Coleta e análise dos dados.....	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
4.1. Histórico de desenvolvimento e regulamentação da indústria farmoquímica brasileira.....	11
4.2. Novo marco regulatório de IFAs no Brasil.....	15
4.2.1. RDC nº 359, de 2020.....	20
4.2.1.1. Quanto ao DIFA e seu respectivo detentor.....	24
4.2.1.2. Quanto ao ciclo do DIFA.....	36
4.2.1.3. Quanto a CADIFA e seu respectivo detentor.....	38
4.2.2. RDC nº 361, de 2020.....	44
4.2.3. RDC nº 672, de 2022.....	46
4.3. Experiências internacionais.....	54
5. CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS.....	58
ANEXOS.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIFINA	Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades
ABIQUIFI	Associação Brasileira de Indústria de Insumos Farmacêuticos
AMP	Arquivo Mestre da Planta
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
BPD	Boas Práticas de Documentação
CADIFA	Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CEP	<i>Certificate of Suitability</i>
COIFA	Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos
CP	Consulta Pública
CPQ	<i>Confirmation of Prequalification</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DIFA	Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
DMF	<i>Drug Master File</i>
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IN	Instrução Normativa
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SINDUSFARMA	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos
SUS	Sistema Único de Saúde

RESUMO

SILVA, P. H. S. **Novo marco regulatório de IFAs no Brasil: Impactos nas indústrias farmoquímicas e farmacêuticas**. 2025. 66 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

Palavras-chave: Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), Anvisa, Marco Regulatório, ICH e Indústria Farmacêutica.

INTRODUÇÃO: O novo marco regulatório de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) no Brasil representa uma mudança significativa na regulamentação do setor, alinhando as normas nacionais com as práticas internacionais. Este tema é relevante devido à necessidade de reduzir a dependência brasileira de IFAs importados e de fortalecer a indústria farmoquímica nacional. A implementação de normas como o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) visa garantir a qualidade dos IFAs e simplificar os processos de registro de medicamentos. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é analisar as principais mudanças introduzidas pelo novo marco regulatório de IFAs, compará-lo com regulamentações anteriores e avaliar seu impacto nas indústrias farmacêuticas, tanto nacionais quanto internacionais. Além disso, busca-se identificar os desafios e oportunidades para os fabricantes de IFAs e os titulares do registro de medicamentos. **MATERIAL E MÉTODOS:** A metodologia adotada foi uma revisão da literatura abrangente, envolvendo regulamentações, documentos oficiais, notícias e publicações científicas relevantes ao tema. As palavras-chave utilizadas nas pesquisas incluíram "IFA", "Anvisa", "marco regulatório" e "indústria farmacêutica". A seleção dos materiais seguiu critérios de inclusão e exclusão, focando em publicações dos últimos 20 anos, em inglês ou português. **RESULTADOS:** Os resultados indicam que o novo marco regulatório promove uma maior eficiência e qualidade na fabricação de medicamentos, ao mesmo tempo em que oferece uma oportunidade para reduzir a dependência de IFAs importados. A análise do DIFA de forma independente e centralizada pela Anvisa é um avanço significativo, resultando em um ganho administrativo considerável. No entanto, desafios como a adaptação dos fabricantes às novas exigências e a necessidade de comunicação eficaz entre as partes envolvidas foram identificados. **CONCLUSÃO:** O novo marco regulatório de IFAs é um passo crucial para o fortalecimento da indústria farmacêutica brasileira, promovendo a inovação e garantindo a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. A implementação bem-sucedida dessas regulamentações pode levar a uma maior independência do Brasil em relação aos IFAs importados e a um posicionamento mais competitivo no cenário internacional.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Evolução da indústria farmacêutica no Brasil

A fabricação de medicamentos é um processo complexo que usualmente começa com a fabricação de intermediários químicos de síntese, cujas matérias-primas geralmente vêm da nafta, proveniente da indústria petroquímica, ou da biomassa, como extratos de vegetais. Esses intermediários são utilizados pela indústria farmoquímica para produzir os fármacos através de um processamento químico. Os fármacos, por sua vez, são combinados com excipientes específicos pela indústria farmacêutica (etapa de formulação) para criar os medicamentos (Costa *et al.*, 2014). Conforme o atual entendimento, fármacos, também conhecidos como insumo farmacêutico ativo (IFA), refere-se a qualquer substância, produzida mediante processos de extração, de síntese química ou biotecnológica ou da combinação destes, introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como princípio ativo, podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença (Anvisa, 2020a). Em função disso, a fabricação de IFAs de alta qualidade e, por conseguinte, de medicamentos, é fundamental para garantir que a população brasileira tenha acesso aos medicamentos essenciais, de acordo com que define a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) do Sistema Único de Saúde (SUS) (Anvisa, 2004).

Desde o início do século XX até os anos de 1930, a indústria farmacêutica no Brasil limitava-se à manipulação de IFAs de origem animal e vegetal, incluindo, por exemplo, vacinas e soros (Prado, 2011). Entre os IFAs derivados da biodiversidade brasileira, destacam-se alguns casos de sucesso, como o captopril, originado de um peptídeo extraído do veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*), e a naftoquinona lapachol, inicialmente isolada do ipê-roxo (*Handroanthus impetiginosus* (Mart ex DC.)), que foi usada no século 19 para tratar malária e serviu como modelo para a síntese do antimalárico atovaquona (MEIRELLES; RUPPELT, 2023).

Entretanto, a Segunda Guerra Mundial e a adoção de medidas e planos desenvolvimentistas a partir das décadas de 1940 e 1950 fortaleceu a entrada de indústrias farmacêuticas transnacionais para o Brasil, o que reduziu as importações de medicamentos a um nível residual (Kornis; Braga; Paula, 2014). Entretanto, os IFAs

necessários para a produção interna continuaram a ser importados em quantidades crescentes (Palmeira Filho; Pan, 2003).

A partir dos anos de 1990, entretanto, o Brasil passou por profundas transformações, sendo que a indústria farmacêutica foi uma das indústrias que mais sofreram modificações devido a abertura comercial, estabilização econômica do país, criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), agência reguladora brasileira independente do Estado, configurada como autarquia sob regime especial e vinculada ao Ministério da Saúde, bem como a publicação da Lei de Propriedade Industrial (BRASIL, 1996) e da Lei dos Genéricos (BRASIL, 1999a). Particularmente, a Lei dos Genéricos trouxe uma nova dinâmica a esta indústria, no qual era dominada, até esta época, por grandes laboratórios farmacêuticos transnacionais (Prado, 2011).

Atualmente, a indústria farmacêutica no Brasil é formada por empresas nacionais (EFNs), transnacionais (ETNs) e laboratórios oficiais públicos. Nos últimos 20 anos, as EFNs ganharam destaque através da produção de medicamentos genéricos e começaram, ainda que de maneira inicial, a fabricar medicamentos com inovações incrementais (Paranhos et al., 2021). Contudo, os EFNs têm demonstrado um crescimento significativo, aumentando os investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), inclusive nas áreas de medicamentos biotecnológicos, biossimilares e fitoterápicos (Teixeira, 2014). Em contrapartida, as ETNs, oriundas de países desenvolvidos, se concentram na comercialização de medicamentos novos e inovadores, em grande parte importados. Além disso, essas empresas mantêm as atividades de P&D em suas matrizes e transferem para o Brasil apenas as inovações já amplamente adotadas nesses países. Já os laboratórios públicos, como o Instituto Butantan (BUTANTAN), Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (BIOMANGUINHOS) e Instituto de Tecnologia em Fármacos (FARMANGUINHOS) concentram-se na produção de medicamentos, soros e vacinas, especialmente produtos de classes terapêuticas que têm baixo interesse por parte das empresas privadas, visando atender às necessidades do SUS (Paranhos et al., 2021).

1.2. A dependência de IFAs importados no Brasil

Diante deste histórico e os últimos impactos na saúde global, o mercado

farmacêutico continua crescendo no Brasil, representando, no ano de 2020, o sexto maior mercado farmacêutico do mundo (Sindufarma, 2020). Apesar do progresso do setor farmacêutico brasileiro nas últimas décadas, o país ainda enfrenta uma significativa dependência de importação de IFAs, o que coloca a soberania do país em risco. Isso porque, um problema de qualidade ou de fornecimento destas matérias primas afeta toda a cadeia produtiva de medicamentos no país (Costa; Bôas; Rito, 2023). Observa-se que o fortalecimento da indústria farmacêutica brasileira ao longo das décadas não resultou nas mesmas oportunidades para a indústria farmoquímica.

De acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI), apesar da indústria farmacêutica brasileira estar entre as 10 maiores do mundo, apenas 5% dos IFAs utilizados na fabricação de medicamentos são produzidos no país, sendo que a maior parte é importada de países como China e Índia, em termos quantitativos (Giombelli, 2024). Para Norberto Prestes, Presidente Executivo da ABIQUIFI, o Brasil precisará investir entre US\$ 500 milhões e US\$ 1 bilhão para reduzir, em parte, esta dependência (Abiquifi, 2021).

Vale salientar que isso ocorre, porque a indústria farmoquímica é um setor de menor lucratividade, onde a competição se dá principalmente por preço. Dessa forma, a dinâmica do mercado não estimula a produção local, resultando na dependência da indústria farmacêutica global de poucos produtores, majoritariamente situados na Índia e na China. A discrepância entre a produção de IFAs e medicamentos e a necessidade de fortalecer a indústria farmoquímica ganhou destaque no país durante a crise enfrentada pelo desabastecimento de penicilina, utilizados para o tratamento de sífilis congênita, em 2016, e a pandemia de COVID-19, em 2020 (Paranhos et al., 2021).

1.3. Cenário regulatório atual de IFAs no Brasil

Com o crescimento da Anvisa ao longo dos anos e sua participação em entidades internacionais, como o Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) e o Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), novas regulamentações foram introduzidas para alinhar as normas regulatórias nacionais às práticas internacionais, incluindo o novo marco regulatório (MR) de IFAs, objeto de estudo do presente trabalho

(Anvisa, 2024a).

Portanto, o objetivo deste trabalho de conclusão de curso (TCC) é realizar uma revisão da literatura sobre o novo MR de IFAs no Brasil, examinando, analisando e discutindo o panorama regulatório relacionadas ao registro sanitário e mudanças pós-registro de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares, bem como aquelas regulamentações diretamente ligadas à temática de IFAs. O intuito deste trabalho é descrever e analisar como as indústrias farmacêuticas, nacionais e internacionais, podem implementar os requisitos legais e sanitários estabelecidos pelo novo MR de IFAs, além de avaliar o impacto dessas novas regulamentações na indústria farmacêutica, identificando os desafios e as oportunidades para os fabricantes de IFAs e os titulares do registro de medicamentos.

2. OBJETIVOS

Com base no exposto, o presente trabalho teve como objetivo analisar as principais mudanças introduzidas pelo novo MR de IFAs no Brasil e compará-lo com as regulamentações anteriores, estudar a internacionalização do novo MR, avaliar a aplicabilidade dessa nova dinâmica em outros países que já adotam regulamentações semelhantes, identificar as vantagens e desafios para fabricantes de IFAs e medicamentos, tanto nacionais quanto internacionais, após a implementação do novo MR de IFAs no Brasil e examinar como o novo MR afeta as estratégias de registro e pós-registro das empresas titulares de medicamentos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

A metodologia adotada consistiu em uma extensa revisão de regulamentações, documentos oficiais do ICH, notícias pertinentes ao tema, documentos técnicos de entidades farmacêuticas e publicações científicas que contenham, preferencialmente, as seguintes palavras-chave: IFA (em inglês, *Active Pharmaceutical Ingredient* (API)); Anvisa (em inglês, *Brazilian Health Regulatory Agency*); marco regulatório (em inglês, *regulation mark*); ICH e indústria farmacêutica (em inglês, *pharmaceutical industry*). As pesquisas abrangeram bases de dados de bibliotecas eletrônica científica, incluindo CAPES, PubMed®, Google Acadêmico, *Web of Knowledge*, *Scientific Electronic Library*

Online (SciElo), entre outros.

As palavras-chave inseridas em português (e sua respectiva tradução em inglês) foram: “IFA” AND “Anvisa” AND “marco regulatório” AND “ICH” AND “indústria farmacêutica”. Essas palavras-chave devem aparecer no título, resumo ou palavras-chave dos estudos anteriores.

A seleção e análise destas documentações foram realizadas com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

3.2. Critérios de inclusão

Considerando que as palavras-chave mencionadas anteriormente são objetos de pesquisa recente, este presente trabalho incluiu regulamentações, documentos oficiais do ICH, notícias pertinentes ao tema, documentos técnicos de entidades farmacêuticas e publicações científicas publicados nos últimos 20 anos que abordem o tema, com foco preferencial no cenário regulatório de IFAs no Brasil e no mundo. A seleção e análise de dados foram limitadas a documentos escritos em inglês ou português, disponíveis online.

3.3. Critérios de exclusão

Ao longo da revisão, foram descartados dados que não estavam alinhados com o tema da pesquisa ou que continham informações obsoletas. Adicionalmente, foram descartadas publicações científicas duplicadas ou opostas ao delimitado pelos critérios de inclusão.

3.4. Coleta e análise dos dados

Durante a execução do presente trabalho, o tratamento de dados foi realizado de forma quantitativa e qualitativa. A triagem foi aprimorada com base na relevância do título, seguida pela análise do resumo, de modo a limitar a quantidade de resultados obtidos. Os dados selecionados foram analisados e comparados qualitativamente. Vale destacar que as regulamentações nacionais e diretrizes internacionais foram obtidas diretamente dos sites dos órgãos competentes, incluindo o novo portal de legislação da Anvisa, o AnvisaLegis, e outras documentações fora do escopo definido nos critérios de

inclusão foram potencialmente utilizadas para complementar o presente trabalho.

Adicionalmente, foi realizado um levantamento de informações relacionadas ao tema e, por meio da observação das ações tomadas pelas agências regulatórias, especialmente FDA (*Food and Drug Administration*), EMA (*European Medicines Agency*) e Anvisa, foi estabelecido o panorama regulatório atual sobre a produção local de IFAs. Além disso, as páginas eletrônicas de entidades farmacêuticas, incluindo a ABIQUIFI e a Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA), foram consultadas para levantar mais dados sobre esta temática.

Ainda, buscou-se analisar a situação atual e definir as perspectivas futuras para o assunto, considerando os principais desafios enfrentados tanto pelo setor regulado quanto pelas agências regulatórias diante do novo MR de IFAs no Brasil.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Histórico de desenvolvimento e regulamentação da indústria farmoquímica brasileira

Na década de 1960, o Grupo Executivo da Indústria Químico-Farmacêutica (Geifar) foi criado com o objetivo de gerir as diretrizes básicas de inovação da indústria farmacêutica nacional, de modo a reduzir importações, gastos em moeda estrangeira e promover a produção nacional de medicamentos a baixo custo (BRASIL, 1963; Costa *et al.*, 2014). Em 1964, o Geifar se integrou ao Grupo Executivo da Indústria Química (Geiquim), agora focado na concessão de incentivos fiscais para a substituição de importações de IFAs no Brasil (BRASIL, 1964).

Na década de 1970, muitas indústrias nacionais foram transferidas para transnacionais, e a Central de Medicamentos (CEME) foi criada para coordenar a política nacional de medicamentos, substituir as importações de insumos e orientar as compras governamentais de IFAs pelos laboratórios oficiais e de medicamentos produzidos pelos laboratórios privados (BRASIL, 1971; Costa *et al.*, 2014).

Adicionalmente, foi publicado a Lei nº 6.360, em 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, e dá outras Providências (BRASIL, 1976). A referida lei instituiu, em conjunto com seu Decreto regulamentador 79.094, de 1977 (BRASIL, 1977), a obrigatoriedade do registro de IFAs através do Art. 18.

Na década de 1980, a produção de IFAs no Brasil foi intensificada mediante os mecanismos de proteção tarifária, instituídos em 1981 pela Comissão de Política Aduaneira, que aumentaram as alíquotas de importação para IFAs e reduziram os percentuais para intermediários de síntese importados, além do fato do código de propriedade industrial não reconhecer, na época, patentes de medicamentos e de processos químicos (Mitidieri *et al.*, 2015).

Adicionalmente, a Portaria Interministerial nº 4 foi criada em 1984, de modo que elevou as tarifas de importação e proibiu a importação de certos insumos, incentivando a criação de polos de produção no país (Palmeira Filho; Pan, 2003).

O Governo Federal também contou com a Companhia de Desenvolvimento

Tecnológico (CODETEC) para fomentar a produção de IFAs. A CODETEC se concentrou principalmente no desenvolvimento de processos de produção de IFAs através de engenharia reversa. No total, a instituição desenvolveu cerca de oitenta processos, dos quais aproximadamente vinte foram implementados em unidades comerciais por várias empresas brasileiras (Mitidieri et al., 2015).

Como consequência, a produção interna de IFAs aumentou 99% entre 1982 e 1988, enquanto o valor das importações caiu 10% no mesmo período. A importação de intermediários de síntese mais que triplicou, destacando o crescimento da produção local de IFAs. Com isso, a indústria brasileira passou a representar 55% da produção de IFAs e atingiu a autossuficiência na fabricação de medicamentos (Mitidieri et al., 2015).

Na década de 1990, entretanto, houve uma abertura às importações, isenção de tarifas e a promulgação da Lei de Patentes (BRASIL, 1996). A Lei de Genéricos foi publicada (BRASIL, 1999a) e a Anvisa foi criada (BRASIL, 1999b), aumentando a competitividade na produção local de medicamentos. Nesse período, ETNs desativaram a produção local de IFAs, importando-os das matrizes, o que afetou negativamente as indústrias farmoquímicas nacionais, levando ao fechamento de várias unidades produtivas no Brasil. Desde então, a maioria das ETNs opera no país nas etapas finais da cadeia de produção de medicamentos (formulação) e no *marketing* agressivo (Costa et al., 2014). Por exemplo, entre 1989 e 1999, 407 linhas de produção de produtos farmoquímicos foram desativadas, e 110 projetos de investimento no setor não chegaram a ser realizados. Adicionalmente, nesse período, seis das sete unidades de produção de antibióticos no Brasil foram encerradas (Mitidieri et al., 2015).

Antes da criação da Anvisa em 1999, o sistema de vigilância sanitária não incluía informações e documentação técnica sobre os IFAs e seus fabricantes. A partir de 1999, entretanto, com o fortalecimento das normas regulatórias por parte da Anvisa, as empresas farmacêuticas no Brasil ou aquelas que pretendiam atuar no país foram motivadas a se ajustar internamente. Isso era necessário para que estas pudessem cumprir os novos requisitos legais ao solicitar ou atualizar seus registros (Costa; Bôas; Rito, 2023). Observa-se que, a partir da criação da Anvisa, a análise de requisitos técnicos do IFA ocorreu em conjunto com o processo de registro do medicamento. À

título de exemplificação, observa-se um maior controle sobre o IFA e as informações técnicas provenientes do fornecedor do IFA (Costa; Bôas; Rito, 2023).

Nos anos 2000, a crescente dependência da importação de IFAs contribuiu significativamente para o *déficit* comercial do setor nacional, o que dificultou a consolidação de uma base tecnológica nacional e comprometeu a qualidade dos medicamentos produzidos no país (Costa et al., 2014). Em resposta, a Anvisa determinou que as indústrias farmacêuticas implementassem programas de qualificação de fornecedores de IFAs, como pode ser observado pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 2010 (Anvisa, 2010), em conjunto com a implementação do Programa e Boas Práticas de Fabricação (BPF) de IFAs, em 2005, e regulamentou, além disso, o registro compulsório de trinta IFAs sintéticos, assim como seus respectivos sais, ésteres, éteres e hidratos, considerados estratégicos para a sociedade brasileira, com necessidade de inspeção sanitária obrigatória pela Anvisa e validade de cinco anos (com a possibilidade do registro ser revalidado por períodos iguais e sucessivos), como pode ser observado pela RDC nº 57, de 2009 e as IN nº 15, de 2009 (Anvisa, 2009a-2009b) e nº 3, de 2013 (Anvisa, 2013).

Percebe-se que desde 2005, a indústria farmoquímica brasileira é regida pela norma de BPF, que define parâmetros para a rastreabilidade de processos e qualidade das instalações, além de diretrizes para o uso da água e a gestão de resíduos, entre outros aspectos (Mitidieri et al., 2015). Nesse contexto, em 2006, foi formalizada a criação de uma área dedicada a desenvolver atividades relacionadas ao tema, hoje denominada Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos, Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos (COINS), dentro da estrutura da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) da Anvisa.

Vale destacar que a qualidade dos IFAs não cobertos pelas instruções normativas (IN) nº 15/2009 e IN nº 3/2013 foi comprovada em conjunto com o processo de solicitação de registro dos medicamentos sem requisitos específicos para o registro de IFAs. Percebe-se que a RDC nº 57, de 2009, e as suas INs associadas, diferenciavam os requisitos técnicos entre os IFAs sujeitos a registro compulsório e aqueles não sujeitos a tal registro, indicando uma clara falta de isonomia nesta área de

atuação (Moraes, 2020).

Tabela 1. Lista, definida pela Anvisa, de trinta IFAs considerados estratégicos para registro compulsório

Fase de implementação	IFAs sujeitos a registro compulsório
Primeira (IN nº 15/2009)	aciclovir, ampicilina, carbamazepina, carbonato de lítio, ciclofosfamida, ciclosporina, ciprofloxacino, cloridrato de clindamicina, clozapina, efavirenz, fenitoína, fenitoína sódica, lamivudina, metotrexato, nevirapina, penicilamina, rifampicina, ritonavir, tiabendazol e zidovudina
Segunda (IN nº 3/2013)	azitromicina, benzilpenicilina, cabergolina, carboplatina, cefalexina, cefalotina, ceftazidima, ceftriaxona, cisplatina e claritromicina

Fonte: Próprio autor, 2025.

Adicionalmente, foi criada, em 2014, uma outra unidade organizacional especializada na avaliação dos requisitos técnicos dos IFAs para fins de registro, dentro da estrutura da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) da Anvisa. Essa unidade, chamada Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA), é responsável, atualmente, por analisar a documentação do *Drug Master File* (DMF) ou Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA), emitir e revisar a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), bem como cancelar, suspender e revogar a suspensão da CADIFA, de modo a assegurar que o detentor do DIFA controla adequadamente a fabricação do IFA, garantindo a qualidade do insumo conforme a especificação proposta (Anvisa, 2019b).

Em 2014, as legislações sobre o registro de medicamentos novos, genéricos e similares foram consolidadas em um único regulamento, a RDC nº 60, de 2014 (Anvisa, 2014), equiparando os requisitos técnicos para medicamentos e IFAs. A RDC nº 60/2014 proporcionou uma regulamentação mais robusta em relação à compreensão das provas necessárias para assegurar a qualidade, segurança e eficácia no registro de

medicamentos, comparado às normas anteriores. A RDC nº 60/2014 também aumentou a documentação técnica exigida pela Anvisa, incluindo o relatório de desenvolvimento do produto e o estudo da compatibilidade do IFA com os excipientes. Esta resolução foi revogada em 2017, 2020 e 2022, com a publicação da RDC nº 200, de 2017 (Anvisa, 2017), da RDC nº 361, de 2020 (Anvisa, 2020b), e da RDC nº 753, de 2022 (Anvisa, 2022b), respectivamente.

Ademais, em 2019, a Anvisa lançou uma série de Consultas Públicas (CPs) para discutir aspectos importantes sobre o modelo, atualmente obsoleto, de registro de IFAs sintéticos e semissintéticos no país, visando alinhar-se aos padrões internacionais. A CP nº 682/2019 tratou do DIFA e da CADIFA, bem como revogou a RDC nº 57/2009, e as INs associadas. A CP nº 683/2019 tratou de mudanças propostas para a antiga RDC nº 200/2017 e a RDC nº 73/2016. Além disso, as CPs nº 688/2019 e nº 689/2019 concentraram-se nos requisitos para a emissão e renovação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), além dos critérios para a qualificação de fornecedores de IFAs. Este conjunto de CPs teve como objetivo discutir estratégias para melhorar a regulamentação de IFAs e, assim, reduzir a exposição da população a IFAs de baixa qualidade. Os principais pontos considerados na elaboração do novo MR foram a harmonização internacional, eficiência processual e isonomia (Anvisa, 2019a).

Nota-se, portanto, que, a partir da criação da Anvisa, os IFAs sempre foram objetos de regulação para diferentes áreas de atuação, incluindo registro e pós-registro de IFAs e medicamentos, bem como BPF de IFAs e medicamentos, ainda que de modo superficial, em normas da Anvisa. Ao analisar a evolução do cenário regulatório sobre IFAs no país, percebe-se que a análise dos IFAs foi se tornando mais relevante e aprofundada, com novos requisitos sendo incorporados a cada atualização normativa.

4.2. Novo marco regulatório de IFAs no Brasil

Após as discussões nas referidas CPs e uma análise do impacto regulatório, foram publicadas no Diário Oficial da União (DOU), no dia 1º de abril de 2020, uma tríade de normas regulatórias interligadas com objetivo de regularizar os IFAs sintéticos e semissintéticos fornecidos ao mercado brasileiro, e garantir, consequentemente, a qualidade dos mesmos, o que incluiu a RDC nº 359/2020, RDC nº 361/2020 e RDC nº

362/2020 (revogada posteriormente pela RDC nº 672/2022), sendo que (Anvisa, 2020a-2020b; Anvisa, 2022a):

- A RDC nº 359/2020 instituiu o DIFA, a CADIFA, o ciclo de vida do DIFA e mudanças no DIFA, sendo direcionada para o detentor do DIFA;
- A RDC nº 361/2020 alterou a RDC nº 200/2017, e a RDC nº 73/2016, para dispor sobre a DIFA no registro e no pós-registro de medicamento, sendo direcionada para o titular do registro de medicamento, de modo a orientar qual procedimento será necessário para associar o dossiê do medicamento à CADIFA, seja por meio de um novo registro, seja por meio de um pós-registro; e
- A RDC nº 672/2022 dispõe sobre os critérios para CBPF e instituiu o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de IFAs.

Este novo marco regulatório (MR) de IFAs no país inaugurou novas abordagens para a regularização e qualificação de IFAs sintéticos e semissintéticos no país, impactando, conseqüentemente, os processos de registro e pós-registro de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares. A regulamentação do novo MR e as demais exigências regulatórias para o IFAs no Brasil são resultadas do compromisso da Anvisa em convergir com as melhores práticas regulatórias internacionais, dada a sua atuação como membro do Comitê Gestor do ICH (Anvisa, 2024a). Em outras palavras, o novo MR de IFAs formaliza a internacionalização da Anvisa com os guias do ICH relacionados às ações quanto a IFA sintéticos e semissintéticos (Costa; Rito, 2023).

A medida que um país adota práticas de excelência internacionais, maior é a confiança nos padrões de qualidade de seus produtores. Portanto, com a nova regulamentação da Anvisa, os IFAs nacionais poderão ser reconhecidos como alternativas seguras, tanto no Brasil quanto internacionalmente. A harmonização das normas também simplifica o processo de exportação, pois elimina a necessidade de criar dossiês distintos para cumprir as exigências de cada agência reguladora (Abifina, 2019).

O novo MR de IFAs no Brasil é visto como um significativo avanço na

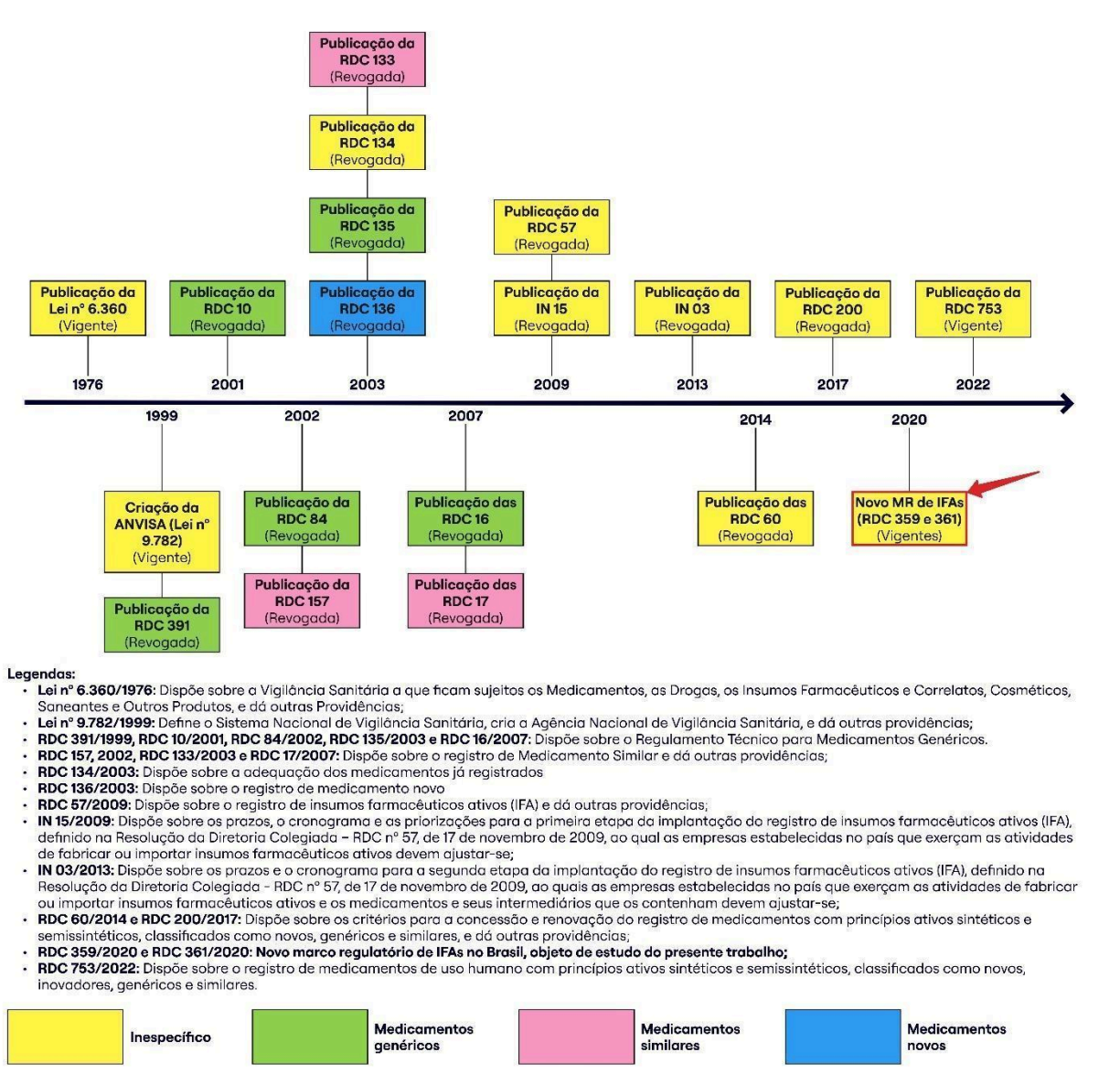
regulamentação de IFAs e seus fabricantes. Isso torna os fabricantes nacionais mais competitivos e permite que os titulares do registro de medicamentos tenham mais fornecedores qualificados. Para a Anvisa, traz maior eficiência e celeridade nas análises de documentação e rigor no controle de matérias-primas. Isso porque, antes da atual regulamentação de IFAs no país, o mesmo DIFA era revisto diversas vezes pela Anvisa a depender do solicitante, processo de registro, rota de síntese, versão do DIFA e/ou local de fabricação. Ou seja, o mesmo DIFA, de um mesmo fabricante, era reanalisado mais de uma vez.

A título de exemplificação, foram identificadas 136 apresentações de medicamentos válidos usando amoxicilina tri-hidratada, sendo que 74 delas utilizam o IFA do mesmo fabricante, compartilhando o mesmo DIFA. Diante do novo MR de IFAs, esse DIFA seria analisado apenas uma única vez, com apenas um processo administrativo para gerenciar seu ciclo de vida, resultando em um ganho administrativo de 98,64% (Anvisa, 2019b).

Em outras palavras, esse novo MR reduzirá os custos operacionais para ambos os lados e fomentará incentivos ao setor farmoquímico brasileiro. Isso ajudará a diminuir a dependência do Brasil das importações de IFAs a longo prazo, graças a instalação de arcabouço regulatório eficiente e reconhecido internacionalmente (Abifina, 2019). Isso porque, o atendimento à regulamentação é um dos principais entraves à entrada da indústria farmoquímica em um país, bem como o domínio de competências tecnológicas e a escala mínima de produção (Mitidieri et al., 2015).

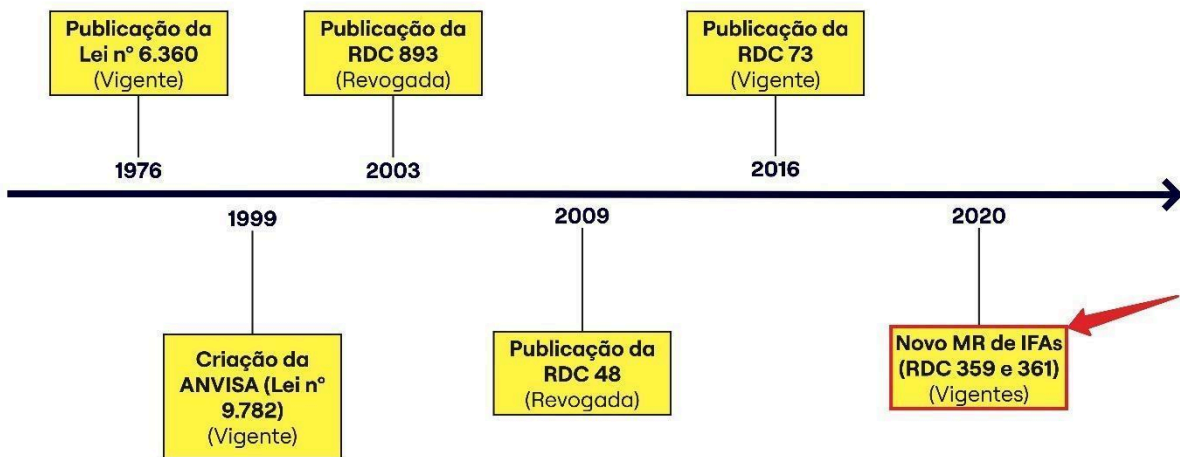
Cabe salientar que este novo MR entrou em vigor em 03 de agosto de 2020, inaugurando um período de transição durante o qual os fabricantes de IFA e os titulares do registro de medicamentos tiveram a opção de apresentar suas solicitações de registro e pós-registro de acordo com os critérios anteriores à CADIFA. Este período de transição se encerrou em 03 de agosto de 2023, momento em que os critérios do novo MR devem estar completamente incorporados tanto pelos fabricantes de IFAs quanto pelos titulares do registro de medicamentos.

Figura 1. Linha do tempo das principais regulamentações envolvendo o arcabouço regulatório de registros de IFAs (sintéticos e semissintéticos) e medicamentos no Brasil



Fonte: Próprio autor, 2025.

Figura 2. Linha do tempo das principais regulamentações envolvendo o arcabouço regulatório de pós-registros de IFAs (sintéticos e semissintéticos) e medicamentos no Brasil

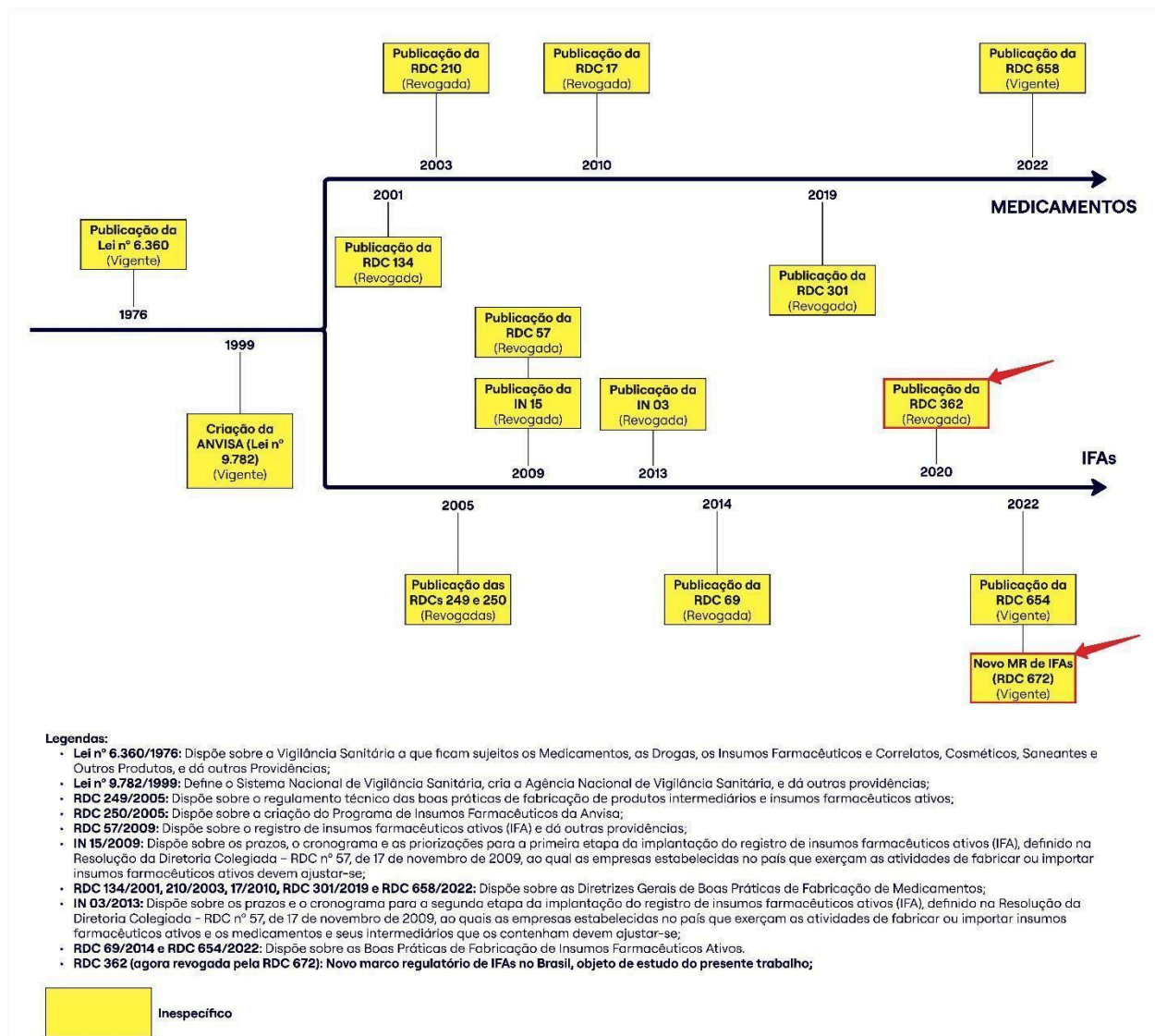


- Legendas:**
- **Lei nº 6.360/1976:** Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências;
 - **Lei nº 9.782/1999:** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências;
 - **RDC 893/2003:** Dispõe sobre o Guia para Realização de Alterações, Inclusões e Notificações Pós-Registro de Medicamentos Novos, Similares e Genéricos;
 - **RDC 48/2009:** Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos específicos, genéricos, novos e similares e dá outras providências;
 - **RDC 73/2016:** Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.
 - **RDC 359/2020 e RDC 361/2020:** Novo marco regulatório de IFAs no Brasil, objeto de estudo do presente trabalho;

 Inespecífico

Fonte: Próprio autor, 2025.

Figura 3. Linha do tempo das principais regulamentações envolvendo o arcabouço regulatório de BPF de IFAs (sintéticos e semissintéticos) e medicamentos no Brasil



Fonte: Próprio autor, 2025.

4.2.1. RDC nº 359, de 2020

A RDC nº 359/2020 entrou em vigor no dia 03 de agosto de 2020, sendo aplicável para todos os IFAs sintéticos e semissintéticos utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares. Esta resolução instituiu o DIFA, a CADIFA, e seus respectivos detentores, a manifestação de interesse e o ciclo de vida do DIFA, conforme observa-se abaixo as respectivas definições (Anvisa,

2020a):

- DIFA: conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um IFA que deverá ser submetido à Anvisa para a solicitação de uma CADIFA. A documentação técnica de qualidade de um IFA é também denominada DMF;
- Detentor do DIFA: empresa que detém o conhecimento de todo o processo de fabricação do IFA e sob cuja responsabilidade é realizada a fabricação do IFA, desde a introdução do material de partida. Preferencialmente, o detentor do DIFA também é o responsável pela fabricação do IFA, mas não é necessariamente a regra. O detentor do DIFA pode ser tanto a sede administrativa do fabricante do IFA quanto a *holding* do grupo ao qual o fabricante pertence;
- CADIFA: instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA à RDC n° 359/2020. Em outras palavras, este documento confirma que a qualidade do IFA é corretamente monitorada pelos testes que formam sua especificação. Entretanto, a CADIFA não substitui o Certificado de Análise (CoA) do IFA e não assegura que um lote do IFA cumpre com as especificações vigentes. A análise do DIFA não busca verificar a conformidade com as BPF do IFA, embora o fabricante deva garantir que o IFA seja produzido segundo os requisitos de BPF. Portanto, a CADIFA não é equivalente ao CBPF e não o substitui;
- Detentor da CADIFA: detentor do DIFA após concessão da CADIFA;
- Manifestação de interesse: instrumento que demonstra o interesse do detentor do DIFA em obter a CADIFA de forma não associada a petição de registro ou pós-registro de medicamento; e
- Ciclo de vida do DIFA: manutenção do ciclo de vida do DIFA mediante o gerenciamento de pós-registros que alteram o conteúdo aprovado do DIFA, cabendo o detentor do DIFA submeter estas mudanças à Anvisa, conforme condições e documentação comprobatória, ora já definida em regulamentação.

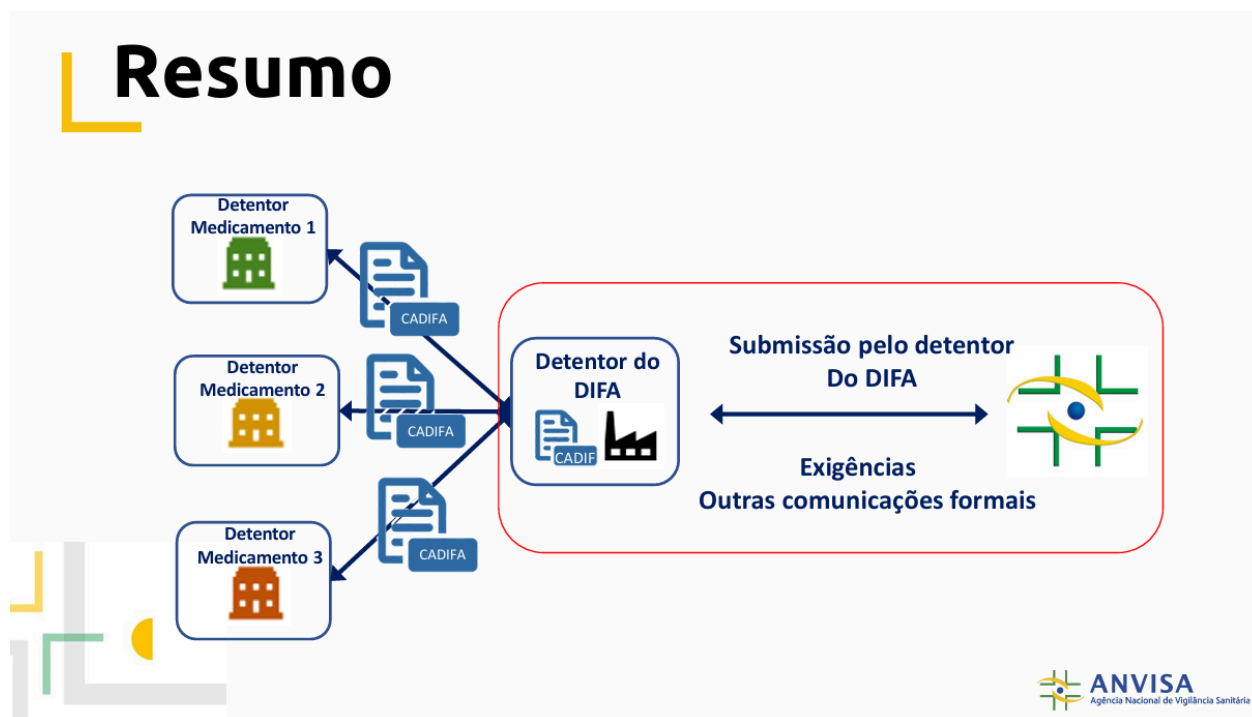
O racional por trás da regulamentação de IFAs no país foi completamente modificado, passando de um modelo em que o DIFA era avaliado junto com o dossiê de registro do medicamento (exceto para os IFAs considerados estratégicos e mencionados na RDC n° 57/2009) para um modelo, reconhecido internacionalmente e

descrito na RDC nº 359/2020, em que o DIFA será avaliado de forma totalmente independente e centralizada pela COIFA (maior harmonização da análise técnica), além deste modelo vigente estar conectado com as normas de registro e pós-registro de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares (Anvisa, 2023).

Este novo MR, além de ter revogado principalmente a RDC nº 57/2009, juntamente com as INs associadas, modificou a dinâmica de interação entre o detentor do DIFA com CADIFA, o titular do registro do medicamento e a Anvisa, estabelecendo um novo canal administrativo direto entre o detentor da DIFA com CADIFA e a Anvisa para a análise da documentação do DIFA, isentando a indústria farmacêutica de realizar o intermédio da comunicação entre ambas as partes para assuntos envolvendo o DIFA em contextos de registro e/ou pós-registro de medicamentos. Por outro lado, o novo MR exige que as indústrias farmacêuticas realizem o monitoramento e controle sistemático mais rigoroso sobre os detentores do DIFA em cada etapa de aquisição (Costa; Bôas; Rito, 2023).

É importante ressaltar que, para o detentor do DIFA sem CADIFA, a comunicação entre as partes e o fluxo de envio de documentação continuará sendo como antes, com a indústria farmacêutica atuando como intermediadora em todas as comunicações, mediante mudanças do DIFA sem CADIFA que não implique na emissão de uma nova CADIFA, em contextos de pós-registro de medicamento. Já em contextos de registro de medicamentos, a CADIFA e o CBPF de IFA válidos são necessários para o deferimento do registro. Ou seja, a comunicação direta entre a Anvisa e o detentor do DIFA só será aplicável enquanto o último possuir uma CADIFA válida ou enquanto a CADIFA do último estiver em trâmite de ser emitida (Anvisa, 2020a).

Figura 4. Atual comunicação entre o detentor do DIFA com CADIFA, titular do registro do medicamento e Anvisa



Fonte: Anvisa, 2023.

Os principais desafios relacionados ao novo MR de IFAs impactam diretamente o detentor do DIFA, a Anvisa e o titular do registro do medicamento. Para o detentor do DIFA, há necessidade de adaptação à nova dinâmica, que exige o cumprimento rigoroso de prazos e interação direta com a Anvisa, além de enfrentar barreiras como o idioma e maior demanda por inspeções e investimentos para adequação às normas (CBPF/CADIFA). A Anvisa, por sua vez, precisará gerenciar a alta demanda de solicitações de forma eficiente, enfrentando desafios logísticos e em situações não previstas. Para os detentores de registro de medicamentos, será necessário revisar estratégias de submissão no período de transição e custos relacionados à qualificação de fabricantes de IFAs *in loco*. O novo MR também exige alteração nos critérios de prospecção de fabricantes de IFAs, priorizando aqueles capacitados a atender as normas brasileiras. Além disso, a comunicação clara e transparente entre o titular do registro do medicamento e os fabricantes de IFA será essencial para evitar problemas com CADIFA e notificações de mudanças.

4.2.1.1. Quanto ao DIFA e seu respectivo detentor

Para se obter uma CADIFA, o DIFA deve ser submetido à Anvisa somente pelo detentor do DIFA (Anvisa, 2020a). Dito isso, terceiros que não fazem parte do mesmo grupo do detentor do DIFA não poderão solicitar uma CADIFA. Considerando que as condições acima foram atendidas, existem três meios que um detentor do DIFA pode solicitar eletronicamente uma CADIFA, mediante sistema “Solicita”, incluindo a (Anvisa, 2020a):

- 1) Solicitação de CADIFA associada: solicitação vinculada a um expediente de registro ou pós-registro de medicamento. Devido a limitação de recursos humanos, esta solicitação possui maior prioridade por parte da Anvisa, até o momento.
- 2) Solicitação de CADIFA não associada mediante manifestação de interesse: solicitação feita espontaneamente pelo detentor do DIFA e não vinculada a nenhum expediente de registro ou pós-registro de medicamento. Neste caso, é necessário que o detentor do DIFA informe a Anvisa sobre seu interesse em obter a CADIFA e aguarde até a última solicitar o envio do DIFA para análise; e
- 3) Solicitação de CADIFA não associada mediante convite público da Diretoria Colegiada (DICOL) da Anvisa: solicitação feita pela DICOL, no qual esta convida detentores de DIFA de um determinado IFA a aplicarem a uma CADIFA.

Quanto à solicitação da CADIFA, após a conclusão da solicitação, é gerado, via sistema “Solicita”, um número de referência do DIFA (número do processo) no formato 25351.NNNNNN/AAAA-DV, onde N = número de 0 a 9, AAAA = ano do peticionamento e DV = dígito verificador, cabendo ao detentor do DIFA enviar esta numeração ao titular de registro do medicamento, juntamente com uma carta autorizando o uso do DIFA na análise da petição de registro ou pós-registro do medicamento. É importante mencionar que se o número de referência do DIFA não for informado pelo titular de registro de medicamento na petição de registro ou pós-registro, através do assunto “Notificação do Processo da CADIFA”, a solicitação de CADIFA associada não será analisada e será encerrada (Anvisa, 2024b). Observa-se que o sistema “Solicita” funcionará como a interface entre o detentor do DIFA e a Anvisa para a transferência de informações

regulatórias, permitindo que o detentor do IFA realize o peticionamento e receba comunicações da Anvisa de maneira segura (Anvisa, 2024b).

Cabe ressaltar que não há necessidade do detentor do DIFA estar estabelecido legalmente no Brasil, não sendo necessário, portanto, um CNPJ próprio para solicitação de uma CADIFA, o que representa uma vantagem para o setor regulado, já que a maioria dos IFAs utilizados no Brasil são de origem internacional. Por outro lado, a ausência de representação legal por uma filial ou outra empresa autorizada no país inviabiliza a solicitação de recursos, caso necessário. Adicionalmente, não é necessário pagar nenhuma taxa para se obter uma CADIFA, tampouco é necessário renovar o documento ora já aprovado, uma vez que a manutenção do ciclo de vida do DIFA é condição primária para a manutenção da validade da CADIFA.

Dito isso, o processo de solicitação de uma CADIFA não está condicionado à solicitação do CBPF do fabricante do IFA. A emissão da CADIFA não exige um CBPF de IFA válido, mas sim o cumprimento de BPF. Entretanto, tanto a CADIFA quanto um CBPF de IFA válido são indispensáveis para o deferimento do registro ou pós-registro do medicamento associado.

A estrutura e o conteúdo do DIFA foram baseados no CTD (do inglês, *Common Technical Document*), conforme o Guia 24/2019 (Anvisa, 2019c) e seus Anexos, devendo incluir versão, índice e ter os documentos organizados na ordem em que são descritos no Capítulo III e IV da RDC nº 359/2020. O Guia 24/2019 e o Manual do CADIFA (Anvisa, 2024b) oferecem diretrizes adicionais para organizar a documentação do DIFA e submetê-lo à Anvisa em peticionamentos associados à CADIFA. Além disso, ambos detalham o processo de comunicação entre a Anvisa e o detentor do DIFA (Anvisa, 2024b).

A análise do DIFA e suas alterações incluem a avaliação de três módulos: Módulo 1 (Informação Administrativa), Módulo 2 (Resumo de Documentos Técnicos Comuns) e Módulo 3 (Qualidade). No protocolo eletrônico, o Módulo 2 é opcional. Quanto ao Módulo 1, os documentos exigidos atualmente pela Anvisa para solicitações de CADIFA e/ou mudanças do DIFA estão descritos abaixo, cabendo a empresa avaliar a aplicabilidade de cada anexo (Anvisa, 2024b).

- 1) Formulário de Petição (FP);

- 2) Anexo 1 - Carta de autorização. Sua apresentação é obrigatória para detentores de DIFA não domiciliados no Brasil, na submissão inicial e na submissão subsequente à alteração do Gestor de Segurança;
- 3) Anexo 2 - Declaração do fabricante comprometendo-se a informar o detentor do DIFA de qualquer mudança realizada, para que o DIFA enviado a Anvisa possa ser atualizado. Sua apresentação é obrigatória para cada local de fabricação listado na seção 3.2.S.2.1 quando o detentor do DIFA e o fabricante do IFA não forem a mesma empresa;
- 4) Anexo 3 - Declaração de fabricação de acordo com o dossiê e de acordo com as regras de BPF. Sua apresentação é obrigatória para cada local de fabricação listado na seção 3.2.S.2.1, incluindo fabricantes de intermediários, exceto quando for responsável exclusivamente pelo controle de qualidade do IFA;
- 5) Anexo 4 - Declaração de disposição de ser inspecionado. Sua apresentação é obrigatória para cada local de fabricação não domiciliado no Brasil listado na seção 3.2.S.2.1, incluindo fabricantes de intermediários, exceto quando for responsável exclusivamente pelo controle de qualidade do IFA;
- 6) Anexo 5 - Declaração sobre a utilização ou não de materiais de origem humana ou animal, incluindo materiais de risco para Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET). Sua apresentação é obrigatória pelo detentor do DIFA (contemplando todos os locais de fabricação) ou, individualmente, por cada local de fabricação listado na seção 3.2.S.2.1, incluindo fabricantes de intermediários, exceto quando for responsável exclusivamente pelo controle de qualidade do IFA;
- 7) Anexo 6 - Declaração de compromisso de fornecer amostras, se solicitado pela Anvisa. Sua apresentação é obrigatória pelo detentor do DIFA (contemplando todos os locais de fabricação) ou, individualmente, por cada local de fabricação listado na seção 3.2.S.2.1, exceto quando for responsável exclusivamente pela fabricação do intermediário ou pelo controle de qualidade do IFA;
- 8) Anexo 7 - Declaração dos compromissos do detentor do DIFA. Sua apresentação é obrigatória; e
- 9) Anexo 8 - Tabela Comparativa. Sua apresentação é obrigatória nas submissões

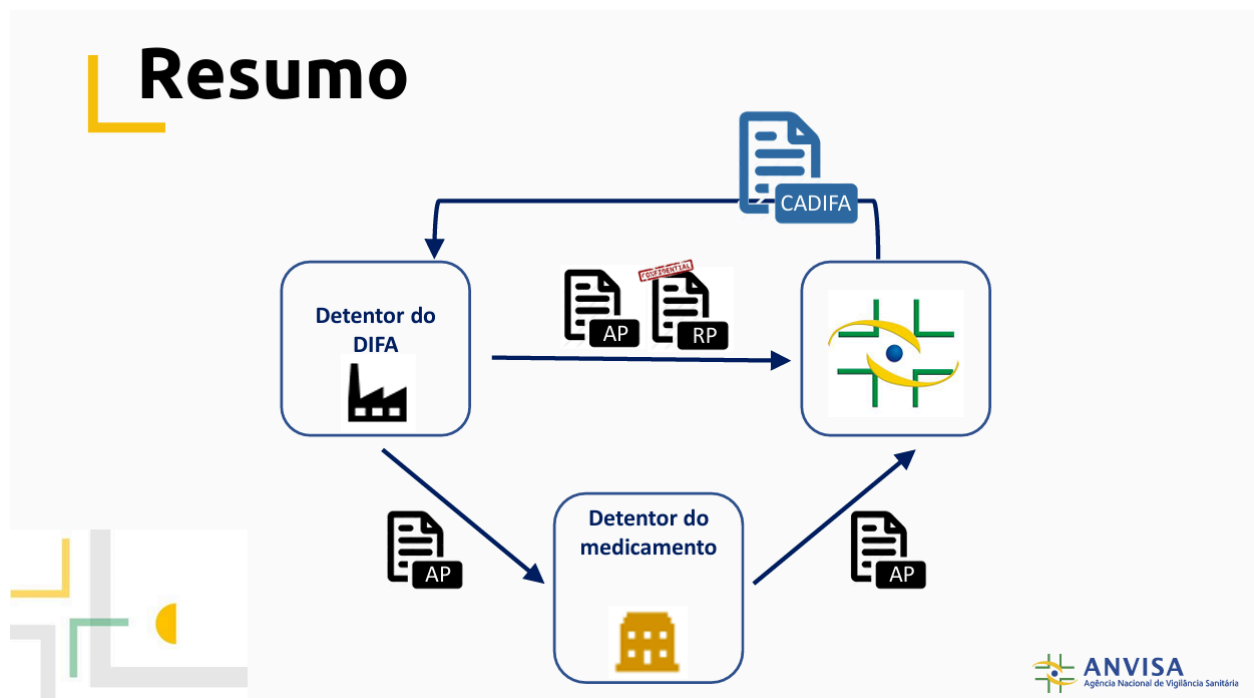
de mudanças do DIFA e solicitação de retificação. Sugere-se sua apresentação também para os fluxos de análise de DIFA semelhante (referenciando um DIFA original) e procedimento otimizado de análise.

Quanto ao Módulo 2, o resumo geral da qualidade para o IFA (2.3.S) deve ser detalhado, embora sua submissão seja opcional. Caso o detentor do DIFA decida não enviar o Módulo 2, este deve enviar um arquivo justificando a ausência do Módulo 2 (Anvisa, 2024b).

Quanto ao Módulo 3, os documentos com as informações técnicas sobre qualidade do IFA (3.2.S) devem ser organizados e apresentados de acordo com o Guia 24/2019, conforme requisitado na RDC nº 359/2020, respeitando as Boas Práticas de Documentação (BPD) (Anvisa, 2024b).

Em casos de restrição de confidencialidade entre o detentor do DIFA e o titular do registro do medicamento, a documentação de qualidade deve ser dividida em parte aberta e parte restrita, conforme Anexo III da RDC nº 359/2020. A parte aberta deve conter informações suficientes para que o titular do registro do medicamento possa avaliar a qualidade do IFA e sua adequação para a fabricação do medicamento (Anvisa, 2020a).

Figura 5. Envio das partes aberta e restrita pelo detentor do DIFA para a Anvisa e titular do registro do medicamento



Fonte: Anvisa, 2023.

Tabela 2. Relação de documentação de qualidade do DIFA, de acordo com RDC nº 359/2020

Módulo 3				Sugestão de nomenclatura	Parte aberta	Parte restrita	Guias do ICH
Documento							
3.1	Índice do Módulo 3			31-m3-toc.pdf	X		-
3.2	Informações Gerais						
	3.2.S.1	3.2.S.1.1	Nomenclatura	32s11-nomenclature-var.pdf	X		-
		3.2.S.1.2	Estrutura	32s12-structure-var.pdf	X		
		3.2.S.1.3	Propriedades Gerais	32s13-general-properties-var.pdf	X		
	Fabricação						
	3.2.S.2	3.2.S.2.1	Fabricante(s)	32s21-manufacturer-var.pdf	X		ICH Q11 ICH M4Q(R1)
		3.2.S.2.2	Descrição do Processo de Fabricação e dos Controles em Processo	32s22-manuf-process-and-controlsvar.pdf	(a)	(b)	
		3.2.S.2.3	Controle de Matérias-Primas	32s23-control-of-materials-var.pdf		X	
		3.2.S.2.4	Controle de Etapas Críticas e Intermediários	32s24-control-critical-steps-var.pdf	(c)	(d)	

Módulo 3					Parte aberta	Parte restrita	Guias do ICH
Documento				Sugestão de nomenclatura			
		3.2.S.2.5	Validação de Processo	32s25-process-validation-var.pdf	(e)	X	
		3.2.S.2.6	Desenvolvimento do Processo de Fabricação	32s26-manuf-process-developmentvar.pdf		X	
Caracterização							
3.2.S.3	3.2.S.3.1	Elucidação da Estrutura e Outras Características	32s31-elucidation-of-structurevar.pdf	X			ICH Q3A(R2), Q3C(R6), Q3D(R1) e M7(R1)
	3.2.S.3.2	Impurezas	32s32-impurities-var.pdf	X	(f)		
Controle de Qualidade do IFA							
3.2.S.4	3.2.S.4.1	Especificação	32s41-specification-var.pdf	X			ICH Q6A ICH Q2(R1)
	3.2.S.4.2	Métodos Analíticos	32s42-analytical-procedure.pdf	X			
	3.2.S.4.3	Validação de Métodos Analíticos	32s43-validation-analytprocedure.pdf	X			

Módulo 3					Parte aberta	Parte restrita	Guias do ICH
Documento			Sugestão de nomenclatura				
		3.2.S.4.4	Análise de Lotes	32s44-batch-analyse-s-var.pdf	X	(g)	
		3.2.S.4.5	Justificativa de Especificação	32s45-justification-of-specificationvar.pdf	X		
Materiais e Substâncias Químicas de Referência							
	3.2.S.5	Materiais e Substâncias Químicas de Referência		32s5-reference-standards-var.pdf	X		-
Embalagem							
	3.2.S.6	Embalagem		32s6-container-closure-systemvar.pdf	X		-
Estabilidade							
3.2.S.7	3.2.S.7.1	Sumário de Estabilidade		32s71-stability-summary-var.pdf	X		ICH Q1A, Q1B, Q1D e Q1E
	3.2.S.7.2	Protocolos e Comprometimentos Pós-Submissão		32s72-postapproval-stability-var.pdf	X		
	3.2.S.7.3	Dados e Relatórios de		32s73-stability-data-v	X		

Módulo 3					Parte aberta	Parte restrita	Guias do ICH
Documento				Sugestão de nomenclatura			
			Estabilidade	ar.pdf			

- (a) A parte aberta deve conter, no mínimo, diagrama da rota de síntese e descrição simplificada do processo de fabricação, desde a introdução do material de partida.
- (b) A parte restrita deve conter todas as informações pertinentes ao processo de fabricação.
- (c) Informações que também sejam relevantes para o solicitante do registro do medicamento.
- (d) Informações relacionadas à descrição detalhada do processo de fabricação e não relevantes para o solicitante do registro do medicamento.
- (e) Para IFA estéreis, quando não houver etapa de esterilização adicional no processo de fabricação do medicamento.
- (f) Informações sobre impurezas potenciais que remetam à narrativa sequencial do processo de fabricação podem constar na parte restrita, desde que haja comprovação inequívoca de que não há necessidade de serem controladas no IFA.
- (g) Informações referentes à narrativa sequencial do processo de fabricação, controle de matérias-primas e validação de processo podem constar na parte restrita.

Fonte: Anvisa, 2024b. Adaptado pelo autor.

Portanto, observa-se que é importante que toda a documentação requerida pela RDC nº 359/2020 esteja disponível no ato do protocolo, respeitando as BPD, de modo a evitar casos de indeferimento na avaliação preliminar sem análise adicional e/ou exigências técnicas pela COIFA. Isso porque, tais situações impactam o custo e viabilidade do projeto, previsibilidade de aprovação e lançamento, tempo destinado a novos projetos e a rotina da área, bem como a credibilidade da empresa junto a Anvisa.

É essencial que os documentos submetidos para propósitos regulatórios sejam válidos, legíveis e organizados de forma estratégica para fornecer uma visão clara e completa sobre o IFA. O DIFA deve ser apresentado como uma narrativa lógica e detalhada, abordando todos os aspectos necessários para garantir a conformidade regulatória. Essa organização facilita o processo de revisão pela Anvisa, minimizando atrasos ou questionamentos desnecessários, além de promover uma maior transparência e eficiência no processo de avaliação.

Para compreender os dados apresentados e se preparar para possíveis exigências regulatórias, a área regulatória deve ir além do simples recebimento dos dados técnicos. É fundamental que esta área seja capaz de analisar, interpretar e interligar todas as informações com objetividade e clareza, atendendo às diretrizes e regulamentações que estruturam o DIFA. Esse papel ativo exige que a equipe regulatória tenha uma visão integrada e estratégica, permitindo que os dados sejam apresentados de acordo com os padrões esperados e antecipando eventuais demandas da Anvisa, otimizando o processo de submissão e aprovação.

De acordo com os dados publicados pela Anvisa, os principais itens de exigência em 2024 (por seção do CTD) para solicitações de CADIFA e/ou mudanças do DIFA foram: Módulo 1 (5,5%); 3.2.S.2.2 - Descrição do Processo de Fabricação e dos Controles em Processo (16,7%); 3.2.S.2.3 - Controle de Matérias-Primas (17,6%); 3.2.S.2.4 - Controle de Etapas Críticas e Intermediários (4,1%); 3.2.S.3.1 - Elucidação da Estrutura e Outras Características (5,2%); 3.2.S.3.2 - Impurezas (16,9%); 3.2.S.4.3 - Validação de Métodos Analíticos (4,7%) (Anvisa, 2024).

Veja abaixo um exemplo de estruturação de análise de risco para estes itens de exigências:

Tabela 3. Análise de risco para os principais itens de exigência da Anvisa

Principais itens de exigência	Análise de risco
Módulo 1	<ul style="list-style-type: none"> • O formulário e os anexos associados foram preenchidos e assinados por todas as partes responsáveis? • A ausência de algum documento administrativo foi devidamente justificada? • As seções da documentação de qualidade do DIFA foram estruturadas conforme o módulo de qualidade do IFA (3.2.S)? • A parte aberta contém informações suficientes para permitir ao solicitante/titular do registro do medicamento avaliar a qualidade do IFA e sua adequabilidade para a fabricação do medicamento? • Todas as seções obrigatórias do Módulo 3 foram apresentadas, incluindo as seções de parte aberta e fechada?
3.2.S.2.	<ul style="list-style-type: none"> • A rota de síntese está devidamente compatível com o fluxograma do processo produtivo? • A rota de síntese do IFA apresenta alguma etapa de transformação química ou apenas uma com justificativa? • Está descrito e definido de forma clara e inteligível a narrativa sequencial do processo de fabricação do IFA, permitindo uma compreensão clara da sequência de operações unitárias (agitação, mistura, reação, centrifugação, destilação, secagem etc.), da entrada e saída de materiais e dos controles em processo? • A narrativa sequencial do processo de fabricação do IFA está incluída de parâmetros de processo, quantidades ou faixas de matérias-primas utilizados na fabricação de lotes de escala industrial, condições de operação (por exemplo: temperatura, pressão, pH, tempo, fluxo, etc.), ausência de expressões

Principais itens de exigência	Análise de risco
	<p>vagas (como “reduzir a temperatura”, “manter sob agitação por algum tempo”), identificação de etapas críticas e dos controles em processo e informações de tamanho de lote e rendimento das etapas do processo?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Existe detalhamento sobre os métodos utilizados para purga de impurezas? • Há informações sobre as práticas de reprocesso, retrabalho ou reutilização de solventes? • Foi incluído o controle e descrição do tamanho de partícula? • Quais são os materiais de partida identificados no processo? • Os materiais de partida possuem critérios de aceitação e metodologias analíticas definidos? • Os fornecedores dos materiais de partida estão especificados? • Quando há mais de um fornecedor, as especificações utilizadas por todos eles estão alinhadas? • Existe análise de comparabilidade entre os diferentes fornecedores? • Os parâmetros e etapas críticas e não críticas foram adequadamente definidas e justificadas?
3.2.S.3.	<ul style="list-style-type: none"> • O material de partida foi adequadamente definido quanto a sua seleção, procedência, obtenção e controle de qualidade? • As informações sobre polimorfismo incluem aspectos de estabilidade, controle lote a lote, influência da temperatura e impacto do processo produtivo? • As impurezas orgânicas e inorgânicas foram devidamente identificadas, caracterizadas e estão sendo monitoradas? • Um estudo de degradação forçada foi realizado para avaliar a estabilidade do produto?

Principais itens de exigência	Análise de risco
	<ul style="list-style-type: none"> • Existe uma discussão sobre controle de impurezas elementares, solventes residuais e nitrosaminas (com ou sem sumário de análise de risco - SAR)? • A qualificação de impurezas contém dados de avaliações de mutagenicidade utilizando algum software de análise <i>in silico</i>?
3.2.S.4.	<ul style="list-style-type: none"> • Qual foi o critério utilizado para definir e justificar as especificações? • O controle microbiológico é realizado? A ausência foi demonstrada com base em uma árvore decisória e no histórico de lotes? • Existe alguma impureza monitorada por meio de ensaio limite? • As validações realizadas estão em conformidade com os requisitos estabelecidos pelo ICH? • Como foi estabelecido o perfil de impurezas que requer controle e monitoramento?

Fonte: GAP ANALYSIS PARA FINS REGULATÓRIOS: CMC E CLÍNICO, 2025. Adaptado pelo autor.

Vale ressaltar que uma narrativa sequencial do processo de fabricação do IFA incluída apenas de etapas operacionais (por exemplo salificação, resolução enantiomérica, neutralização, cristalização, purificação, mistura, moagem e micronização), sem caracterização de transformações químicas, não é passível de análise e, geralmente, é indeferida na triagem pela Anvisa.

4.2.1.2. Quanto ao ciclo do DIFA

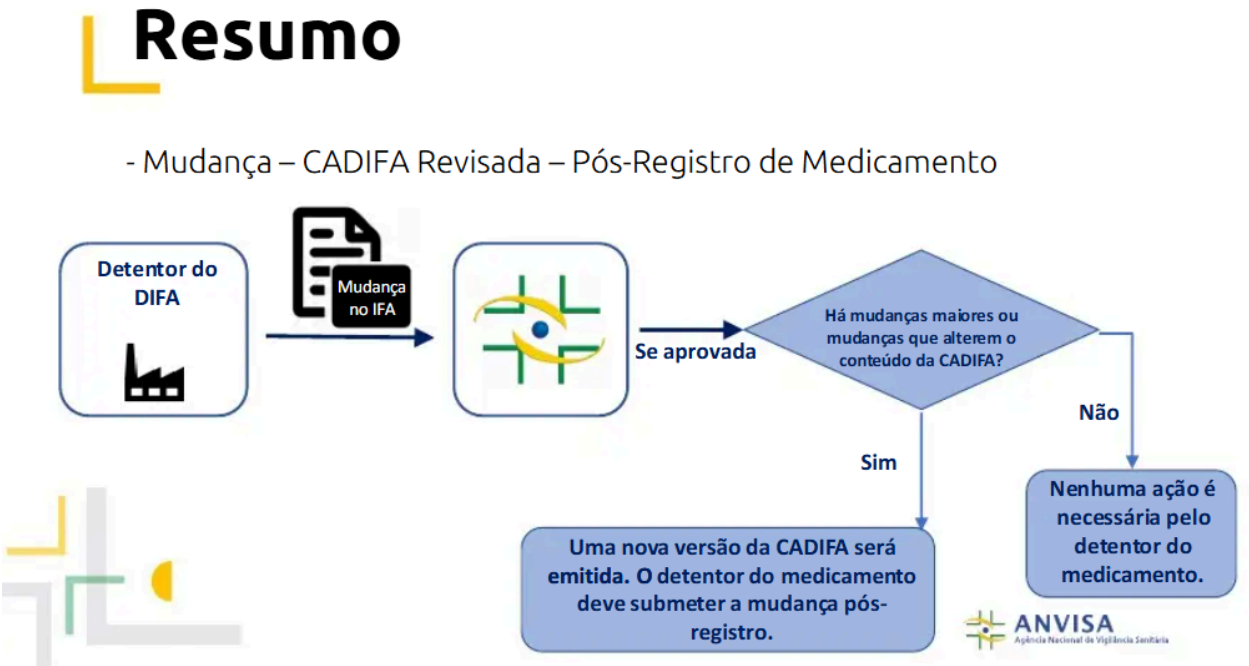
O detentor do DIFA deve submeter as mudanças do DIFA à Anvisa, conforme as condições e documentação comprobatória definidas no Anexo II da RDC nº 359/2020, sendo que estas mudanças do DIFA podem ser classificadas em mudanças de

notificação anual, notificação imediata, menor e/ou maior. Aquelas que não estiverem previstas na referida resolução devem ser classificadas como menores por exclusão. Para estes casos, a documentação comprobatória deve ser compatível com a natureza e complexidade da mudança, considerando as seções do DIFA diretamente alteradas pela mudança e as seções do DIFA em que se devem incluir provas para suportar a mudança. Para mudanças associadas ou decorrentes de outras mudanças, estas devem ser submetidas de forma conjunta, prevalecendo o enquadramento da mudança de maior risco (Anvisa, 2020a).

As alterações de notificação anual e imediata podem ser implementadas sem a necessidade de prévio conhecimento ou manifestação da Anvisa. As mudanças de notificação anual devem ser protocoladas dentro de um prazo de até 12 meses após a implementação, enquanto as de notificação imediata devem ser protocoladas logo após a implementação. Por outro lado, as mudanças menores e maiores precisam aguardar a manifestação da Anvisa antes de serem implementadas. É fundamental destacar que, caso a Anvisa não se manifeste dentro do prazo de 60 dias para mudanças menores, ou 180 dias para mudanças maiores após receber a documentação, a alteração pleiteada pode ser implementada (Anvisa, 2020a).

Após a aprovação da mudança, a Anvisa emitirá a CADIFA revisada nos casos de mudanças de notificação e menor que alterarem o conteúdo da CADIFA ou mudança maior, independente da alteração do conteúdo da CADIFA. Cabe ao detentor do DIFA informar o solicitante ou titular de registro de medicamento das mudanças sujeitas ou não a aprovação regulatória, o que, por sua vez, este irá avaliar se será necessária uma mudança pós-registro correspondente para o medicamento vinculado a CADIFA revisada (Anvisa, 2020a). Todavia, ainda não há um prazo determinado para a submissão da mudança, uma vez que isso dependerá da estruturação do titular do registro do medicamento e, sobretudo, da existência de um possível estoque do IFA na condição aprovada que este possua (Costa; Rito, 2023).

Figura 6. Ciclo de vida do DIFA para o titular de registro de medicamento



A documentação do controle de mudanças é uma ferramenta essencial para assegurar o alinhamento adequado nas aprovações e implementações das alterações, tanto pelo detentor do DIFA quanto pelo fabricante do medicamento (Costa; Bôas; Rito, 2023).

4.2.1.3. Quanto a CADIFA e seu respectivo detentor

Caso seja constatado que o fabricante do IFA cumpre com as BPF de IFAs e que o DIFA cumpre com os requisitos da RDC nº 359/2020, a Anvisa emitirá uma CADIFA, mediante publicação da razão social do detentor do DIFA, a versão do DIFA, o número da CADIFA e o *status* no portal da mesma, que incluirá as seguintes informações especificadas na Tabela 3 (Anvisa, 2020a).

Tabela 3. Informações que constarão na CADIFA emitida

CADIFA
Número de referência

Data de emissão da CADIFA
Informações do IFA
Nomenclatura
Número do DCB
Número do CAS
Informações do fabricante de IFA
Razão social e endereço do detentor do DIFA
Razão social e endereço dos locais de fabricação, incluindo locais de fabricação do IFA e intermediários e locais de esterilização ou de etapas físicas (micronização, moagem, tamisação e liofilização), quando realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA
Informações do processo de fabricação do IFA
Especificação do IFA e, se aplicável, referência compendial
Descrição da embalagem
Condições de armazenamento
Prazo de reteste ou validade
Declaração de acesso
Campo para declaração de acesso

Fonte: Moraes, 2020. Adaptado pelo autor.

O número da CADIFA consiste no número de referência do DIFA seguido pela versão da CADIFA. A primeira CADIFA será identificada com a revisão 0 (zero), e após cada revisão subsequente, o número será atualizado para 1, 2, 3, 4, ..., até "n", onde "n" corresponde ao número da revisão. A solicitação da CADIFA, quando associada a um registro ou pós-registro de medicamento, segue os respectivos prazos dispostos na Lei nº 6.360/1976 (BRASIL, 1976), sendo que:

- a) Para a categoria ordinária, é definido um prazo de até 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias para registro e 180 (cento e oitenta) dias para pós-registro de medicamento; e
- b) Para a categoria prioritária, é definido um prazo de até 120 (cento e vinte) dias para registro e 60 (sessenta) dias, para pós-registro de medicamento.

- c) Para novos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, a análise da solicitação CADIFA associada deve seguir os prazos estabelecidos pela resolução de doenças raras, sendo que é definido um prazo de até 60 dias para a primeira manifestação e, em caso de exigências, 45 dias para a análise do cumprimento. Esses prazos são contados a partir da data de protocolo do registro do novo medicamento.

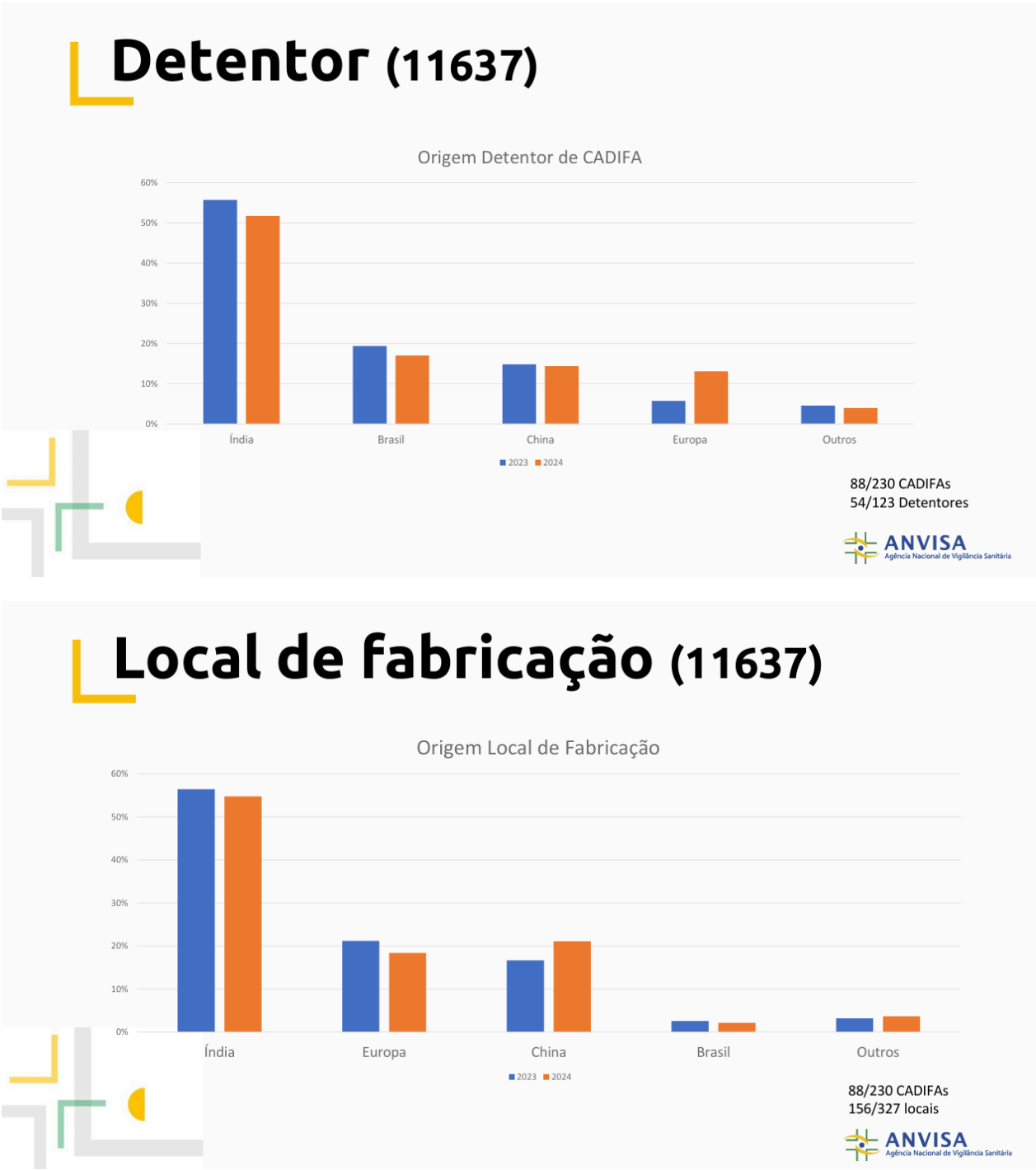
É importante mencionar que os prazos mencionados nos itens a) e b) poderão ser prorrogados por até um terço do prazo original, uma única vez, e que exceto nos casos em que houver recurso contra decisão anterior, a decisão final nos processos de alteração pós-registro poderá ser tomada por aprovação condicional, mediante atendimento a todas as condições definidas na resolução aplicável de aprovação condicional, presumida pela não manifestação contrária da Anvisa nos prazos definidos (BRASIL, 1976).

De acordo com os dados publicados pela Anvisa entre 2023 e 2024, observa-se que os detentores de CADIFA estão majoritariamente localizados na Índia, Brasil e China. Já em relação aos locais de fabricação dos IFA, estes estão concentrados na Índia, Europa e China, enquanto o Brasil desempenha um papel insignificante comparado aos três países mencionados. Essa situação ocorre devido à presença no Brasil de representantes legais das empresas internacionais detentoras do DIFA. Assim, o cenário reflete o papel de interface, e não de liderança na fabricação do Brasil, frente às potências globais (Anvisa, 2024d).

A partir dos dados divulgados pela Anvisa em 2024, fica evidente que os IFAs mais comumente descritos nas CADIFAs já aprovadas são rivaroxabana, hemifumarato de quetiapina, trometamol cetorolaco, vildagliptina, sugamadex sódico, cloridrato de bendamustina monohidratada, aciclovir, etodolaco, rosuvastatina cálcica, ibuprofeno, ceftriaxona dissódica hemieptaidratada, levetiracetam, metformina, entre outros. Atualmente, a Anvisa emitiu 230 CADIFAs, das quais 171 estão válidas e correspondem a 128 IFAs vinculados a 344 registros de medicamentos também válidos. Esse quadro destaca uma razão de 2,01 registros por CADIFAs vinculados — um aumento em relação à correlação de 1,64 registrada em 2023. Este incremento evidencia uma maior

eficiência e integração do sistema regulatório brasileiro em relação aos IFAs e seus respectivos registros (Anvisa, 2024d).

Figuras 7 e 8. Origem dos detentores da CADIFA e locais de fabricação do IFA



Fonte: Anvisa, 2024d.

A CADIFA pode ser suspensa por solicitação do detentor do DIFA ou pela Anvisa. O detentor do DIFA precisa requisitar a reativação da CADIFA, cuja suspensão

pode se estender por até dois anos, salvo em casos justificados. A suspensão pode ocorrer nas seguintes situações (Anvisa, 2020a):

- 1) Inspeção sanitária conduzida pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) ou por entidades com as quais a Anvisa tenha acordos de cooperação que detecte não conformidades críticas ou maiores e que levem à conclusão de que o processo de fabricação do IFA é realizado em desacordo com as boas práticas de fabricação, podendo causar risco sanitário;
- 2) Constatação de que o IFA é fabricado em desacordo com o DIFA;
- 3) Não restabelecimento das condições anteriormente aprovadas, no caso de reprovação de mudanças já implementadas sem avaliação prévia da Anvisa;
- 4) Não cumprimento de adequações técnicas decorrentes de compromissos assumidos anteriormente à concessão da CADIFA; ou
- 5) Recusa de recebimento de inspeção sanitária.

Adicionalmente, a CADIFA pode ser cancelada, a pedido do detentor do DIFA ou Anvisa, nos seguintes casos (Anvisa, 2020a):

- 1) Inspeção sanitária conduzida pelo SNVS ou por entidades com as quais a Anvisa tenha acordos de cooperação que detecte não conformidades críticas ou maiores que levem à conclusão de que o processo de fabricação do IFA é realizado em desacordo com as boas práticas de fabricação, podendo causar risco sanitário grave;
- 2) Constatação de que o IFA é fabricado em desacordo com o DIFA, podendo causar risco sanitário grave;
- 3) Constatação de informações falsas para concessão ou manutenção da CADIFA;
- 4) Reincidência em itens que levaram à suspensão da CADIFA;
- 5) Não atendimento das solicitações e exigências da Anvisa após suspensão da CADIFA;
- 6) Cessação das atividades do detentor do DIFA ou da produção do IFA; ou
- 7) Decurso de 2 (dois) anos da CADIFA suspensa a pedido.

A suspensão e/ou cancelamento da CADIFA pode afetar negativamente a

fabricação, importação e comercialização do IFA no país, o que, por sua vez, pode impactar a fabricação e disponibilidade do medicamento vinculado à CADIFA suspensa e/ou cancelada (Anvisa, 2020a).

4.2.2. RDC nº 361, de 2020

A RDC nº 361/2020 entrou em vigor no dia 03 de agosto de 2020, no qual alterou a RDC nº 200, de 2017 (revogada pela RDC nº 753/2022) e a RDC nº 73, de 2016, para dispor sobre a submissão do DIFA no registro e no pós-registro de medicamento. Em outras palavras, a RDC nº 361/2020 estabeleceu a necessidade da CADIFA e do CBPF do fabricante do IFA no registro e pós-registro de medicamentos, bem como atualizou a apresentação e o gerenciamento do ciclo de vida dos documentos relacionados a IFAs (Anvisa, 2020b).

Atualmente, a RDC nº 753, de 2022, já harmonizada frente o novo MR de IFAs no país, estabelece os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão de registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, visando a garantir a qualidade, a segurança e a eficácia destes medicamentos. De acordo com a RDC nº 753, de 2022, o Art. 16 define a documentação técnica de qualidade do IFA necessária a ser apresentada no ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, incluindo (Anvisa, 2022b):

- 1) Carta do detentor do DIFA, em nome do solicitante do registro de medicamento e com o número de referência do DIFA, autorizando o uso do DIFA como parte da análise do medicamento objeto da petição de registro;
- 2) Declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo com as BPF de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida;
- 3) Número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA;
- 4) Quando houver restrição de confidencialidade do DIFA, declaração do responsável técnico do solicitante de registro ou pessoa por ele designada de que o solicitante do registro tem posse da parte aberta;
- 5) Para IFA estéril, descrição e validação do processo de esterilização do IFA,

- quando não realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA; e
- 6) Descrição das etapas físicas (micronização, moagem, tamisação, liofilização), quando não realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA.

Agora, além da documentação requerida no *checklist* do registro do produto acabado, a aprovação da solicitação de registro do medicamento está condicionada à emissão da CADIFA e da aprovação do CBPF do fabricante do IFA. Na solicitação de registro ou pós-registro de um medicamento, deve-se incluir o número de referência do DIFA (ou CADIFA) e o número do protocolo da solicitação do CBPF de IFA. O número de referência do DIFA deve constar no formulário de solicitação do CBPF de IFA. Assim, a Anvisa sugere a seguinte ordem de procedimentos: (1) solicitação de CADIFA, (2) solicitação de CBPF de IFA, e (3) solicitação de registro/pós-registro de medicamento (Anvisa, 2020c).

Antes do novo MR de IFAs, a RDC nº 73/2016 apresentava um quadro específico com cinco assuntos para alterações de IFA, exigindo que o titular de registro de medicamento informasse à autoridade sanitária sobre mudanças do fabricante do IFA. A partir da RDC nº 361/2020, esse quadro foi revogado, introduzindo novas orientações para os pós-registros de IFA, que o detentor do DIFA e do registro do medicamento devem seguir ao submeter um pós-registro, quando aplicável. Dependendo do tipo de alteração, uma CADIFA pode ser emitida e/ou revisada pela Anvisa, após atender aos requisitos definidos na RDC nº 359/2020. É possível, entretanto, que o detentor do DIFA continue sem CADIFA em casos de mudanças do DIFA de implementação imediata que não exijam a emissão e/ou revisão de uma CADIFA válida (Moraes, 2020).

Vale destacar que a RDC nº 359/2020 estabelece a classificação do enquadramento regulatório para o pós-registro analisado para o IFA. Após essa definição, é necessário verificar a correspondência na RDC nº 73/2016 para identificar o assunto específico que será utilizado na submissão regulatória. Assim, o processo segue uma estrutura lógica, garantindo o correto encaminhamento conforme as normativas aplicáveis.

A RDC nº 361/2020 esclarece que, mesmo se o titular de registro do medicamento for distinto do detentor do DIFA, o primeiro deve assegurar que o IFA

utilizado está em conformidade com a condição aprovada no registro, além de ser responsável por garantir que eventuais mudanças do DIFA, com impacto no registro do medicamento, sejam devidamente comunicadas/submetidas e se necessário, aguardem o parecer da Agência.

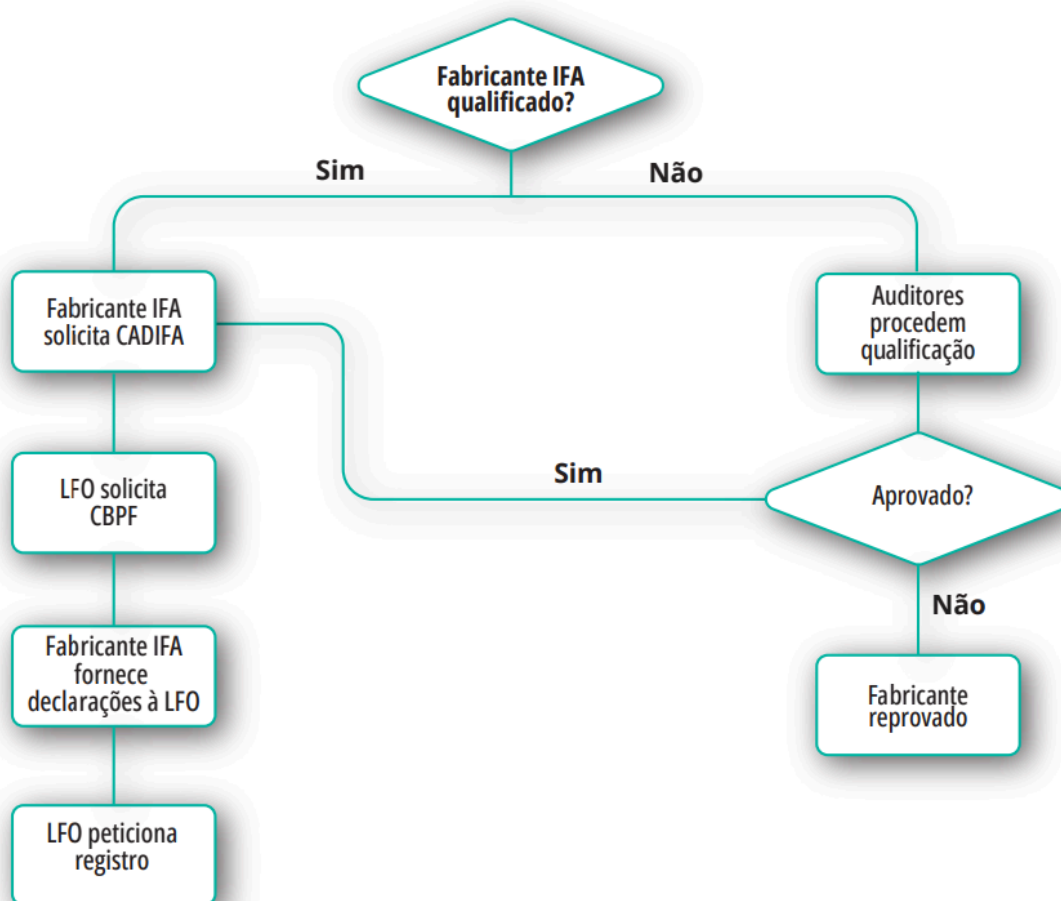
4.2.3. RDC nº 672, de 2022

A RDC nº 672 foi publicada em dia 31 de março de 2022 e entrou em vigor dia 02 de maio de 2022, instituindo os critérios para CBPF e o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de IFAs obtidos por extração vegetal, síntese química, fermentação clássica ou semissíntese. Esta regulamentação é resultado das colaborações internacionais promovidas pela Anvisa ao longo dos últimos anos, orientando as inspeções com base na análise de risco para melhorar a eficiência no uso de tempo e recursos públicos. O processo de inspeção e certificação internacional é relevante devido à necessidade de avaliar as plantas internacionais, garantindo que estejam em conformidade com as BPF. A análise segue os mesmos critérios e requisitos aplicados à avaliação das empresas situadas no território nacional (Anvisa, 2023).

Com a RDC nº 672/2022, a Anvisa passou a permitir, além da avaliação de seus próprios relatórios de inspeção, a certificação por meio do mecanismo de *reliance* e análise de risco, utilizando relatórios conclusivos emitidos por autoridades sanitárias de países considerados equivalentes em práticas e controles para comprovar as BPF de IFA. As autoridades reconhecidas como equivalentes incluem França (ANSM), Dinamarca (DKMA), Irlanda (HPRA), Itália (AIFA), Reino Unido (MHRA), *The European Directorate of the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM), Estados Unidos (FDA), Austrália (TGA), Canadá (Health Canada), Japão (PMDA) e OMS (Anvisa, 2023). Essas agências integram o Programa Internacional de Racionalização de Inspeções de BPF de IFAs (*International Program for Rationalization of GMP Inspections of APIs*). Desde 2021, a Anvisa passou a fazer parte do grupo, que trabalha de maneira coordenada na condução das inspeções e no compartilhamento de informações, o que aprimora a eficiência nas inspeções realizadas pelos participantes. Dessa forma, aumenta-se o número de locais monitorados e minimiza-se a repetição de atividades (Anvisa, 2023).

É importante enfatizar que a certificação de BPF emitida por meio de mecanismos de *reliance* e análise de risco não isenta a empresa de ser submetida a inspeções *in loco* pela Anvisa a qualquer momento, mesmo durante a validade do CBPF. A Anvisa pode, a qualquer momento, realizar inspeções sanitárias de rotina ou investigar denúncias ou possíveis irregularidades em qualquer fabricante de IFA utilizado em medicamentos no Brasil, independentemente do processo de certificação (Anvisa, 2022a).

Ademais, é importante destacar que o gerenciamento de riscos é uma prática recente incorporada aos requisitos regulatórios internacionais para assegurar a qualidade de medicamentos, de acordo com o que define o ICH Q9 - *Quality Risk Management*. A análise formal de riscos desempenha um papel essencial, do ponto de vista do titular do registro do medicamento, ao avaliar a capacidade de adesão do detentor do DIFA ao novo MR de IFAs. Adicionalmente, as auditorias de qualidade *in loco* são fundamentais para verificar a eficiência e eficácia do sistema de qualidade estabelecido, bem como a conformidade com as BPF (Costa; Bôas; Rito, 2023). Segue abaixo as principais etapas na qualificação de um fabricante de IFA.

Figura 9. Principais etapas na qualificação de fornecedor

LFO: Laboratórios Farmacêuticos Oficiais

Fonte: Costa; Rito, 2023.

A análise de risco vai além das fases de seleção e qualificação, sendo uma ferramenta essencial que deve estar presente em etapas críticas subsequentes, como a elaboração e implementação do acordo de qualidade. Além disso, ela deve estar integrada ao ciclo de vida do IFA e do medicamento, incluindo a abertura, acompanhamento e aprovação dos controles de mudanças (Costa; Rito, 2023).

O relatório das autoridades reconhecidas como equivalentes não é obrigatório para certificação, sendo analisado pela Anvisa junto a outros dados em uma avaliação de risco que decide pela certificação ou inspeção. Muitos relatórios foram rejeitados por

não envolverem os IFAs objetos da solicitação de certificação ou por estarem obsoletos, devido à pandemia. Em 2022, por exemplo, diversos pedidos envolveram de 10 até 50 IFAs, demandando inspeção mesmo com relatório (Anvisa, 2023). Além disso, mais de 70% das novas empresas são chinesas e indianas, mas muitas não são regularmente inspecionadas pelos membros do PIC/S, limitando o *reliance* a cerca de 30%. A retomada do programa de monitoramento, interrompido em 2020 devido à pandemia, ampliaria o uso do mecanismo, porém deve-se avaliar o impacto no número total de inspeções, especialmente na China e Índia. Há dificuldades em bancos de dados na Internet, onde a identificação de inspeções não permite validar se há relatórios adequados (Anvisa, 2023).

A RDC nº 672/2022 define quais os documentos devem ser apresentados nas solicitações e/ou renovações de CBPF para fabricantes de IFAs, incluindo:

- 1) Formulário de petição específico para Certificação de Boas Práticas de Fabricação de IFA, devidamente preenchido;
- 2) Certificado ou documento que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação vigente, emitido pela autoridade sanitária do país onde está instalado o estabelecimento produtor;
- 3) Arquivo Mestre da Planta (AMP) da empresa a ser inspecionada;
- 4) Último(s) relatório(s) completo(s) gerado(s) de revisão da qualidade do produto (RQP) ou validação de processo de fabricação para o(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) petitionado(s), quando não estiver disponível a RQP;
- 5) Lista de todas as inspeções regulatórias conduzidas no estabelecimento objeto da certificação nos últimos 3 (três) anos, com indicação do período de cada inspeção; nome da autoridade responsável pela sua realização; conclusão e detalhes de qualquer ação regulatória decorrente;
- 6) Lista de todos os insumos fabricados no estabelecimento objeto da certificação, com indicação daqueles que são ou serão objeto de exportação para o Brasil;
- 7) Declaração que indique em quais países os insumos solicitados na petição de certificação estão regularizados; e
- 8) Quando disponível, cópia do relatório conclusivo de inspeção emitido por autoridade sanitária de país, reconhecida pela Anvisa como equivalente com

relação às medidas e aos controles aplicados para a comprovação de Boas Práticas de Fabricação de IFA, acompanhada de declaração da empresa fabricante do IFA, atestando que não há divergência na fabricação e nos controles adotados para o IFA que será fornecido para fabricação de medicamentos destinados ao mercado brasileiro.

O AMP é um documento desenvolvido pelo fabricante do IFA e medicamentos, que reúne detalhes específicos sobre as políticas de qualidade, atividades, processos de produção, controle de qualidade e quaisquer operações realizadas em edifícios próximos. Este documento desempenha um papel essencial nas inspeções de BPF. O AMP deve conter, pelo menos, informações gerais como: tipos de produtos fabricados, incluindo insumos e produtos não farmacêuticos; manipulação e produção de substâncias altamente ativas, sensibilizantes, tóxicas ou perigosas, detalhando como são produzidas (instalações dedicadas, prédios separados, entre outros); tipo e capacidade dos principais equipamentos utilizados na fabricação dos insumos solicitados; plantas baixas das edificações em escala ampliada, coloridas, com legenda e identificação das áreas; fluxograma da produção de cada insumo solicitado; e diagramas dos sistemas de água e ar (Anvisa, 2022a).

O fabricante sujeito à certificação de BPF pode enviar diretamente à Anvisa os documentos 3 a 6, desde que devidamente identificados e como aditamento ao processo relacionado, por razões de confidencialidade. Esse envio deve ocorrer em até 30 dias após a data do protocolo da petição de certificação. Para certificações de BPF, vale destacar também que é obrigatório possuir uma entidade legal no Brasil, podendo, alternativamente, o titular do registro do medicamento assumir a obrigação de manter a certificação em seu nome para a planta objeto da certificação (Anvisa, 2022a).

Conforme o parágrafo 2º, inciso III, Art. 5º da RDC nº 672/2022, “A Anvisa pode determinar, mediante exigência, a solicitação de CBPF para intermediários de IFAs”. Essa determinação decorre da complexidade do processo de fabricação dos IFAs, que frequentemente envolve diversos locais de produção, demandando um controle rigoroso para garantir a qualidade do insumo final. A Anvisa adota uma abordagem baseada em risco, exigindo CBPF emitido pela própria agência para locais

responsáveis pela última etapa de síntese (transformação química), enquanto para etapas intermediárias ou operações como moagem e esterilização podem ser aceitos outros documentos (Anvisa, 2024d).

Tabela 4. Fluxograma para solicitação de CBPF para locais responsáveis pela fabricação de intermediários de IFAs

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

Etapas de fabricação do IFA	CBPF emitido pela Anvisa	CBPF ou documento emitido pela autoridade sanitária do país onde está instalado o estabelecimento produtor atestando o cumprimento satisfatório de BPF	Declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo com as BPF de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida
considerada como IFA final ou como intermediário			
Síntese de IFA obtido diretamente por fermentação	X	-	x
Síntese desde o material de partida até a etapa anterior à última transformação química do IFA	-	X	x
Etapas físicas e esterilização	-	X	x

Fonte: Anvisa, 2024d. Adaptado pelo autor.

Em relação à origem dos pedidos de certificação inicial e renovação recebidos entre 2010 e 2023, a maioria das empresas fabricantes está concentrada na Índia e China. Das 512 empresas para as quais foram solicitados certificados, quase 70% das solicitações concentram-se em dois países: Índia, com 42%, e China, com 25%. Outros países com maior número de fabricantes foram desse eixo incluem Espanha, Itália, México, Suíça, Estados Unidos e Alemanha. Em relação à origem dos pedidos de certificação inicial e renovação recebidos em 2023, o perfil também permaneceu semelhante com uma superioridade de 42% pela Índia, seguido pela China com 30% e o agrupamento dos países da Europa com 21%. Outros países, incluíram Coreia do Sul com 1% e México e EUA com 2% (Anvisa, 2024c).

No que se refere às características das empresas inspecionadas, em 2022, quase todas as empresas inspecionadas eram grandes, com 94% delas tendo mais de 100 funcionários. No entanto, em 2023, o perfil foi significativamente diferente, com quase 90% das empresas pertencendo às categorias de médias (76%) e pequenas (7%). A maior parte dos insumos inspecionados em ambos os anos foi fabricada em instalações multipropósito, com pouca variação: 24% em 2022 e 15% em 2023 dos insumos relacionados aos pedidos de certificação foram produzidos em instalações dedicadas. Sobre a recuperação de solventes, mais da metade das empresas reutiliza solventes nos processos. Entretanto, houve uma mudança notável no uso exclusivo de solventes frescos, que passou de 42% em 2022 para 68% em 2023. Após o caso das nitrosaminas ligadas à recuperação de solventes, o esperado era uma redução no uso de solventes recuperados, e foi observado que algumas empresas começaram a aplicar novas destinações aos solventes, demonstrando uma adaptação às preocupações de qualidade e segurança (Anvisa, 2024c).

4.3. Experiências internacionais

O modelo *Master File* tornou-se essencial devido à expansão dos mercados de medicamentos genéricos e de IFAs, visando proteger a propriedade intelectual do fabricante do IFA, fornecer ao titular do registro do medicamento informações para garantir a qualidade do medicamento e do IFA e permitir acesso completo das autoridades regulatórias às informações sobre fabricação e controle do IFA. O *Master*

File utiliza o formato CTD, com a Seção 3.2.S dividida entre parte aberta (compartilhada com o solicitante) e parte restrita (apenas para autoridades regulatórias). Em outras palavras, o modelo *Master File* serve como um dossiê confidencial do IFA submetido a uma autoridade regulatória competente, fornecendo informações detalhadas sobre o IFA para fins de um pedido de registro de medicamento. As autoridades regulatórias têm designações específicas para este procedimento, sendo as seguintes: ASMF (Europa), DMF (FDA), APIMF (OMS) e MF (Health Canada) (Anvisa, 2019b).

Já o modelo de certificação consiste na submissão, pelo fabricante do IFA, de um dossiê (do inglês, *Active Substance Master File* ou *Drug Master File*) com informações de qualidade do IFA, independente de petições de registro de medicamentos, garantindo a proteção da propriedade intelectual. Após a análise, o fabricante recebe um certificado que pode ser utilizado por detentores de registro de medicamentos para suporte em pedidos de registro. A análise do IFA ocorre previamente (diferentemente do modelo *Master File*), e na etapa de registro do medicamento, avaliam-se apenas os atributos de qualidade do IFA que impactam o desempenho do produto farmacêutico (Anvisa, 2019b).

O EDQM é uma instituição pioneira e referência no modelo de certificação. Apesar de não ser uma agência reguladora, já que não realiza registros nem atividades de vigilância sanitária, seus certificados, conhecidos como *Certificate of Suitability* (CEP), são amplamente utilizados na Europa e em outros mercados para suportar petições de registro de medicamentos. Além disso, certificados suspensos ou cancelados servem como base para ações de vigilância sanitária. O processo para obter um CEP consiste na comprovação de que a qualidade do IFA pode ser monitorada adequadamente pelos testes da monografia da Farmacopeia Europeia, publicada pelo EDQM, com complementação por testes adicionais, quando necessário. Desta forma, o procedimento destina-se a ser utilizado para IFAs para as quais foi adaptada uma monografia (monografia geral e / ou monografia específica) pela Farmacopeia Europeia. Uma CADIFA tem um propósito semelhante ao de um CEP na Europa, com a flexibilidade de não estar vinculado a uma monografia específica, ou seja, a Anvisa permite a aplicação de qualquer uma de suas Farmacopeias reconhecidas (RDC nº 511/2021) ou mesmo especificações internas (Anvisa, 2019b).

Ainda dentro do contexto do CEP, o fabricante do IFA deve confirmar que o fármaco é produzido conforme as BPF, mas a análise do dossiê não verifica essa conformidade. Assim, o CEP não atesta conformidade com as BPF, nem substitui o CBPF. Inspeções são previstas no procedimento CEP como complemento à avaliação dos dossiês, sendo realizadas com base em avaliação de riscos, sem obrigatoriedade de serem rotineiras. O CEP pode ser emitido mesmo sem inspeção no local de fabricação. O CBPF é fornecido pelas Autoridades Competentes da UE/EEE após inspeções, enquanto a EDQM apenas emite atestados de inspeção (EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE, 2021).

No contexto da OMS, o modelo de certificação é denominado pré-qualificação de IFAs, com o certificado chamado *Confirmation of Prequalification* (CPQ). Embora semelhante ao processo do CEP, o CPQ não se limita a IFAs contemplados por monografias da Farmacopeia Internacional ou de outras farmacopeias reconhecidas, como a Farmacopeia Europeia ou Americana. Apenas IFAs utilizados em medicamentos candidatos à pré-qualificação, listados nas *expression of interest* (EOI) publicadas pela OMS, podem solicitar certificação. Assim como o CEP, o CPQ pode ser utilizado por várias empresas interessadas na pré-qualificação de medicamentos, evitando a reanálise das informações do IFA a cada submissão. A relação de medicamentos pré-qualificados pela OMS é referência para licitações da ONU. Além disso, o CEP é reconhecido pela OMS, permitindo que um pedido de pré-qualificação de medicamento seja sustentado por um CEP, sem a obrigatoriedade de um CPQ (Anvisa, 2019b).

5. CONCLUSÃO

A introdução do novo MR de IFAs no Brasil, através das resoluções RDC nº 359/2020, RDC nº 361/2020 e RDC nº 672/2022, marca um ponto de inflexão na regulamentação do setor farmoquímico nacional, principalmente. Este conjunto de normas visa alinhar as práticas brasileiras aos padrões internacionais, promovendo maior eficiência, segurança e qualidade na fabricação de medicamentos. A criação do DIFA e da CADIFA estabelece um sistema mais robusto para garantir a qualidade dos IFAs, simplificando os processos de registro e pós-registro de medicamentos.

O novo MR oferece uma oportunidade estratégica para reduzir a dependência do Brasil em relação aos IFAs importados, principalmente de países como China e Índia, que atualmente dominam o mercado global. Ao incentivar a produção local, o Brasil pode fortalecer sua indústria farmoquímica, aumentar a competitividade dos fabricantes nacionais e fomentar a inovação tecnológica. Além disso, a harmonização das normas facilita o reconhecimento internacional dos IFAs brasileiros, potencializando oportunidades de exportação e integração no mercado global.

No entanto, a implementação deste novo MR não está isenta de desafios. Os fabricantes de IFAs precisam adaptar-se às novas exigências, o que inclui a necessidade de investimentos em infraestrutura e tecnologia para atender aos critérios de BPF e obter a CADIFA. A comunicação eficaz entre o detentor do DIFA, os titulares do registro de medicamentos e a Anvisa é crucial para evitar problemas regulatórios e garantir a conformidade com as normas vigentes.

Em suma, o novo MR de IFAs no Brasil é um passo essencial para melhorar a qualidade dos medicamentos, promover a inovação e garantir a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. A implementação bem-sucedida dessas regulamentações pode levar a um fortalecimento da indústria farmacêutica nacional, uma maior independência do Brasil em relação aos insumos farmacêuticos importados e um posicionamento mais competitivo no cenário internacional.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 15, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2009**. Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, ao qual as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos devem ajustar-se. Brasília: Diário Oficial da União, 18 nov. 2009. Anvisa, 2009b. Disponível em: <https://www legisweb.com.br/legislacao/?id=77937>. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RELATÓRIO: INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (RIIFA_2022). **RIIFA**, Brasília, p. 1-22, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/certificacao-e-fiscalizacao/manuais-e-orientacoes/relatorio-de-revisao-farmoquimicas-internacionais-2022>. Acesso em: 3 abr. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RELATÓRIO: INSPEÇÃO INTERNACIONAL DE FABRICANTES DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (RIIFA_2023). **RIIFA**, Brasília, p. 1-25, 2024. Anvisa, 2024c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/certificacao-e-fiscalizacao/manuais-e-orientacoes/relatorio-de-revisao-farmoquimicas-internacionais-2023>. Acesso em: 3 abr. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 753, DE 28 DE SETEMBRO DE 2022**. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Brasília: Diário Oficial da União, n. 190, p. 166, 5 out. 2022. Anvisa, 2022b. Disponível em: https://anvisa legis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000753&seqAto=000&valorAno=2022&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=true. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 672, DE 30 DE MARÇO DE 2022**. 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. Brasília: Diário Oficial da União, n. 62, 31 mar. 2022. Anvisa, 2022a. Disponível em: <https://anvisa legis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000672&seqAto=000&valorAno=2022&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS>

&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=true. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 60, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014**. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, n. 197, 13 out. 2014. Disponível em:

https://anvisa.gov.br/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000060&seqAto=000&valorAno=2014&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=tru
e. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017 (*)**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, n. 248, 28 dez. 2017. Disponível em:

https://anvisa.gov.br/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000200&seqAto=000&valorAno=2017&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=tru
e. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC 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). Brasília: Diário Oficial da União, n. 63, 1 abr. 2020. Anvisa, 2020a. Disponível em:

https://anvisa.gov.br/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000359&seqAto=000&valorAno=2020&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=tru
e. Acesso em: 23 fev. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 361, DE 27 DE MARÇO DE 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. Brasília: Diário Oficial da União, n. 63, 1 abr. 2020. Anvisa, 2020b. Disponível em:

https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000361&seqAto=000&valorAno=2020&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=tru
e. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da União, 19 abr. 2010. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000017&seqAto=000&valorAno=2010&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=tru
e. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 57, DE 17 DE NOVEMBRO DE 2009**. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, ano 2009, 18 nov. 2009. Anvisa, 2009a. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000057&seqAto=000&valorAno=2009&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=tru
e. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Revisão da RDC nº 57/2009 e Programa de inspeções em boas práticas de fabricação em estabelecimentos fabricantes de Insumos Farmacêuticos Ativos internacionais por meio de avaliação de risco. **Relatório de Análise de Impacto Regulatório**, Brasília, ano 2019, p. 1-54, 4 abr. 2019. Anvisa, 2019b. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/Relatorio_de_AIR___IFA.pdf/2028a505-1991-4881-95c4-bea67b903b79?version=1.0. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. SEMINÁRIO CADIFA 2023, 2023, Brasília. **Seminário** [...]. Brasília: [s. n.], 2023. Tema: Visão Geral. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/seminario-cadifa-2023_visao-geral.pdf. Acesso em: 30 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. SEMINÁRIO CADIFA 2024, 2024, Brasília. **Seminário** [...]. [S. l.: s. n.], 2024. Tema: Atualizações Relacionadas à CADIFA. Anvisa, 2024d. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/atualizacoes-relacionadas-a-cadifa.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa é reeleita como membro do Comitê Gestor do ICH:** Agência é a única autoridade reguladora da América Latina membro do grupo que reúne autoridades reguladoras e indústria farmacêutica. [S. l.], 5 jun. 2024. Anvisa, 2024a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-e-reeleita-como-membro-do-comite-gestor-do-ich#:~:text=A%20Anvisa%20foi%20reeleita%2C%20at%C3%A9,for%20Human%20Use%20%E2%80%93%20ICH>). Acesso em: 23 fev. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Discussão do Novo Marco Regulatório de IFA CP 682/2019, CP 683/2019, CP 688/2019 e CP 689/2019.** [S. l.], 26 ago. 2019. Anvisa, 2019a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/medicamentos/arquivos/2727json-file-1>. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos.** Brasília: [s. n.], 2019. 36 p. Anvisa, 2019c. Disponível em: https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=GUI&numeroAto=00000024&seqAto=222&valorAno=2019&orgao=ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9483&cod_modulo=644&pesquisa=true. Acesso em: 16 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 3, DE 28 DE JUNHO DE 2013.** Dispõe sobre os prazos e o cronograma para a segunda etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA), definido na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, ao quais as empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar ou importar insumos farmacêuticos ativos e os medicamentos e seus intermediários que os contenham devem ajustar-se. Brasília: Diário Oficial da União, 2013. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/int0003_28_06_2013.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20os%20prazos%20e,de%20fabricar%20ou%20importar%20insumos. Acesso em: 5 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual CADIFA de Procedimentos Administrativos.** Brasília: [s. n.], 2024. 100 p. Anvisa, 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/manual-cadifa.pdf/view>. Acesso em: 16 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Perguntas & Respostas:** RDC nº 359/2020. 1. ed. Brasília: [s. n.], 2020. 22 p. Anvisa, 2020c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicac>

oes-de-insumos-farmaceuticos/perguntas-e-respostas-ifa-rdc-359-2020.pdf/. Acesso em: 17 mar. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004.** Brasília, 20 maio 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/acesso-a-informacao/legislacao/resolucoes/2004/resolucao-no-338.pdf/view>. Acesso em: 23 fev. 2025.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS. **Brasil precisa investir US\$ 1 bilhão para reduzir dependência em insumos farmacêuticos.** [S. l.], 2021. Disponível em: <https://abiquifi.org.br/brasil-precisa-investir-us-1-bilhao-para-reduzir-dependencia-em-insumos-farmaceuticos/>. Acesso em: 23 fev. 2025.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE QUÍMICA FINA, BIOTECNOLOGIA E SUAS ESPECIALIDADES. **NOVO MARCO REGULATÓRIO DE IFAS VAI ESTIMULAR SETORES FARMOQUÍMICO E FARMACÊUTICO.** 61. ed. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://abifina.org.br/facto/61/setorial-saude/novo-marco-regulatorio-de-ifas-vai-estimular-setores-farmoquimico-e-farmaceutico/>. Acesso em: 23 fev. 2025.

BRASIL. **Decreto nº 52.471, de 13 de setembro de 1963.** ESTABELECE NORMAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA INDUSTRIA QUIMICO-FARMACEUTICA NACIONAL, E INSTITUI O GRUPO EXECUTIVO DA INDUSTRIA QUIMICO-FARMACEUTICA - GEIFAR E DA OUTRAS PROVIDENCIAS. Brasília: Diário Oficial da União, 17 set. 1963. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=DEC&numero=52471&ano=1963&ato=9cco3aq5ENVRVT0d6>. Acesso em: 5 mar. 2025.

BRASIL. **Decreto nº 53.898, de 29 de abril de 1964.** Dispõe sobre a criação da Comissão de Desenvolvimento Industrial e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, p. 3793, 29 abr. 1964. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1960-1969/decreto-53898-29-abril-1964-393858-publicacaooriginal-1-pe.html>. Acesso em: 5 mar. 2025.

BRASIL. **Decreto nº 68.806, de 25 de junho de 1971.** Institui a Central de Medicamentos (CEME). Brasília: Diário Oficial da União, p. 4839, 25 jun. 1971. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1970-1979/decreto-68806-25-junho-1971-410656-publicacaooriginal-1-pe.html>. Acesso em: 5 mar. 2025.

BRASIL. **Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977.** Regulamenta a Lei nº 6.360, de

23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. Brasília: Diário Oficial da União, 7 jan. 1977. Disponível em:

https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/antigos/d79094.htm#:~:text=DECRETO%20No%2079.094%2C%20DE%205%20DE%20JANEIRO%20DE%201977.&text=Regulamenta%20a%20Lei%20n%C2%BA%206.360,de%20higiene%2C%20saneamento%20e%20outros. Acesso em: 5 mar. 2025.

BRASIL. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.** Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Brasília: Diário Oficial da União, 24 set. 1976. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm#:~:text=LEI%20No%206.360%2C%20DE%2023%20DE%20SETEMBRO%20DE%201976.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20a%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria,Produtos%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20Provid%C3%A2ncias. Acesso em: 5 mar. 2025.

BRASIL. **Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996.** Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília: Diário Oficial da União, 15 maio 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em: 5 mar. 2025.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 27 jan. 1999. BRASIL, 1999b. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 5 mar. 2025.

BRASIL. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.** Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 11 fev. 1999. BRASIL, 1999a. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm. Acesso em: 5 mar. 2025.

COSTA, Jorge Carlos Santos da et al. Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. **RECIIS**, Rio de Janeiro, ano 2014, v. 8, p. 443-460, 19 dez. 2014. DOI 10.3395/reciis.v8i4.853.pt. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/17128>. Acesso em: 23 fev. 2025.

COSTA, Soraya Mileti da; BÔAS, Maria Helena Simões Villas; RITO, Priscila da Nobrega. Análise do novo marco regulatório de insumos farmacêuticos ativos no Brasil: a experiência de um laboratório farmacêutico oficial. **Vigil Sanit Debate**, Rio de Janeiro,

ano 2023, v. 11, n. e02161, p. 1-10, 17 ago. 2023. DOI <https://doi.org/10.22239/2317-269x.02161>. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/2161>. Acesso em: 23 fev. 2025.

COSTA, Soraya Mileti da; RITO, Priscila da Nobrega. Manual para Internalização do Novo Marco Regulatório de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO). **Farmanguinhos**, Rio de Janeiro, ano 2023, p. 1-52, agosto 2023. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/53665>. Acesso em: 5 mar. 2025.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE. **EDQM FAQs**: Is a certificate of suitability equivalent to a GMP certificate?. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://faq.edqm.eu/pages/viewpage.action?pageId=1377020>. Acesso em: 8 abr. 2025.

GAP ANALYSIS PARA FINS REGULATÓRIOS: CMC E CLÍNICO., 2025, São Paulo. **Conferência** [...]. São Paulo: [s. n.], 2025. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/programa-educacional/programacao/exibir/24132-gap-analyses-para-fins-regulatorios-cmc-e-clinico>. Acesso em: 30 mar. 2025.

GIOMBELLI, Gilvana. **Produção de insumo essencial para fabricação de medicamentos no Brasil cai de 50% para 5% em 30 anos; entenda os riscos da redução**: Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) é responsável pelo efeito terapêutico dos remédios. Fabricação pelo Brasil caiu nas últimas décadas. Empresa do Paraná investe na produção como estratégia de ‘competência tecnológica’. Foz do Iguaçu: Grupo Globo, 26 jun. 2024. Disponível em: <https://g1.globo.com/pr/oeste-sudoeste/noticia/2024/06/26/pandemias-eventos-climaticos-e-questoes-geopoliticas-entenda-riscos-de-reduzir-producao-nacional-de-insumo-essencial-aos-medicamentos.ghtml>. Acesso em: 23 fev. 2025.

KORNIS, George E. M.; BRAGA, Maria Helena; PAULA, Patrícia A. Baumgratz de. Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 885-908, 11 jul. 2014. DOI <https://doi.org/10.1590/S0103-73312014000300012>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/Zbvkh3TfKzqZbzp8PDS3Bkx/?lang=pt>. Acesso em: 23 fev. 2025.

MEIRELLES, Gabriela; RUPPELT, Bettina Monika. Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, v. 17, n. 2, p. 236–259, 2023. DOI: [10.32712/2446-4775.2023.1440](https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1440). Disponível em:

<https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1440>.. Acesso em: 20 maio. 2025.

MITIDIERI, Thiago Leone; PIMENTEL, Vitor Paiva; BRAGA, Clarice de Azevedo; PIERONI, João Paulo. Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira? Reflexões e propostas para políticas públicas. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, ano 2015, n. 41, p. 43-78, 1 mar. 2015. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/4286?&locale=pt_BR. Acesso em: 5 mar. 2025.

MORAES, Diandra da Silva. **Insumos Farmacêuticos Ativos no Brasil: o Novo Marco Regulatório**. Orientador: Prof. Marcos Antonio Segatto, Dr. 2020. 65 p. Trabalho de conclusão do curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/218427/TCC%20II%20-%20Diandra%20da%20Silva%20Moraes.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 9 mar. 2025.

PALMEIRA FILHO, Pedro Lins; PAN, Simon Shi Koo. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, ano 2003, n. 18, p. 21-22, 30 set. 2003. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/3077?&locale=pt_BR. Acesso em: 5 mar. 2025.

PARANHOS, Julia; PERIN, Fernanda Steiner; MIRANDA, Caroline; FALCÃO, Daniela; VAZ, Mariana. Desenvolvimento da indústria farmoquímica no Brasil e na Argentina: diagnóstico, desafios e oportunidades. **Texto para Discussão**, Universidade Federal do Rio de Janeiro, p. 1-41, 1 jul. 2021. Disponível em: https://www.ie.ufrj.br/images/IE/TDS/2021/TD_IE_021_2021_PARANHOS_PERIN_MIRANDA_FALCAO_VAZ.pdf. Acesso em: 5 mar. 2025.

PRADO, Ana Raquel Mechlin. A indústria farmacêutica brasileira a partir dos anos 1990: a Lei dos Genéricos e os impactos na dinâmica competitiva. **Leituras de Economia Política**, Campinas, n. 19, p. 111-145, 2011. Disponível em: <https://www.eco.unicamp.br/images/arquivos/artigos/3194/08%20Artigo%206.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2025.

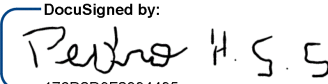
SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS. **ACG avança no mercado farmacêutico e nutracêutico de cápsulas com produção brasileira**. [S. l.], 20 ago. 2020. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/noticias/empresas-foco/exibir/13343-acg-avanca-no-mercado-farmaceutico-e-nutraceutico-de-capsulas-com-producao-brasileira>. Acesso em: 23 fev.

2025.

TEIXEIRA, Angélica. **A Indústria Farmacêutica no Brasil: um estudo do impacto socioeconômico dos medicamentos genéricos**. Orientador: Prof. Dr. Eduardo Strachman. 2014. 84 p. Trabalho de monografia (Bacharelado em Ciências Econômicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, 2014. Disponível em:


<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/5a638b2a-be41-47c7-bfd0-dc18d258881e/content>. Acesso em: 23 fev. 2025.

ANEXOS

DocuSigned by:

176D2D8F2394495...

Aluno: Pedro Henrique de Sousa Silva

Data: 08/04/2025

Documento assinado digitalmente
 VALKER ARAUJO FEITOSA
Data: 20/05/2025 18:08:52-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Orientador: Prof. Dr. Valker Araujo Feitosa

Data: 18/05/2025