**RESOLUÇÃO - RDC No- 69, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2014**

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação

de Insumos Farmacêuticos Ativos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância

Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem os incisos III e IV,

do art. 15, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, inciso V e §§

1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do

Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014,

publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto

nos incisos III, do art. 2º, IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, em

reunião realizada em 20 de novembro de 2014, adota a seguinte

Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto,

determino a sua publicação.

TÍTULO I

DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Os estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos

ativos devem cumprir as diretrizes estabelecidas na presente

Resolução.

Art. 2° Para os efeitos desta Resolução são adotadas as

seguintes definições:

I - água-mãe: líquido residual que permanece após a cristalização

ou processo de separação. A água-mãe pode conter materiais

não reativos, intermediários, insumos farmacêuticos ativos e/ou

impurezas;

II - amostra de retenção ou de referência: amostra de insumo

farmacêutico ativo, conservada pelo fabricante, devidamente identificada

para avaliação futura da qualidade do lote;

III - amostra representativa: quantidade de amostra estatisticamente

calculada, representativa do universo amostrado, tomada

para fins de análise.

IV - área: espaço físico delimitado onde são realizadas operações

sob condições ambientais específicas;

V - área dedicada: àrea destinada à produção de uma única

classe de insumos farmacêuticos ativos;

VI - área limpa: àrea com controle ambiental definido em

termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada,

construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração

e retenção de contaminantes em seu interior; VII - banco de células: coleção de frascos contendo alíquotas

de suspensão de células de composição uniforme e derivados de um

único conjunto de células, preservados sob condições definidas que

garantam estabilidade no armazenamento;

VIII - banco de células mestre: cultura derivada de uma

única colônia ou uma única célula totalmente caracterizada, distribuída

em frascos numa operação única. Possui composição uniforme

e é preservado sob condições definidas;

IX - banco de células de trabalho: cultura de células preparada

a partir do banco de células mestre sob condições de cultivo

definidas, preservada sob condições definidas e usada para iniciar a

cultura de células na produção;

X - calibração: conjunto de operações que estabelece, sob

condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um

instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma

medida materializada ou um material de referência, e os valores

correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões;

XI - CAS - Chemical Abstracts Service: referência internacional

de substâncias químicas;

XII - contaminação: introdução indesejada de impurezas de

natureza química, microbiológica ou corpo estranho na matéria-prima,

intermediário ou no insumo farmacêutico ativo durante a produção,

amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

XIII - contaminação-cruzada: contaminação de um material

com outro material;

XIV - controle em processo: verificações realizadas durante

a produção para monitorar e, se necessário, ajustar o processo de

forma a assegurar que o intermediário ou o insumo farmacêutico

ativo esteja em conformidade com as suas especificações;

XV - crítico: define uma etapa do processo, uma condição do

processo, uma exigência de teste, parâmetro ou item relevante que

deve ser controlado, dentro dos critérios pré-determinados, para assegurar

que o insumo farmacêutico ativo cumpra com sua especificação;

XVI - cultura de células: derivada de um ou mais frascos do

banco de células de trabalho, usada na produção de produtos biológicos;

XVII - data de reteste: data estabelecida pelo fabricante do

insumo farmacêutico ativo, baseada em estudos de estabilidade, após

a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está

adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade

definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições

de armazenamento pré-estabelecidas;

XVIII - data de validade: data presente na embalagem/rótulo

que define o tempo durante o qual o insumo farmacêutico ativo

poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado

nos estudos de estabilidade específicos, mantidas as condições

de armazenamento e transporte estabelecidas;

XIX - DCB - Denominação Comum Brasileira: denominação

do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo

Órgão Federal responsável pela Vigilância Sanitária;

XX - DCI - Denominação Comum Internacional: denominação

do fármaco ou princípio farmacologicamente ativa aprovada

pela Organização Mundial da Saúde;

XXI - derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal

in natura ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de

extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros;

XXII - desvio: afastamento dos parâmetros de qualidade

estabelecidos para um produto ou processo;

XXIII - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que

contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis

pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando

aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada

ou pulverizada;

XXIV - especificação: é a descrição detalhada dos requisitos

a que devem atender os materiais usados ou obtidos durante a fabricação.

Servem como base para a avaliação da qualidade;

XXV - extratos: preparações de consistência líquida, sólida

ou intermediária, obtidas a partir de matéria-prima de origem vegetal,

preparados por percolação, maceração ou outro método adequado e

validado, utilizando como solvente etanol, água ou outro solvente

adequado;

XXVI - fabricação: todas as operações que incluem a aquisição

de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem,

expedição de produtos terminados e os controles relacionados;

XXVII - fermentação clássica: refere-se ao processo que usa

microorganismo existente na natureza e/ou modificado por métodos

convencionais (ex. irradiação ou mutagênese química) para produção

de insumos farmacêuticos ativos;

XXVIII - fórmula padrão/mestra: documento ou conjunto de

documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de

embalagem, com as quantidades a serem empregadas, incluindo descrição

dos equipamentos, procedimentos e precauções necessárias para

produzir e embalar uma determinada quantidade de insumo farmacêutico

ativo e as instruções e controles que deverão ser cumpridos

durante o processo;

XXIX - gerenciamento de risco: processo sistemático de

avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do

insumo farmacêutico ativo;

XXX - impureza: qualquer componente não desejável, presente

nas matérias-primas, nos materiais auxiliares, nos intermediários

ou no insumo farmacêutico ativo;

XXXI - inativação viral: processo que aumenta a segurança

do produto através da morte de eventuais vírus contaminantes; XXXII - insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida

na formulação de uma forma farmacêutica que, quando

administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias

podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto

no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo

ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano;

XXXIII - instalação: espaço físico delimitado acrescido das

máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados

para executar as atividades de fabricação;

XXXIV - intermediário: substância que sofre mudança molecular

ou purificação, obtida durante as etapas de processamento

antes de transformar-se em um insumo farmacêutico ativo;

XXXV - líquido extrator: líquido ou mistura de líquidos

tecnologicamente apropriados e toxicologicamente seguros, empregados

para retirar da forma mais seletiva possível as substâncias ou

fração ativa contida na droga vegetal ou planta fresca;

XXXVI - lote: quantidade específica de produto obtido por

um processo ou série de processos, de modo que seja homogêneo,

dentro dos limites especificados. No caso de produção contínua, um

lote pode corresponder a uma fração definida da produção. O tamanho

do lote pode ser definido também por uma quantidade fixada

ou por quantidade produzida em um intervalo de tempo fixo;

XXXVII - marcador: componente ou classe de compostos

químicos, tais como, alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc., presente

na matéria-prima vegetal, preferencialmente que tenha correlação

com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no

controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos

fitoterápicos;

XXXVIII - material: termo usado para denotar matéria-prima

(materiais de partida, reagentes, solventes), materiais auxiliares, intermediários,

insumos farmacêuticos ativos e materiais de embalagem

e rotulagem;

XXXIX - material de embalagem: qualquer material, incluindo

impresso, empregado na embalagem de um insumo farmacêutico

ativo, mas excluindo qualquer outra embalagem usada para transporte

ou envio. Os materiais de embalagem são classificados como primários

ou secundários, de acordo com o grau de contato com o

produto;

XL - material de partida: substância química utilizada na

produção de insumo farmacêutico ativo, que é normalmente incorporada

como importante fragmento estrutural. Sua estrutura química,

propriedades e características físicas e químicas, bem como o perfil

de impurezas devem estar bem definidos;

XLI - materiais auxiliares: materiais, excluindo-se solventes,

usados como auxiliares na produção de um intermediário ou insumo

farmacêutico ativo, que não participam da reação química ou biológica

propriamente dita;

XLII - matéria-prima: termo usado para denotar material de

partida, reagente, solvente e catalisador para uso na produção de

intermediários e insumos farmacêuticos ativos;

XLIII - matéria-prima vegetal: planta medicinal fresca, droga

vegetal ou derivado vegetal;

XLIV - nomenclatura botânica: espécie;

XLV - nomenclatura botânica completa: espécie, autor do

binômio, variedade, quando aplicável, e família;

XLVI - número de lote: qualquer combinação de números

e/ou letras que identificam um determinado lote, por meio do qual se

pode rastrear o histórico completo da fabricação;

XLVII - ordem de produção: documento, ou conjunto de

documentos, a ser preenchido com os dados obtidos durante a produção

de um insumo farmacêutico ativo e que contemple as informações

da fórmula mestre/fórmula padrão;

XLVIII - padrão de referência primário: uma substância

completamente caracterizada, cujo elevado grau de pureza e autenticidade

foram demonstrados por meio de testes analíticos, podendo

ser obtida de uma entidade oficialmente reconhecida ou preparada

internamente;

XLIX - padrão de referência secundário: substância de qualidade

e de pureza estabelecidas, comparada a um padrão de referência

primário.

L - planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada

com propósitos terapêuticos;

LI - planta medicinal fresca: qualquer espécie vegetal com

finalidade medicinal, usada logo após a colheita/coleta, sem passar

por qualquer processo de secagem;

LII - procedimento operacional padrão: procedimento escrito

e aprovado que estabelece instruções detalhadas para a realização de

operações específicas na fabricação de insumo farmacêutico ativo e

outras atividades de natureza geral;

LIII - processo: conjunto de operações unitárias, obedecendo

a técnicas, normas e especificações;

LIV - processo biotecnológico: refere-se ao uso de células ou

organismos que foram gerados ou modificados pela técnica de DNA

recombinante, hibridoma ou outra tecnologia para produzir insumos

farmacêuticos ativos. Os insumos farmacêuticos ativos produzidos

por processos biotecnológicos normalmente são formados por substâncias

de alta massa molecular, como as proteínas e polipeptídeos.

Certos insumos farmacêuticos ativos de baixa massa molecular, como

os antibióticos, aminoácidos, vitaminas e carboidratos, podem também

ser obtidos por tecnologia de DNA recombinante;

LV - produção: todas as operações envolvidas no preparo do

insumo farmacêutico ativo, desde o recebimento dos materiais, passando

pelo processamento e embalagem;

LVI - produção de insumos farmacêuticos ativos obtidos por

cultura de células ou fermentação: envolve processos biológicos como

o cultivo de células ou extração e purificação do produto de interesse.

Podem existir etapas de processo adicionais, tal como modificação

físico-química, que fazem também parte do processo de fabricação.

As matérias-primas utilizadas (meio de cultura, tampão, antiespumantes,

entre outros) podem ser fontes potenciais para crescimento de

contaminantes microbiológicos. Dependendo da origem, do método

de preparação e uso pretendido do insumo farmacêutico ativo, o

controle de carga microbiana, da contaminação viral e/ou de endotoxina

durante a fabricação podem ser necessários;

LVII - qualificação: ação de provar e de documentar que

equipamentos, ou os sistemas subordinados, estão devidamente instalados,

operam corretamente e conduzem aos resultados esperados;

LVIII - quarentena: situação/condição de materiais isolados

fisicamente ou por outros meios efetivos enquanto aguardam decisão

subsequente de aprovação ou reprovação;

LIX - registro de lote: conjunto de registros das etapas de

fabricação e controle da qualidade de um determinado lote;

LX - remoção viral: processo que aumenta a segurança do

produto através da remoção ou separação de eventuais vírus do produto

de interesse;

LXI - rendimento esperado: quantidade ou porcentagem do

rendimento teórico do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo,

estabelecida para uma fase da produção baseada em dados obtidos no

desenvolvimento, na escala piloto ou na produção;

LXII - rendimento teórico: quantidade que seria produzida

em uma fase da produção baseada na quantidade do material a ser

usado, na ausência de qualquer perda ou erro na produção real;

LXIII - reprocesso: introdução de um intermediário ou insumo

farmacêutico ativo, incluindo aqueles que não se encontram

dentro das especificações, de volta a uma ou mais operações unitárias

(exemplo: cristalização, filtração, destilação, centrifugação, moagem,

decantação etc.) que já fazem parte do processo de produção estabelecido;

LXIV - retrabalho: ato de submeter um intermediário ou um

insumo farmacêutico ativo, que não está conforme aos padrões ou às

especificações, a uma ou mais etapas de processamento, que são

diferentes do processo de produção estabelecido, para atingir a qualidade

aceitável;

LXV - revalidação: repetição parcial ou total das validações

de processo, de limpeza ou de método analítico para assegurar que

esses continuam cumprindo com os requisitos estabelecidos;

LXVI - rótulo: identificação impressa, litografada, pintada,

gravada a fogo, a pressão ou auto-adesiva, aplicada diretamente sobre

recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem

externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada

durante o uso do produto e durante o seu transporte ou armazenamento;

LXVII - substrato celular: células microbianas ou linhagens

celulares de origem animal ou humana que possuem o potencial para

a geração do produto biológico/biotecnológico de interesse;

LXVIII - testes indicativos de estabilidade: métodos analíticos

quantitativos validados capazes de detectar, de forma específica,

exata e sem interferências, as mudanças das propriedades químicas,

físicas ou microbiológicas de um insumo farmacêutico ativo,

de seus produtos de degradação e de outros componentes de interesse,

ao longo do tempo;

LXIX - validação: ato documentado que atesta que qualquer

procedimento, processo, material, operação ou sistema realmente conduza

aos resultados esperados;

LXX - validação concorrente: validação realizada durante a

rotina de produção de intermediários e insumos farmacêuticos ativos

destinados à venda;

LXXI - validação prospectiva: validação realizada durante o

estágio de desenvolvimento do intermediário e do insumo farmacêutico

ativo, com base em uma análise de risco do processo produtivo,

o qual é detalhado em passos individuais que, por sua vez, são

avaliados para determinar se podem ocasionar situações críticas.

TÍTULO II

REGULAMENTO TÉCNICO

CAPÍTULO I

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 3° Esta Resolução estabelece os procedimentos e as

práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações,

métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação

de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo

a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos

farmacêuticos.

Art. 4° O fabricante de insumos farmacêuticos ativos deve

assegurar que estes sejam adequados para o uso pretendido e que

estejam de acordo com os requisitos de qualidade e pureza.

Art. 5° O fabricante é responsável pela qualidade do insumo

farmacêutico ativo por ele fabricado.

Art. 6° O fabricante deve apresentar evidências do cumprimento

das boas práticas de fabricação, a partir das etapas em

destaque na tabela descrita no anexo 1.

§ 1º Há incremento nas boas práticas de fabricação conforme

o processo evolui das etapas iniciais para os estágios finais de fabricação.

§ 2º A empresa deve documentar a justificativa técnica para

a definição do material de partida.

CAPÍTULO II

DO GERENCIAMENTO DA QUALIDADE

Seção I

Princípios

Art. 7° Cada fabricante deve estabelecer, documentar, implementar

e manter um sistema eficaz para o gerenciamento da qualidade,

que envolva a participação ativa da gerência e de todo pessoal

envolvido na fabricação.

Art. 8° O sistema para o gerenciamento da qualidade deve

abranger a estrutura organizacional, os procedimentos, os processos,

os recursos e as atividades necessárias para assegurar que o insumo

farmacêutico ativo esteja em conformidade com as especificações

pretendidas.

Parágrafo único. Todas as atividades relacionadas ao gerenciamento

da qualidade devem ser definidas e documentadas.

Art. 9° A empresa fabricante deve possuir uma unidade da

qualidade que seja responsável por assegurar que insumos farmacêuticos

ativos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos e

que possam ser utilizados para os fins propostos.

Art. 10° A unidade da qualidade, mencionada no artigo 9o,

deve ser independente da produção, e deve compreender as responsabilidades

da garantia de qualidade e do controle da qualidade.

Parágrafo único. A unidade da qualidade pode ser representada

por departamentos separados de controle de qualidade e garantia

de qualidade ou por um indivíduo ou grupo, dependendo do

tamanho e da estrutura da organização.

Art. 11° A liberação de um lote para comercialização deve

ser realizada por pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a

qual irá liberar o produto de acordo com procedimentos aprovados,

por meio da revisão da documentação do lote.

Art. 12° Todas as atividades relacionadas à qualidade devem

ser registradas no momento da sua execução.

Art. 13° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para

investigar desvios de um lote do insumo farmacêutico ativo fora

das especificações.

Art. 14° Todos os desvios devem ser documentados e explicados

e os desvios críticos devem ser investigados.

§ 1º Deve ser feita uma avaliação criteriosa de desvios recorrentes.

§ 2º A investigação deve ser estendida a outros lotes do

mesmo produto e a outros produtos que possam estar associados ao

desvio, quando necessário.

§ 3º Deve ser feito um registro sobre o resultado da investigação,

o qual deve incluir as conclusões e as providências tomadas.

§ 4º Nenhum material deve ser liberado ou utilizado antes de

conclusão satisfatória pela unidade da qualidade.

Art. 15° Deve haver procedimentos para notificar a unidade

da qualidade sempre que ocorrerem desvios de qualidade, incluindo

as ações relacionadas.

Seção II

Gerenciamento de risco

Art. 16° Quando o sistema de qualidade da empresa utilizar

gerenciamento de risco, este deve ser projetado incorporando o preceito

das boas práticas de fabricação.

Art. 17° O sistema de gerenciamento de risco deve assegurar

que a avaliação do risco seja baseada em conhecimento científico e

experiência com o processo.

Parágrafo único. Os níveis de formalidade e de documentação

do processo de gerenciamento de riscos da qualidade são proporcionais

ao nível de risco.

Seção III

Responsabilidades

Art. 18° Os postos principais da produção e da unidade da

qualidade devem ser ocupados por pessoas pertencentes ao quadro

efetivo da empresa, cujo turno de trabalho seja compatível com as

atividades atribuídas à função.

Parágrafo único. Ainda que haja a necessidade de delegação

de algumas funções, as responsabilidades da unidade da qualidade

não podem ser delegadas.

Art. 19° A unidade da qualidade deve estar envolvida em

todas as atividades relacionadas à qualidade.

Parágrafo único. A unidade da qualidade deve revisar e aprovar

todos os documentos relacionados com o sistema da qualidade.

Art. 20° As responsabilidades da unidade da qualidade devem

ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as atividades

de:

I - estabelecer e monitorar um sistema para liberar ou rejeitar

matérias-primas, intermediários, materiais de embalagem e rotulagem;

II - liberar ou rejeitar todos os insumos farmacêuticos ativos

e/ou intermediários para a venda;

III - assegurar que os desvios críticos sejam investigados e as

ações corretivas e preventivas implementadas;

IV - gerenciar as atividades para a guarda, armazenamento e

documentação das amostras de retenção;

V - aprovar os procedimentos, especificações e instruções

que impactam na qualidade do insumo farmacêutico ativo;

VI - aprovar o programa de auto-inspeção e certificar-se de

sua execução;

VII - aprovar as especificações técnicas para contratação de

serviços de terceirização relacionados à fabricação e controle da qualidade

de insumos farmacêuticos ativos;

VIII - aprovar mudanças que afetem a qualidade do insumo

farmacêutico ativo;

IX - aprovar plano mestre, protocolos e relatórios de validação

e assegurar que sejam feitas as validações necessárias;

X - assegurar que as reclamações e devoluções relacionadas

à qualidade sejam registradas, investigadas e, quando necessário, as

ações corretivas e preventivas implementadas; XI - assegurar que exista um sistema eficaz de manutenção e

calibração de equipamentos e sua correta execução;

XII - assegurar que os estudos de estabilidade sejam conduzidos;

XIII - executar revisões de qualidade do produto;

XIV - avaliar o programa de monitoramento ambiental de

áreas produtivas;

XV - aprovar o programa de treinamento e assegurar que

sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal;

XVI - avaliar a necessidade de recolhimento do insumo

farmacêutico ativo;

XVII - elaborar, atualizar e revisar:

a) especificações e métodos analíticos para matérias-primas,

intermediários, insumos farmacêuticos ativos, controles em processo e

materiais de embalagem;

b) procedimentos de amostragem;

c) procedimentos para monitoramento ambiental das áreas

produtivas; e

d) procedimentos para avaliar e armazenar os padrões de

referência.

XVIII - emitir certificado de análise de cada lote de material

analisado;

XIX - assegurar a correta identificação dos reagentes, materiais,

instrumentos e equipamentos de laboratório;

XX - assegurar a realização da validação das metodologias

analíticas;

XXI - investigar os resultados fora de especificação, de acordo

com procedimentos definidos;

XXII - executar todos os ensaios necessários; e

XXIII - revisar todos os registros das etapas críticas da

produção e do controle de qualidade antes da liberação do insumo

farmacêutico ativo para a venda.

Art. 21° As responsabilidades da produção devem ser definidas

e documentadas contemplando no mínimo as atividades de:

I - participar da elaboração e revisão da fórmula-padrão/mestre;

II - distribuir as ordens de produção dos intermediários ou

insumos farmacêuticos ativos de acordo com procedimentos definidos;

III - produzir intermediários e insumos farmacêuticos ativos

de acordo com procedimentos aprovados;

IV - assegurar que os registros de produção sejam efetuados

e revisados;

V - assegurar que todos os desvios da produção sejam registrados

e avaliados, e que os desvios críticos sejam investigados e

suas conclusões registradas;

VI - assegurar que as instalações e equipamentos encontremse

devidamente identificados e sejam limpos de forma adequada; e

VII - assegurar que os equipamentos estejam calibrados e

qualificados e a manutenção seja realizada.

Seção IV

Revisão da qualidade

Art. 22° Revisões regulares da qualidade dos insumos farmacêuticos

ativos devem ser conduzidas pelo menos anualmente, com

o objetivo de verificar a consistência do processo.

Art. 23° As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos

ativos devem considerar todos os lotes fabricados e incluir no mínimo:

I - revisão dos controles em processos críticos realizados e

dos resultados dos testes críticos do insumo farmacêutico;

II - revisão de todos os lotes que não se encontraram conforme

a especificação;

III - revisão de todos os desvios críticos e não conformidades

e as investigações relacionadas;

IV - revisão das mudanças realizadas nos processos ou métodos

analíticos;

V - revisão dos resultados do programa de monitoramento da

estabilidade;

VI - revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos

relacionados à qualidade;

VII - efetividade das ações corretivas; e

VIII - análise das tendências que possam alterar o perfil de

impurezas estabelecido.

Parágrafo único. As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos

ativos que não forem realizadas anualmente devem ser

justificadas.

Art. 24° Os dados da revisão da qualidade do produto devem

ser avaliados e, se necessário, ações pertinentes devem ser tomadas e

documentadas.

Seção V

Auto-Inspeção da Qualidade

Art. 25° As auto-inspeções devem ser realizadas, no mínimo,

anualmente e de acordo com um cronograma aprovado.

Art. 26° A equipe de auto-inspeção deve ser formada por

profissionais qualificados e familiarizados com as boas práticas de

fabricação.

Parágrafo único. Os membros da equipe podem ser profissionais

da própria empresa ou especialistas externos e devem possuir

o máximo de independência possível em relação à área que será

inspecionada.

Art. 27° A auto-inspeção deve ser documentada e o relatório

gerado deve conter, no mínimo:

I - resultado da auto-inspeção;

II - avaliações e conclusões;

III - não conformidades detectadas; e

IV - ações corretivas e preventivas recomendadas, responsáveis

e prazos estabelecidos para o atendimento.

Art. 28° As ações corretivas para as não-conformidades observadas

no relatório de auto-inspeção devem ser implementadas e

concluídas no prazo informado.

CAPÍTULO III

DO PESSOAL

Art. 29° Deve haver pessoal qualificado em número adequado,

com instrução, treinamento e experiência para executar, supervisionar

e gerenciar as atividades de fabricação dos insumos farmacêuticos

ativos.

Parágrafo único. As responsabilidades e autoridades individuais

devem estar estabelecidas, registradas, compreendidas e aplicadas

por todos os envolvidos.

Art. 30° A empresa deve possuir um organograma, e os

funcionários não devem acumular responsabilidades de forma que a

qualidade dos insumos farmacêuticos ativos seja colocada em risco.

Art. 31° O fabricante deve, mediante um programa escrito e

definido, promover treinamento de todo o pessoal cujas atividades

possam interferir na qualidade do insumo farmacêutico ativo.

§ 1º Todo o pessoal deve conhecer os princípios das Boas

Práticas de Fabricação e receber treinamento inicial e contínuo.

§ 2º O treinamento deve ser conduzido regularmente por

profissionais qualificados e deve cobrir, no mínimo, as operações que

o funcionário executa e os requisitos de boas práticas de fabricação

relacionados às suas funções.

§ 3º Devem ser mantidos registros dos treinamentos e estes

devem ser avaliados periodicamente.

§ 4º Todos os funcionários devem ser motivados a apoiar a

empresa na manutenção dos padrões da qualidade.

§ 5º O pessoal que trabalha em áreas limpas e em áreas onde

há risco de contaminação, nas quais são manipulados materiais altamente

ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, devem receber

treinamento específico.

§ 6º Todas as pessoas devem ser treinadas nas práticas de

higiene pessoal e segurança.

§ 7º O treinamento deve incluir informações sobre a conduta

em caso de doenças contagiosas ou lesão exposta.

Art. 32° Todos os funcionários devem ser submetidos a exames

de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, de

acordo com as atividades desempenhadas.

Parágrafo único. Todas as pessoas com suspeita ou confirmação

de doença infecciosa ou lesão exposta não podem executar

atividades que comprometam a qualidade do insumo farmacêutico

ativo, e devem ser afastadas dessas atividades até que a condição de

saúde não represente risco à qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Art. 33° O pessoal deve evitar o contato direto com intermediários

e insumos farmacêuticos ativos.

Art. 34° Para que seja assegurada a proteção dos insumos

farmacêuticos ativos e dos intermediários contra contaminação, os

funcionários devem vestir uniformes limpos e apropriados a cada área

de produção.

§ 1º Os uniformes, quando forem reutilizáveis, devem ser

guardados em ambientes adequados e fechados, até que sejam lavados

e quando for necessário, desinfetados ou esterilizados.

§ 2º Deve ser estabelecida a freqüência de troca dos uniformes

e os descartes dos uniformes devem seguir procedimentos

operacionais.

§ 3º O fornecimento e a lavagem dos uniformes é de responsabilidade

da empresa.

Art. 35° Para que seja assegurada a proteção dos funcionários

e do produto, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de

Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI),

de acordo com as atividades desenvolvidas.

Art. 36° Fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas,

alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais não pode ser permitido

nas áreas de produção e controle de qualidade.

Art. 37° Não deve ser permitido uso de jóias, relógios, acessórios,

bem como maquiagem em áreas onde há exposição do produto.

Art. 38° Pessoas não treinadas devem ser proibidas de entrar

nas áreas de produção e, se isso for inevitável, essas pessoas devem

ser orientadas e acompanhadas por profissional designado.

Art. 39° O fabricante deve tomar providências no sentido de

evitar a entrada de pessoas não autorizadas nas áreas de produção,

armazenamento e controle de qualidade.

Parágrafo único. As pessoas que não trabalham nestas áreas

não devem utilizá-las como passagem.

CAPÍTULO IV

DOS EDIFÍCIOS E DAS INSTALAÇÕES

Art. 40° Os edifícios e as instalações devem ser localizados,

projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam

adequados às operações a serem executadas.

Parágrafo único. O projeto deve minimizar o risco de erros e

possibilitar a limpeza adequada e manutenção, de modo a evitar a

contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer

situação que possa afetar a qualidade dos insumos farmacêuticos

ativos, a preservação do meio ambiente e segurança dos funcionários.

Art. 41° As instalações devem possuir ambientes que, quando

considerados em conjunto com as medidas destinadas a proteger

as operações de fabricação e fluxo produtivo, apresentem risco mínimo

de contaminação dos materiais ou produtos neles manipulados.

Art. 42° As instalações devem ser mantidas em bom estado

de conservação, higiene e limpeza.

Art. 43° Deve ser assegurado que as operações de manutenção

e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos intermediários

e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 44° O fornecimento de energia elétrica, a iluminação e o

sistema de tratamento de ar devem ser apropriados de modo a não

afetar direta ou indiretamente a fabricação dos intermediários e dos

insumos farmacêuticos ativos e o funcionamento adequado dos equipamentos.

Art. 45° O laboratório de controle de qualidade deve ser

separado das áreas de produção.

Parágrafo único. Áreas usadas para controles em processo

podem estar localizadas nas áreas produtivas desde que as operações

do processo produtivo não afetem adversamente a exatidão das medidas

e desde que o laboratório e suas operações não afetem adversamente

o processo produtivo dos intermediários e dos insumos

farmacêuticos ativos.

Art. 46° As instalações devem ser projetadas e equipadas de

forma a permitirem a máxima proteção contra a entrada de insetos e

outros animais.

Parágrafo único. Equipamentos alocados em locais abertos

devem ser devidamente fechados para fornecer proteção adequada ao

produto.

Seção I

Áreas de armazenamento

Art. 47° As áreas de armazenamento devem ter capacidade

suficiente para possibilitar o estoque ordenado de várias categorias de

materiais, tais como matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários

e insumos farmacêuticos ativos, nas condições de quarentena,

aprovado, reprovado, devolvido e recolhido.

Art. 48° As áreas de armazenamento devem ser projetadas de

forma que assegurem condições ideais de estocagem, não permitindo

a contaminação cruzada e ambiental.

Parágrafo único. As áreas de armazenamento devem ser limpas

e mantidas em temperatura e umidade compatível com os materiais

armazenados. Estas condições, quando requeridas, devem ser

controladas ou monitoradas e registradas.

Art. 49° Nas áreas de recebimento e expedição, os materiais

devem ser protegidos das variações climáticas e ambientais.

Parágrafo único. As áreas de recebimento devem ser projetadas

e equipadas de forma a permitir que os recipientes de materiais

recebidos sejam limpos antes de serem estocados.

Art. 50° Os materiais em quarentena devem estar em área

separada e demarcada na área de armazenamento.

§ 1º Os materiais devem ser identificados individualmente a

fim de impedir trocas acidentais.

§ 2º Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física

deve oferecer a mesma segurança, garantindo a não liberação para

uso ou comercialização.

Art. 51° Deve existir área para a coleta de amostras, quando

aplicável.

Parágrafo único. Se a amostragem for feita na área de armazenamento,

esta deve possuir ambiente específico para essa finalidade

com equipamentos de coleta de amostra que não venham a

comprometer a qualidade da amostra ou do material amostrado.

Art. 52° O armazenamento de materiais devolvidos, reprovados

ou recolhidos deve ser efetuado em área devidamente identificada.

Art. 53° Os materiais altamente reativos, as substâncias que

apresentam riscos de dependência, incêndio ou explosão e outras

substâncias perigosas devem ser estocados em áreas seguras e protegidas,

devidamente segregados e identificados, de acordo com legislação

específica vigente.

Seção II

Sala de pesagem

Art. 54° As salas e áreas de pesagem devem ser projetadas

exclusivamente para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente

e adequado, quando aplicável, que evite a ocorrência de

contaminação cruzada.

Seção III

Área de Produção

Art. 55° As instalações físicas devem estar dispostas segundo

o fluxo operacional, de forma a permitir que a produção corresponda

à sequência das operações e aos níveis exigidos de limpeza.

Art. 56° As áreas de produção devem permitir o posicionamento

lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de

forma a evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o

risco de omissão, negligência ou aplicação errônea de qualquer etapa

de produção.

Art. 57° Tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras

instalações devem ser projetados e instalados de modo a facilitar

a limpeza.

Parágrafo único. Sempre que possível, o acesso para manutenção

deve estar localizado externamente às áreas de produção.

Art. 58° Os ralos e canaletas devem ser de tamanhos adequados

e projetados de forma a evitar os refluxos de líquidos ou gás,

e mantidos fechados quando não interferir na segurança.

Art. 59° As áreas de produção, quando aplicável, devem

possuir sistema de ventilação efetivo, com unidades de tratamento de

ar com filtração apropriada aos produtos nela manipulados.

Parágrafo único. As áreas devem ser regularmente monitoradas

durante o período de produção e em repouso, a fim de assegurar

o cumprimento das especificações da área.

Art. 60° A secagem de intermediários e insumos farmacêuticos

ativos deve ser feita em sistemas fechados ou em salas

dedicadas a esse fim.

§ 1º As salas de secagem de intermediários e insumos farmacêuticos

ativos devem ser providas de sistemas de exaustão adequados,

inclusive com a neutralização e coleta do resíduo, não permitindo

a contaminação do ar externo.

§ 2º As superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser

revestidas de material liso, impermeável e resistente, livre de juntas e

rachaduras, de fácil limpeza, permitindo a sanitização e evitando a

liberação de partículas. farmacêuticos ativos devem ser projetadas de forma a evitar a

ocorrência de misturas ou contaminação cruzada.

Art. 62° As atividades de produção de quaisquer materiais

não farmacêuticos altamente tóxicos, tais como herbicidas e pesticidas

não podem ser realizadas nas mesmas instalações e equipamentos

usados para a produção de insumo farmacêutico ativo.

Seção IV

Área de controle de qualidade

Art. 63° Os laboratórios de controle da qualidade devem ser

projetados de forma a facilitar as operações neles realizadas e devem

dispor de espaço suficiente para evitar a ocorrência de mistura e de

contaminação cruzada.

Art. 64° O laboratório deve ser projetado considerando a

utilização de materiais de construção adequados e deve possuir um

conjunto de dispositivos que assegurem as condições ambientais para

a realização das análises e a proteção da saúde ocupacional.

Art. 65° Caso necessário, devem existir salas separadas para

proteger determinados instrumentos e equipamentos de interferências

elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores

externos.

Seção V

Áreas auxiliares

Art. 66° As salas de descanso e refeitório devem ser separadas

das demais áreas.

Art. 67° Vestiários, lavatórios e sanitários devem ser de fácil

acesso e apropriados ao número de usuários.

Parágrafo único. Os sanitários não devem ter comunicação

direta com as áreas de produção e armazenamento e devem estar

sempre limpos e sanitizados.

Art. 68° As áreas de manutenção devem estar situadas em

locais separados das áreas de produção, controle da qualidade e almoxarifados.

Parágrafo único. Caso as ferramentas e as peças de reposição

sejam mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em locais

reservados e identificados.

Seção VI

Áreas dedicadas

Art. 69° Os insumos farmacêuticos ativos altamente sensibilizantes

(tais como penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e

demais derivados betalactâmicos) devem ser produzidos em área dedicada,

incluindo instalações, sistemas de ar e equipamentos.

Art. 70° Os insumos farmacêuticos ativos de natureza infecciosa,

alta atividade farmacológica ou alta toxicidade, tais como

alguns esteroides e substâncias citotóxicas, devem ser produzidos em

área dedicada, incluindo instalações, sistemas de ar e equipamentos.

§ 1º É permitido o compartilhamento de áreas e equipamentos

para os produtos mencionados no caput deste artigo, desde

que sejam estabelecidos e mantidos procedimentos de limpeza e/ou

inativação validados.

§ 2º O compartilhamento deve ser precedido de análise de

risco contemplando a identificação, análise, avaliação e mitigação dos

riscos associados, bem como a decisão quanto à aceitabilidade dos

riscos residuais.

Art. 71° Devem ser estabelecidas e implementadas medidas

apropriadas para prevenir contaminação cruzada proveniente do movimento

de pessoas, materiais, utensílios, entre outros, de áreas dedicadas

para outras áreas.

Seção VII

Utilidades

Art. 72° Todas as utilidades que interferem na qualidade do

produto, tais como vapor, gases, ar comprimido e sistema de tratamento

de ar, devem ser identificadas, qualificadas e apropriadamente

monitoradas, devendo ser adotadas ações corretivas quando

estiverem fora dos limites especificados.

Art. 73° As plantas das utilidades devem estar atualizadas e

ser disponibilizadas quando solicitadas.

Art. 74° Devem existir sistemas e equipamentos de ventilação,

filtração de ar e de exaustão, quando apropriado, os quais

devem ser projetados e construídos para minimizar riscos de contaminação

e de contaminação cruzada, particularmente nas áreas onde

os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos são expostos ao

ambiente.

Art. 75° Quando o ar for recirculado nas áreas de produção,

medidas adequadas devem ser tomadas para minimizar o risco de

contaminação e contaminação cruzada.

Art. 76° As tubulações instaladas permanentemente devem

ser apropriadamente identificadas individualmente, por documentação,

sistemas computadorizados ou por meios alternativos.

Parágrafo único. As tubulações devem estar localizadas de

maneira a evitar riscos de contaminação dos intermediários e dos

insumos farmacêuticos ativos.

Art. 77° Quando apropriado, devem ser utilizados drenos de

tamanho adequado e com quebra de ar ou dispositivo adequado para

evitar refluxo.

Seção VIII

Água

Art. 78° A água utilizada na produção dos insumos farmacêuticos

ativos deve ser monitorada e adequada para o uso pretendido.

Art. 79° A qualidade mínima aceitável da água utilizada na

produção de insumos farmacêuticos ativos deve ser potável.

Parágrafo único. Qualquer parâmetro de qualidade que não

esteja na condição estabelecida no caput deste artigo deve ser justificado.

Art. 80° Quando a qualidade da água potável for insuficiente

para assegurar a qualidade do insumo farmacêutico ativo e especificações

químicas e/ou microbiológicas mais restritas da água forem

necessárias, devem ser estabelecidas especificações adequadas para os

atributos físico-químicos, contagem total de microrganismos e/ou endotoxinas.

Art. 81° Quando a água usada no processo for tratada pelo

fabricante, o sistema de tratamento deve ser validado e monitorado.

Art. 82° Quando o fabricante de um insumo farmacêutico

ativo não estéril pretende comercializá-lo para a fabricação de medicamentos

estéreis, a água utilizada nas etapas finais de isolamento e

purificação deve ser monitorada e controlada quanto à contagem

microbiana total e endotoxinas.

Art. 83° Quando os resultados dos testes analíticos da água

estiverem fora dos limites estabelecidos, as causas devem ser apuradas

e ações preventivas e corretivas devem ser implementadas e

registradas.

Seção IX

Sanitização

Art. 84° As áreas usadas na fabricação de insumos farmacêuticos

ativos devem ser mantidas em condições de limpeza e

sanitização adequadas.

Art. 85° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos

contendo as responsabilidades, as programações de limpeza e sanitização,

os métodos, os equipamentos e os materiais a serem usados

na limpeza dos edifícios e instalações.

Art. 86° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para

o uso de raticidas, inseticidas, fungicidas, fumegantes, sanitizantes

e agentes de limpeza utilizados para prevenir a contaminação de

equipamentos, matérias-primas, material de embalagem e rotulagem,

intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

Seção X

Gerenciamento de Resíduos

Art. 87° Devem existir procedimentos escritos para o destino

de efluentes sólidos, líquidos ou gasosos, de acordo com as normas

ou legislações que regulem o controle da poluição do meio ambiente,

as quais devem ser de conhecimento prévio de todos os funcionários

que trabalham com os efluentes.

Art. 88° Os efluentes sólidos, líquidos ou gasosos resultantes

da fabricação, dos edifícios e das áreas circunvizinhas devem estar

dispostos de maneira segura e sanitária até a sua destinação.

Parágrafo único. Os recipientes e as tubulações para o material

de descarte devem estar identificados.

Art. 89° Os efluentes e resíduos devem ser identificados e

classificados segundo a sua natureza.

§ 1º Devem ser estabelecidos a destinação, os controles efetuados

e o local de lançamento dos resíduos e efluentes tratados.

§ 2º Devem ser registrados os controles realizados e a sua

frequência.

Art. 99° O estabelecimento de critérios de aceitação para

resíduos e a escolha de procedimentos e agentes de limpeza devem

ser definidos e justificados.

Art. 100° O equipamento deve ser identificado de acordo

com a sua situação de limpeza.

Seção II

Calibração

Art. 101° Os equipamentos críticos devem ser calibrados de

acordo com procedimentos escritos e uma programação estabelecida.

Art. 102° As calibrações do equipamento devem ser executadas

utilizando padrões certificados ou padrões rastreáveis aos

padrões certificados e seus registros mantidos.

Art. 103° A condição atual da calibração deve ser conhecida

e passível de verificação.

Art. 104° Instrumentos que não se encontram adequados aos

critérios de calibração não devem ser utilizados.

Art. 105° Os desvios dos padrões de calibração para instrumentos

críticos devem ser investigados para determinar se estes

podem ter tido um impacto sobre a qualidade do(s) intermediário(s)

ou insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) fabricado(s) com este equipamento

desde a última calibração bem sucedida.

CAPÍTULO VI

DA DOCUMENTAÇÃO E DOS REGISTROS

Art. 106° Os dados devem ser registrados de modo confiável,

por meio manual, sistema de processamento eletrônico ou

outros meios.

§ 1º As fórmulas padrão/mestre e os procedimentos escritos

relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis, assim como a

exatidão dos dados registrados deve ser conferida.

§ 2º Se o registro dos dados for feito por meio de processamento

eletrônico, deve ser assegurado que:

I somente pessoas designadas possam modificar os dados

arquivados nos computadores;

II haja registro das alterações realizadas;

III o acesso aos computadores seja restrito por senhas ou

outros meios;

IV a entrada de dados considerados críticos seja conferida

por uma pessoa designada, diferente daquela que fez os registros ou

conferida pelo próprio sistema; e

V os registros eletrônicos dos dados dos lotes sejam protegidos

por transferência de cópias em fita magnética, microfilme,

impressão em papel ou outro meio.

Seção I

Sistema de documentação e especificações

Art. 107° Toda a documentação relacionada à fabricação de

insumos farmacêuticos ativos deve ser preparada, revisada, aprovada,

atualizada e distribuída de acordo com os procedimentos escritos.

Parágrafo único. Os documentos originais podem ser arquivados

por meio de formulário em papel, meio eletrônico ou outras

formas adequadas de arquivamento de documentos.

Art. 108° Documentos não devem ter rasuras e devem estar

disponíveis e assinados pelos respectivos responsáveis.

Parágrafo único. Os registros alterados devem possibilitar a

identificação do dado anterior e estar assinados e datados pelo responsável.

Art. 109° Os dados devem ser registrados nos espaços respectivos

imediatamente após executadas as atividades e devem identificar

a pessoa responsável pela execução.

Parágrafo único. Correções devem estar datadas, assinadas e

os registros originais devem permanecer legíveis.

Art. 110° A emissão, a revisão, a substituição, a retirada e a

distribuição dos documentos devem ser controladas.

§ 1º Os documentos devem ser revisados e atualizados, mantendo

o histórico das revisões.

§ 2º Deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da

versão anterior.

Art. 111° Os documentos e registros devem ser retidos e o

período de retenção deve ser estabelecido em procedimento.

§ 1º Todos os registros de produção, controle e distribuição

devem ser retidos por no mínimo 1 (um) ano após o vencimento da

data de validade e, no caso de data de reteste , os registros devem ser

mantidos por, no mínimo, 3 (três) anos após a completa distribuição

do lote.

§ 2º Durante o período de retenção, documentos e registros

devem ser retidos como originais ou como cópias no caso de documentos

de terceiros.

Art. 112° Quando as assinaturas eletrônicas forem utilizadas

em documentos, essas devem ser autenticadas e seguras.

Seção II

Registros de limpeza, sanitização, esterilização, manutenção

e uso dos equipamentos

Art. 113° Os registros de uso, limpeza, sanitização e/ou esterilização

e manutenção dos equipamentos devem conter:

I - data e a hora;

II - produto anterior;

III - produto atual, quando aplicável;

IV - número do lote de cada insumo farmacêutico ativo

processado; e

V - identificação da pessoa que executou cada operação.

Parágrafo único. Os registros devem ser rastreáveis e estar

prontamente disponíveis.

Art. 114° Se o equipamento é utilizado na produção contínua

de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo e os lotes seguem

uma sequência rastreável, não são necessários registros individuais.

Parágrafo único Os registros de limpeza, manutenção e uso

podem compor o registro de lote ou ser mantidos separadamente.

CAPÍTULO V

DOS EQUIPAMENTOS

Art. 90° Os equipamentos utilizados na produção dos intermediários

e dos insumos farmacêuticos ativos devem ser projetados,

ter dimensões adequadas e localização que facilitem o uso,

limpeza, sanitização e manutenção.

Art. 91° Os equipamentos devem ser construídos de modo

que as superfícies que entrem em contato com as matérias-primas,

intermediários e insumos farmacêuticos ativos não alterem a qualidade

desses materiais.

Art. 92° Deve ser estabelecida a qualificação dos equipamentos.

Art. 93° Substâncias envolvidas com a operação dos equipamentos

e que possam alterar a qualidade dos insumos farmacêuticos

ativos não devem entrar em contato com estes.

Art. 94° Equipamentos e recipientes devem ser utilizados

fechados.

Parágrafo único. Quando forem abertos, devem ser adotados

procedimentos para evitar o risco de contaminação.

Seção I

Manutenção de equipamento e limpeza

Art. 95° Devem ser estabelecidos os procedimentos escritos

e as programações para a manutenção preventiva e corretiva dos

equipamentos, incluindo a responsabilidade pela manutenção.

Parágrafo único. Devem ser mantidos os registros.

Art. 96° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos de

limpeza e/ou sanitização de equipamentos e sua liberação subseqüente

para o uso na produção.

Parágrafo único. Devem estar incluídos nos procedimentos:

I - responsável pela limpeza do equipamento;

II - programações da limpeza e/ou sanitização;

III - descrição completa dos métodos e dos materiais de

limpeza, incluindo a diluição dos agentes de limpeza utilizados;

IV - quando apropriadas, instruções para desmontar e remontar

cada peça do equipamento para assegurar a limpeza e/ou

sanitização;

V - instruções para a remoção ou invalidação de identificação

do lote anterior;

VI - instruções para proteger de contaminação os equipamentos

limpos, antes de seu uso;

VII - inspeção da limpeza dos equipamentos imediatamente

antes da utilização, se possível; e

VIII - quando apropriado, o tempo máximo entre a limpeza

do equipamento e o próximo uso.

Art. 97° Os utensílios devem ser limpos, armazenados e,

quando apropriado, sanitizados ou esterilizados para prevenir a contaminação.

Art. 98° Equipamento de uso não exclusivo deve ser limpo

entre a produção de diferentes materiais para evitar a contaminação

cruzada. Seção III

Especificações de matérias-primas, intermediários, insumos

farmacêuticos ativos, materiais de embalagem e rotulagem

Art. 115° As especificações, metodologias analíticas e critérios

de aceitação devem ser estabelecidos e documentados para

matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, materiais

de embalagem, rotulagem e outros materiais utilizados durante

a produção dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 116° A especificação dos materiais de embalagem e

rotulagem deve incluir, no mínimo:

I - nome e/ou o código interno de referência;

II - requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos

limites de aceitação; e

III - modelo do rótulo, no caso de material de rotulagem.

Art. 117° A especificação das matérias-primas, intermediários

e insumos farmacêuticos ativos deve possuir:

I - nome da matéria-prima, intermediário ou insumo farmacêutico

ativo de acordo com a DCB, DCI ou CAS, quando aplicável

e seu respectivo código de identificação;

II - referência da monografia farmacopeica, observado o disposto

no parágrafo único deste artigo, quando aplicável;

III - requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos

limites de aceitação; e

IV - forma física.

Parágrafo único. Caso não exista referência em compêndios

oficiais, deve-se identificar que as especificações e metodologias foram

desenvolvidas internamente.

Seção IV

Rota de síntese

Art. 118° A rota de síntese deve ser definida.

Art. 119° O comportamento estereoquímico das moléculas da

rota de síntese, quando aplicável, deve ser conhecido.

Art. 120° É necessário identificar os centros quirais da molécula

e as diferenças farmacológicas entre os isômeros, quando aplicável.

Parágrafo único. Havendo um isômero com efeito farmacológico

adverso, deve ser apresentada uma metodologia de análise

validada, capaz de detectar que esse isômero esteja dentro dos limites

especificados.

Art. 121° É necessário definir os controles em processo.

Art. 122° Devem existir as seguintes informações técnicas

referentes aos insumos farmacêuticos ativos:

I - rota de síntese;

II - descrição das moléculas intermediárias e purificação;

III - catalisadores utilizados;

IV - quantificação e limite dos principais contaminantes;

V - relação dos solventes orgânicos e inorgânicos utilizados;

VI - limite de resíduos de solventes no insumo farmacêutico

ativo;

VII - descrição das etapas críticas;

VIII - parâmetros de controle da síntese;

IX - métodos analíticos utilizados;

X - dados sobre os teores de isômeros, quando aplicável;

XI - formas de detecção utilizadas para os isômeros, quando

aplicável;

XII - prováveis polimorfos e métodos de detecção utilizados,

quando aplicável;

XIII - rendimento;

XIV - parâmetros de controle da matéria-prima;

XV - tipo de água utilizada;

XVI - estado físico;

XVII - atendimento à legislação sanitária vigente quanto à

encefalopatia espongiforme bovina, quando aplicável; e

XVIII - atendimento à legislação sanitária vigente quanto a

outros contaminantes cujos riscos ou efeitos maléficos sejam comprovados,

quando aplicável.

Seção V

Fórmula padrão/mestra

Art. 123° Para assegurar a uniformidade lote a lote deve ser

preparada uma fórmula padrão/ mestra para cada insumo farmacêutico

ativo.

Art. 124° A fórmula-padrão/mestra de cada insumo farmacêutico

ativo deve ser elaborada, datada, assinada por um responsável

e ser aprovada, assinada e datada pela unidade da qualidade.

Art. 125° A fórmula-padrão/mestra deve incluir:

I - nome do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo

e um código interno de referência, se aplicável;

II - tamanho de lote;

III - lista completa das matérias-primas, intermediários e

materiais de embalagem designados por nomes e/ou códigos específicos;

IV - indicação da quantidade ou relação de cada matériaprima

e intermediário a serem utilizados, incluindo a unidade de

medida;

V - local e os equipamentos de produção a serem usados;

e

VI - instruções detalhadas da produção, incluindo:

a) sequências a serem seguidas;

b) parâmetros operacionais;

c) instruções da amostragem e controles em processo com

seus respectivos critérios de aceitação;

d) tempo limite para a conclusão das etapas individuais de

processamento e/ou do processo total, quando aplicável;

e) rendimentos esperados em fases ou períodos apropriados

do processo;

f) observações e precauções especiais a serem seguidas, ou

respectivas referências relativas a essas; e

g) instruções para o armazenamento do insumo farmacêutico

ativo para assegurar seu uso apropriado, incluindo os materiais de

embalagem, rotulagem e as condições especiais de armazenamento

com definição do tempo limite para a operação, quando aplicável.

Parágrafo único. Na hipótese de variações das quantidades

indicadas conforme inciso IV deste artigo, essas devem ser justificadas.

Art. 126° Fórmulas-padrão/mestras obsoletas devem ser retiradas

do uso como documento vigente, porém devem ser arquivadas

como referência segundo critérios estabelecidos.

Seção VI

Registros de produção de lotes

Art. 127° Cada lote de intermediário e insumo farmacêutico

ativo deve ter o seu registro de produção.

§ 1º A ordem de produção de lote deve ser verificada antes

da emissão, para assegurar que seja a versão correta da fórmulapadrão/

mestra.

§ 2º O registro de produção do lote de intermediário e insumo

farmacêutico ativo deve possibilitar a sua rastreabilidade.

Art. 128° Os registros de produção de lotes devem ser codificados

com um número único de lote e ser datados e assinados

quando emitidos.

Parágrafo único. Na produção contínua, o código de produto,

acrescido de data e hora, pode servir como o identificador, até que o

número final esteja definido.

Art. 129° A documentação de cada etapa nos registros de

produção de lotes deve incluir:

I - datas e horários de início e término de cada uma das

etapas, quando aplicável;

II - identificação dos equipamentos utilizados;

III - quantidade, controle em processo analítico e números de

lote de matéria-prima, de intermediários ou de algum material reprocessado

usado durante a produção;

IV - resultados registrados para parâmetros de processos

críticos;

V - qualquer amostragem executada;

VI - qualquer material recuperado e os procedimentos aplicados;

VII - assinaturas das pessoas que executam cada etapa e, nas

etapas críticas, também das que supervisionam ou verificam;

VIII - resultados do controle em processo e dos testes laboratoriais;

IX - rendimento esperado e real em fases ou períodos apropriados;

X - descrição da embalagem realizada de acordo com a

ordem de produção do lote;

XI - rótulo representativo do intermediário ou do insumo

farmacêutico ativo;

XII - resultados dos testes de liberação;

XIII - número de lote e quantidade de qualquer material

requisitado e não utilizado; e

XIV - qualquer ocorrência relevante observada na produção.

Seção VII

Registros de controle de qualidade

Art. 130° Os registros do controle da qualidade devem incluir

os dados completos obtidos de todos os testes, contendo:

I - descrição das amostras recebidas para teste, incluindo o

nome, número de lote ou outro código distinto, a data da coleta, a

quantidade, data de teste, fabricante e origem, fornecedor e procedência

(se houver);

II - indicação ou referência de cada método do teste utilizado;

III - registro completo de todos os dados gerados durante

cada teste, incluindo cálculos, gráficos, extratos impressos e espectros

da instrumentação, com identificação do material e lote analisado;

IV - resultados dos testes e limites de aceitação estabelecidos;

V - identificação da pessoa que executou cada análise e data

de execução da análise; e

VI - data e identificação do responsável pela revisão dos

registros.

Art. 131° Devem ser mantidos registros para:

I - modificação de um método analítico estabelecido;

II - calibração periódica de instrumentos e equipamentos;

III - testes de estabilidade dos intermediários e insumos

farmacêuticos ativos; e

IV - investigação dos resultados fora de especificação.

Seção VIII

Revisão do registro de lote

Art. 132° Os registros de produção e controle de qualidade

devem ser revisados lote a lote antes da disposição final, conforme

procedimentos escritos.

Art. 133° A avaliação dos registros de lotes deve englobar

todos os fatores relevantes, incluindo as condições de produção, os

resultados do controle em processo, os documentos de fabricação, o

cumprimento das especificações e embalagem final.

Art. 134° Os registros das etapas críticas do processo e os

resultados analíticos críticos devem ser revistos e aprovados pela

unidade da qualidade antes que um lote de um insumo farmacêutico

ativo seja liberado ou expedido.

Parágrafo único. Os registros de processo e controles analíticos

das etapas não críticas podem ser revisados pela produção e

controle de qualidade seguindo os procedimentos aprovados pela unidade

da qualidade.

Art. 135° A investigação dos desvios da qualidade e os

resultados fora de especificação deverão ser contemplados na revisão

do registro do lote.

CAPÍTULO VII

DO CONTROLE DE MATERIAIS

Seção I

Controles Gerais

Art. 136° Os materiais devem ser recebidos, identificados,

armazenados, colocados em quarentena, amostrados, manuseados,

analisados conforme especificações estabelecidas e identificados

quanto a sua situação de acordo com procedimentos escritos.

Art. 137° Deve haver um sistema para avaliação dos fornecedores

de materiais críticos.

§ 1º Os materiais críticos somente devem ser adquiridos de

acordo com o procedimento de qualificação de fornecedores.

§ 2º . A qualificação dos fornecedores a que se refere o § 1º

é responsabilidade da unidade da qualidade.

Art. 138° Os materiais devem ser adquiridos de fornecedores

aprovados pela unidade da qualidade.

Art. 139° A identificação dos materiais adquiridos deve conter,

no mínimo:

I - nome, Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica - CNPJ ,

quando aplicável, endereço e telefone do fabricante do material;

II - nome, CNPJ , quando aplicável, endereço e telefone do

fornecedor;

III - nome do material, utilizando nomenclaturas DCB, DCI

ou CAS, quando possível;

IV - número do lote do fabricante;

V - número do lote do fornecedor, quando aplicável;

VI - data de fabricação;

VII - data de validade ou reteste, quando aplicável;

VIII - quantidade e sua respectiva unidade de medida;

IX - condições de armazenamento, quando aplicável; e

X - advertências de segurança, quando aplicável.

Art. 140° Alterações de fornecedores de materiais críticos

devem fazer parte do sistema do controle de mudanças conforme

Capítulo XIII desta Resolução.

Seção II

Recebimento e quarentena

Art. 141° Todos os materiais recebidos devem ser verificados

de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade

com o pedido.

Parágrafo único. Após a verificação e antes da entrada no

estoque, cada recipiente ou grupo de recipientes dos materiais deve

ser inspecionado visualmente quanto à correta identificação e correlação

entre o nome usado internamente e pelo fabricante (ou fornecedor

se houver), às condições do recipiente, aos lacres rompidos e

a outras evidências de adulteração ou de contaminação.

Art. 142° Todo material deve ser mantido em quarentena,

imediatamente após o recebimento, até que seja definida sua disposição

pela unidade da qualidade.

Art. 143° Quando uma entrega de material é composta de

diferentes lotes, cada lote deve ser considerado separadamente para

recebimento.

Art. 144° Materiais a serem misturados a estoques pré-existentes

devem ser identificados, amostrados, analisados e somente podem

ser incorporados ao estoque após aprovação.

Art. 145° Quando as entregas forem transportadas em recipientes

não dedicados, deve haver garantia de que não haja contaminação

cruzada, por meio de certificado de limpeza e/ou sanitização.

Art. 146° Grandes recipientes de armazenamento e local de

descarga devem ser apropriadamente identificados.

Art. 147° Os recipientes de materiais devem estar identificados

individualmente, ou conforme outro sistema adotado pela

empresa de modo a garantir a rastreabilidade contendo, no mínimo, as

seguintes informações:

I - nome do material e o respectivo código interno de referência,

caso a empresa tenha estabelecido o sistema;

II - número do lote atribuído pelo fabricante e/ou fornecedor

quando existir e o número dado pela empresa quando do recebimento;

e

III - situação de cada lote.

Seção III

Amostragem e análise de materiais antes da produção

Art. 148° Deve ser realizado teste para verificar a identidade

de cada lote de material recebido.

Parágrafo único. Materiais que não podem ser analisados

devido à sua periculosidade devem estar acompanhados pelo certificado

de análise do fabricante, que ficará arquivado nos registros do

controle de qualidade.

Art. 149° O número dos recipientes amostrados e o tamanho

de amostra devem ser baseados em um plano de amostragem.

Art. 150° Somente os materiais aprovados podem ser usados

para a produção de um insumo farmacêutico ativo.

Art. 151° A amostragem deve ser conduzida em locais definidos,

sob condições ambientais adequadas, de forma a impedir a

contaminação cruzada, conforme procedimento escrito.

Art. 152° Todos os utensílios utilizados no processo de

amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar

limpos e, se necessário, sanitizados e esterilizados e guardados em

locais apropriados.

Art. 153° Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado

e conter as seguintes informações:

I - nome do material amostrado;

II - número do lote;

III - número do recipiente amostrado;

IV - nome da pessoa que coletou a amostra; e

V - data em que a amostra foi coletada.

Seção IV

Armazenamento

Art. 154° Os materiais devem ser armazenados em condições

estabelecidas pelo fabricante e/ou fornecedor. Art. 155° Os materiais devem ser manuseados e armazenados

de forma a prevenir a degradação e a contaminação.

Art. 156° Os materiais devem ser armazenados afastados do

piso e das paredes, com espaçamento apropriado para permitir a

limpeza e a inspeção.

Art. 157° Materiais armazenados em tanques e tambores

podem ser estocados em áreas externas, desde que devidamente identificados

e apropriadamente limpos antes de serem abertos e utilizados.

Art. 158° Os materiais devem ser armazenados sob condições

e períodos adequados, de modo a preservar a sua integridade e

identidade e o estoque deve ser normalmente controlado de forma que

o material mais antigo seja usado primeiro.

Art. 159° Os materiais reprovados devem ser identificados,

segregados e controlados de forma a impedir o seu uso.

CAPÍTULO VIII

DA PRODUÇÃO E DOS CONTROLES EM PROCESSO

Art. 160° As operações de produção devem ser registradas e

seguir procedimentos claramente definidos.

Parágrafo único. Antes de se iniciar a produção, deve ser

verificado e registrado:

I - se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de

produtos anteriormente produzidos;

II - se os documentos e materiais necessários para o processo

planejado estão disponíveis; e

III - se os equipamentos estão limpos e adequados para

uso.

Art. 161° A produção deve ser conduzida de acordo com a

Fórmula-Padrão/Mestra.

Art. 162° As etapas críticas para a qualidade do intermediário

e do insumo farmacêutico ativo devem ser definidas.

Art. 163° A produção deve ser conduzida por pessoal qualificado

e treinado.

Art. 164° Durante toda a produção, quando aplicável, materiais,

equipamentos e área devem estar identificados com o nome do

produto, o número do lote e a etapa de produção.

Art. 165° A ocorrência de qualquer problema que possa

colocar em risco a qualidade dos materiais deve ser registrada e

informada ao responsável da produção para a adoção das medidas

pertinentes.

Art. 166° A conferência dos materiais deve ser realizada

antes do uso e registrada.

Art. 167° O acesso às áreas de produção deve ser restrito às

pessoas autorizadas.

Art. 168° Os rendimentos reais devem ser comparados com

os rendimentos esperados em etapas especificadas do processo produtivo.

§ 1º Os rendimentos esperados e os limites de aceitação

devem ser estabelecidos com base no desenvolvimento, escala piloto,

validação do processo e histórico da produção.

§ 2º Os desvios dos rendimentos devem ser investigados para

determinar seu potencial impacto na qualidade do insumo farmacêutico

ativo.

Seção I

Matérias-Primas

Art. 169° As matérias-primas devem ser pesadas ou medidas

sob condições definidas em procedimentos.

Parágrafo único. As balanças e dispositivos de medição devem

ser adequados para o uso pretendido.

Art. 170° Quando um material for subdividido para mais

tarde ser usado na produção, deve ser acondicionado em recipiente

compatível e identificado com as seguintes informações:

I - nome do material e código de identificação, quando

aplicável;

II - quantidade do material no recipiente; e

III - data de reavaliação ou data de reteste, quando aplicável.

Art. 171° Pesagens, medidas ou operações de subdivisões

críticas devem ser testemunhadas ou submetidas a um controle equivalente.

Parágrafo único. Antes do uso, o pessoal da produção deve

conferir os materiais especificados na ordem de produção para intermediários

ou insumos farmacêuticos ativos.

Art. 172° Materiais devem ser reavaliados, quando apropriado,

para determinar sua conformidade para o uso pretendido.

Seção II

Tempo Limite

Art. 173° Os tempos limites para as etapas de produção

devem estar especificados na fórmula-padrão/mestra e ser controlados

para assegurar a qualidade dos intermediários e dos insumos farmacêuticos

ativos.

Parágrafo único. Os tempos limites não se aplicam quando a

conclusão das reações ou das etapas do processo é determinada por

meio de amostragem e controles em processo.

Art. 174° Os intermediários utilizados em processamento

futuro devem ser armazenados em condições que assegurem sua integridade.

Seção III

Amostragem e controle em processo

Art. 175° Deve haver procedimentos escritos para o monitoramento

e o controle do desempenho das etapas do processo que

causam variabilidade nas características da qualidade de intermediários

e dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. Os controles em processo e seus limites de

aceitação devem ser definidos com base na informação adquirida

durante o estágio de desenvolvimento ou a partir de dados históricos.

Art. 176° Os controles e o monitoramento dos pontos críticos

em processo, incluindo os pontos de controle e os métodos, devem

ser definidos e documentados e os documentos devem ser aprovados

pela unidade da qualidade.

Art. 177° Os controles em processo devem ser executados

por pessoal qualificado da produção ou do controle de qualidade.

§ 1º Os ajustes em processo devem ser feitos dentro dos

limites estabelecidos pela unidade da qualidade.

§ 2º Todas as análises e resultados devem ser inteiramente

documentados como parte do registro da produção do lote.

Art. 178° Deve haver procedimentos operacionais padrão

para os métodos de amostragem dos controles em processo.

Parágrafo único. Os planos de amostragem e os procedimentos

devem ser definidos com base em práticas de amostragem

cientificamente fundamentadas.

Art. 179° A amostragem em processo deve ser realizada de

forma a evitar a contaminação do material amostrado e assegurar a

integridade das amostras após a coleta.

Seção IV

Mistura de lotes

Art. 180° Mistura de lotes é a homogeneização de lotes

distintos de intermediários ou insumos farmacêuticos ativos com as

mesmas especificações, caracterizando-o como um novo lote.

Parágrafo único. O lote deve ser analisado pela unidade da

qualidade e os registros da mistura devem ser mantidos.

Art. 181° As operações de mistura devem ser validadas para

demonstrar a homogeneidade.

Parágrafo único. A validação deve incluir teste de atributos

críticos que podem ser afetados pelo processo de mistura.

Art. 182° Os lotes fora de especificação não devem ser

misturados com outros lotes com a finalidade de atingir as especificações

adequadas.

Art. 183° Cada lote incorporado na mistura deve ser produzido

usando um mesmo processo e deve ser analisado individualmente

para verificar se está dentro das especificações antes da mistura.

Art. 184° A ordem de produção da mistura de lotes deve

permitir a rastreabilidade dos lotes individuais.

Art. 185° A data de validade ou de reteste do lote resultante

da mistura deve ser determinada com base na data de fabricação do

lote mais antigo.

Art. 186° Se o processo de mistura afetar a estabilidade do

produto, deve ser feito estudo de estabilidade do lote resultante da

mistura.

Seção V

Controle de contaminação

Art. 187° Quando forem fabricados lotes de um mesmo produto

em sistema contínuo ou campanha, devem ser estabelecidos

critérios de controle para determinar a periodicidade da limpeza dos

equipamentos de forma que os materiais residuais passíveis de serem

carregados para lotes sucessivos não alterem a qualidade do produto.

Parágrafo único. Este processo deve ser validado.

Art. 188° As operações da produção devem ser conduzidas

de forma que previna a contaminação dos intermediários ou do insumo

farmacêutico ativo.

CAPÍTULO IX

DA EMBALAGEM E DA ROTULAGEM

Seção I

Material de embalagem e rotulagem

Art. 189° Os materiais de embalagem não devem interferir

na qualidade de um intermediário ou do insumo farmacêutico ativo, e

devem assegurar proteção adequada contra influências externas, deterioração

e eventuais contaminações.

Art. 190° Deve existir um sistema de controle e conferência

de rótulos, para evitar mistura ou troca.

Parágrafo único. Quando a conferência for realizada por

meios eletrônicos, devem ser feitas verificações para conferência do

perfeito funcionamento dos leitores de códigos eletrônicos, contadores

de rótulos e outros instrumentos.

Art. 191° As embalagens devem estar claramente identificadas

com as seguintes informações:

I - nome do produto utilizando nomenclaturas DCB, DCI ou

CAS, quando possível;

II - número do lote;

III - data de validade ou de reteste e data de fabricação;

IV - quantidade e sua respectiva unidade de medida;

V - advertências, se necessárias;

VI - condições de armazenamento;

VII - nome, identificação e endereço do fabricante;

VIII - nome do responsável técnico e inscrição no conselho

de classe; e

IX - outros requisitos conforme a categoria do insumo farmacêutico

ativo, de acordo com a legislação vigente.

Parágrafo único. Quando a empresa somente efetuar etapas

físicas de micronização, moagem, mistura, dentre outras etapas físicas,

deverá constar também, conforme inciso VII, a informação do

fabricante responsável pela síntese, fermentação, extração etc do insumo

farmacêutico ativo com indicação das etapas efetuadas por cada

fabricante de forma que a rastreabilidade da cadeia de produção seja

assegurada.

Art. 192° Os recipientes devem estar limpos e, se necessário,

sanitizados para assegurar o uso pretendido.

Art. 193° Quando os recipientes forem passíveis de reutilização,

devem ser limpos de acordo com procedimentos escritos e

os rótulos anteriores devem ser removidos e destruídos.

Art. 194° O material de embalagem primário ou secundário

fora de uso deve ser destruído.

Seção II

Emissão e controle de rótulos

Art. 195° O acesso às áreas de armazenamento de rótulos

deve ser limitado ao pessoal autorizado.

Art. 196° Os rótulos devem ser armazenados em condições

seguras.

Art. 197° Os rótulos obsoletos e em excesso devem ser

destruídos.

Art. 198° Toda impressão de rótulos nas operações de embalagem

deve ser controlada conforme procedimentos escritos.

Art. 199° Os rótulos emitidos para um lote devem ser conferidos

quanto à identidade e à conformidade, e a conferência deve

ser registrada.

Seção III

Operações de embalagem e rotulagem

Art. 200° Deve haver procedimentos escritos para promover

o uso correto de materiais de embalagem e rotulagem.

Art. 201° Deve haver procedimentos escritos de reconciliação

entre as quantidades de rótulos emitidos, usados e retornados.

Parágrafo único. Os desvios devem ser registrados, investigados

e ações corretivas e preventivas implementadas pela unidade

da qualidade.

Art. 202° O local de embalagem e de rotulagem deve ser

inspecionado imediatamente antes do uso para assegurar que outros

materiais não necessários para a operação tenham sido removidos.

Parágrafo único. A inspeção de que trata este artigo deve ser

registrada.

Art. 203° Os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos

embalados e rotulados devem ser conferidos para assegurar que

as embalagens do lote estejam corretamente rotuladas, e a conferência

deve ser registrada.

Art. 204° Os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos

envolvidos em ocorrências anormais, durante a operação de embalagem,

somente devem ser retornados ao processo após serem submetidos

à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada.

Parágrafo único. A inspeção, investigação e aprovação de

que trata este artigo devem ser registradas.

Art. 205° Um rótulo impresso representativo deve ser incluído

no registro da produção do lote.

Art. 206° Informações adicionais como proteger da luz, manter

em lugar seco e outras, com base no estudo de estabilidade, devem

ser incluídas, quando necessário.

CAPÍTULO X

DA EXPEDIÇÃO

Art. 207° Nas áreas de expedição, os materiais devem ser

mantidos sob as mesmas condições de armazenagem especificadas no

rótulo.

Art. 208° Intermediários que serão comercializados ou insumos

farmacêuticos ativos somente podem ser expedidos após liberação

pela unidade da qualidade.

Art. 209° Intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem

ser transportados de forma que a qualidade não seja alterada.

Art. 210° O contratante deve assegurar que a empresa contratada

para o transporte dos intermediários e dos insumos farmacêuticos

ativos conheça e siga as condições apropriadas para o transporte

e armazenamento.

Art. 211° Deve haver procedimentos escritos para conferir e

avaliar se as condições do veículo atendem às especificações estabelecidas

para o transporte dos intermediários e dos insumos farmacêuticos

ativos.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros da realização

desses procedimentos.

Art. 212° As empresas que realizam transporte de insumos

farmacêuticos devem possuir as autorizações e licenças previstas em

legislação específica.

Art. 213° Deve haver um sistema de rastreabilidade implantado

que permita a pronta identificação e localização de cada lote

de intermediário e de insumo farmacêutico ativo expedido, de forma

a assegurar seu pronto recolhimento.

Art. 214° Deve haver procedimentos escritos para conferir os

dados de expedição com a identificação dos intermediários e insumos

farmacêuticos ativos a serem expedidos.

CAPÍTULO XI

DO LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 215° A empresa deve possuir laboratório de controle de

qualidade próprio e independente da produção.

Art. 216° Os procedimentos dos ensaios devem ser aprovados

pela unidade da qualidade e estar disponíveis onde os ensaios

são executados.

Art. 217° Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações

conforme atualizações da literatura de referência.

Art. 218° As farmacopeias, os manuais dos equipamentos, os

padrões de referência e outros materiais e literaturas necessários devem

estar à disposição do laboratório de controle de qualidade.

Art. 219° Especificações adequadas devem ser estabelecidas

para intermediários e insumos farmacêuticos ativos de acordo com

padrões de aceitação e ser consistentes com o processo de produção.

§ 1º As especificações devem incluir controle das impurezas.

§ 2º Caso o insumo farmacêutico ativo tenha especificação

para pureza microbiológica, os limites de ação para contagem total de

microorganismos e microorganismos patógenos devem estar estabelecidos.

§ 3º Quando o insumo farmacêutico ativo tiver especificações

para endotoxinas, os limites de ação devem estar especificados.

Art. 220° Qualquer resultado fora de especificação deve ser

investigado e documentado de acordo com procedimentos escritos.

Parágrafo único. O procedimento deve requerer a avaliação

do resultado obtido, possíveis reamostragens e reanálises, ações corretivas

e conclusões.

Art. 221° Os reagentes e as soluções padrão devem ser

preparados e identificados de acordo com procedimentos escritos e a

validade de uso determinada. Art. 222° Os padrões de referência devem ser apropriados

para a realização das análises dos intermediários e dos insumos farmacêuticos

ativos, com origem documentada e mantidos nas condições

de armazenamento recomendadas pelo fabricante.

Parágrafo único. Deve ser mantido registro de uso dos padrões.

Art. 232° Quando um padrão de referência primário de uma

fonte oficialmente reconhecida não estiver disponível, um padrão de

referência primário deve ser estabelecido internamente.

Parágrafo único. Na hipótese descrita no "caput", deve ser

realizada completa caracterização e teste de pureza do padrão, e a

documentação dos testes deve ser mantida.

Art. 224° Os padrões de referência secundários devem ser

corretamente preparados, identificados, analisados, aprovados e armazenados.

§ 1º A adequabilidade de cada lote de padrão de referência

secundário deve ser determinada comparando com o padrão de referência

primário.

§ 2º Cada lote do padrão de referência secundário deve ser

periodicamente reanalisado contra o padrão de referencia primário, de

acordo com um procedimento escrito.

Art. 225° São requisitos mínimos para o controle da qualidade:

I - testes executados de acordo com procedimentos escritos e

as metodologias analíticas;

II - instrumentos calibrados em intervalos definidos;

III - equipamentos necessários para a realização dos ensaios;

e

IV - pessoal qualificado e treinado.

Art. 226° As amostras de retenção do insumo farmacêutico

ativo devem:

I - possuir rótulo contendo identificação do seu conteúdo,

número de lote e data da amostragem;

II - ter quantidade suficiente para permitir, no mínimo, duas

análises completas;

III - ser mantidas numa embalagem equivalente à de comercialização,

ou de melhor proteção, e armazenadas em condições

especificadas; e

IV - ser retidas por 1 (um) ano após a data de validade

estabelecida pelo fabricante.

Parágrafo único. Para insumos farmacêuticos ativos com data

de reteste, as amostras devem ser retidas por 3 (três) anos após o lote

ter sido completamente distribuído pelo fabricante.

Seção I

Análises dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 227° Análises de controle de qualidade devem ser conduzidas

para determinar a conformidade com as especificações de

cada lote de intermediário e de insumo farmacêutico ativo.

Art. 228° Para cada insumo farmacêutico ativo obtido por

um processo específico controlado, deve ser estabelecido um perfil de

impurezas, que descreva as identificadas e as não identificadas.

Parágrafo único. O perfil das impurezas deve incluir a identidade

ou alguma designação analítica qualitativa, a variação de cada

impureza observada e classificação de cada impureza identificada.

Art. 229° Os dados do perfil de impurezas do insumo farmacêutico

ativo devem ser comparados a intervalos definidos em

relação ao histórico do perfil de impurezas, para detectar mudanças

resultantes de modificações na matéria-prima, nos parâmetros de operação

de equipamentos ou no processo de produção.

Art. 230° Testes microbiológicos devem ser conduzidos em

cada lote do intermediário e do insumo farmacêutico ativo, quando

especificado.

Seção II

Certificado de análise

Art. 231° Certificados de análise devem ser emitidos para

cada lote expedido de intermediário e de insumo farmacêutico ativo.

Art. 232° No certificado de análise devem constar no mínimo:

I - nome do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo,

utilizando nomenclaturas DCB, DCI ou CAS, quando possível;

II - número de lote;

III - data de fabricação;

IV - data de validade ou de reteste;

V - cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e

os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;

VI - data da emissão do certificado, identificação e assinatura

por pessoa autorizada da unidade da qualidade; e

VII - identificação do fabricante.

CAPÍTULO XII

DA VALIDAÇÃO

Art. 233° O cumprimento das boas práticas de fabricação

requer a validação dos processos de produção e das atividades de

suporte: utilidades, métodos analíticos, sistemas computadorizados e

operações de limpeza.

Art. 234° As operações que são críticas para a qualidade e

pureza do insumo farmacêutico ativo devem ser validadas.

Art. 235° Os parâmetros e atributos críticos devem ser identificados

durante o estágio do desenvolvimento ou a partir de dados

históricos de escalas industriais.

Art. 236° O processo de validação deve incluir a identificação

das etapas e parâmetros críticos e estabelecer seus limites.

Seção I

Documentação

Subseção I

Plano Mestre de Validação (PMV)

Art. 237° O PMV deve conter os elementos chave do programa

de validação, ser conciso e claro, e conter, no mínimo:

I - política de validação;

II - estrutura organizacional das atividades de validação;

III - sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos

e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser

validados, contendo situação atual e programação;

IV - modelos de documentos, tais como modelo de protocolo

e de relatório;

V - planejamento e cronograma;

VI - controle de mudanças; e

VII - referências cruzadas.

Art. 238° O PMV deve abranger:

I - métodos analíticos;

II - limpeza;

III - processos produtivos;

IV - utilidades; e

V - sistemas computadorizados.

Subseção II

Protocolo de validação

Art. 239° Deve ser estabelecido um protocolo de validação

que especifique como o processo de validação será conduzido.

Art. 240° O protocolo de validação deve especificar as etapas

críticas dos processos, os critérios de aceitação e o tipo de

validação que vai ser conduzido.

Subseção III

Relatório de validação

Art. 241° O relatório de validação deve fazer referência ao

protocolo e ser elaborado contemplando os resultados obtidos, desvios,

conclusões, mudanças e recomendações.

Art. 242° Os resultados devem ser avaliados, analisados e

comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos.

§ 1º Os resultados devem atender aos critérios de aceitação.

§ 2º Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados

pela empresa.

§ 3º Se os desvios forem aceitos, devem ser justificados.

§ 4º Quando necessário, devem ser conduzidos estudos adicionais.

Art. 243° Qualquer variação do protocolo de validação deve

ser documentada e justificada.

Seção II

Qualificação

Art. 244° Antes de iniciar as atividades do processo de

validação, a qualificação dos equipamentos críticos, dos sistemas e

das utilidades deve estar finalizada e documentada.

§ 1º A qualificação deve ser realizada conduzindo usualmente

as atividades de:

I - qualificação de projeto: avaliação documentada da proposta

do projeto de instalações, equipamentos ou sistemas de acordo

com a finalidade pretendida.

II - qualificação de instalação (QI): avaliação documentada

da conformidade dos equipamentos, sistemas e utilidades, instalada

ou modificada, com o projeto aprovado, com as recomendações e/ou

com os requerimentos do fabricante.

III - qualificação de operação (QO): evidências documentadas

de que equipamentos, sistemas e utilidades operam de acordo

com as especificações operacionais; e;

IV - qualificação de performance/Desempenho (QP): verificação

de que os equipamentos, sistemas e utilidades, quando operando

em conjunto, são capazes de executar com eficácia a reprodutibilidade

dos processos de acordo com as especificações definidas

no protocolo.

§ 2º Na Qualificação de Operação (QO) prevista no inciso III

do parágrafo anterior, todos os equipamentos utilizados na execução

dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados.

Seção III

Validação de métodos analíticos

Art. 245° Os métodos analíticos devem ser validados.

Parágrafo único. Os métodos farmacopéicos devem ser verificados

quanto a sua adequação às condições reais de uso, e esta

verificação deve ser documentada.

Art. 246° Deve haver registros de qualquer alteração em um

método analítico validado.

Parágrafo único. Tais registros devem incluir a razão para a

modificação e dados apropriados para comprovar que a alteração não

irá afetar a confiabilidade dos resultados.

Seção IV

Validação de limpeza

Art. 247° A validação de limpeza deve ser direcionada para

situações ou etapas do processo onde a contaminação ou a contaminação

cruzada de materiais coloca em risco a qualidade do insumo

farmacêutico ativo.

Art. 248° A validação dos procedimentos de limpeza deve

refletir a condição de uso real dos equipamentos.

§ 1º Caso vários intermediários ou insumos farmacêuticos

ativos sejam produzidos no mesmo equipamento utilizando-se o mesmo

procedimento de limpeza, podem ser selecionados intermediários

ou insumos farmacêuticos ativos representativos para a validação de

limpeza.

§ 2º A seleção do insumo farmacêutico ativo ou intermediário,

definido como pior caso, deve ser baseada, dentre outros, na

solubilidade, na dificuldade da limpeza e no cálculo dos limites do

resíduo com base na potência, na toxicidade e na estabilidade.

Art. 249° Em caso de produção de lotes de um mesmo

produto em produção por campanha, em equipamento dedicado, ou de

uso contínuo, devem ser definidos na validação os critérios para

estabelecer os intervalos e métodos de limpeza.

Parágrafo único. Esses critérios devem ser embasados cientificamente,

incluindo avaliação de impurezas e/ou crescimento microbiano.

Art. 250° Deve ser definido o método de amostragem para

detectar resíduos insolúveis e solúveis.

Parágrafo único. O método de amostragem deve ser adequado

para a obtenção de amostra representativa de resíduos encontrados

nas superfícies do equipamento após a limpeza.

Art. 251° Os métodos analíticos a serem usados devem ter a

sensibilidade para detectar resíduos ou contaminantes.

Parágrafo único. O limite de detecção para cada método

analítico deve ser capaz de detectar o nível estabelecido de resíduo ou

contaminante.

Art. 252° A validação do processo de limpeza e da sanitização

do equipamento deve abranger a redução da contaminação

microbiológica ou endotoxinas, de acordo com os limites estabelecidos,

nos processos onde tal contaminação possa afetar a especificação

do insumo farmacêutico ativo.

Parágrafo único. A existência de condições favoráveis à reprodução

de microorganismos e o tempo de armazenamento devem

ser considerados.

Art. 253° Os processos de limpeza e sanitização devem ser

monitorados em intervalos apropriados, depois da validação, para

assegurar a continuidade da sua efetividade.

Seção V

Validação de processo

Art. 254° Para a validação prospectiva e concorrente, três

lotes consecutivos aprovados da produção devem ser utilizados como

referência, mas pode haver situações onde lotes de processos adicionais

são requeridos para provar a consistência do processo.

Art. 255° Os parâmetros críticos do processo devem ser

controlados e monitorados durante os estudos do processo de validação.

Art. 256° A validação do processo deve confirmar que o

perfil da impureza para cada insumo farmacêutico ativo está dentro

dos limites especificados.

Seção VI

Validação de sistemas computadorizados

Art. 257° Os sistemas computadorizados que impactam nas

boas práticas de fabricação devem ser validados.

Parágrafo único. O escopo da validação depende da diversidade,

complexidade e criticidade da aplicação computadorizada.

Art. 258° Deve existir cooperação entre o pessoal chave e as

pessoas responsáveis pelo sistema informatizado.

§ 1º As pessoas que ocupam posições de responsabilidade

devem ter treinamento para o gerenciamento e utilização dos sistemas

que se encontram sob sua responsabilidade.

§ 2º Deve-se assegurar que pessoas com conhecimento necessário

estejam disponíveis para assessorar nos aspectos de projeto,

validação e operação do sistema informatizado.

Art. 259° A validação de sistemas computadorizados depende

de vários fatores incluindo o uso para o qual se destina e a

incorporação de novos elementos.

Parágrafo único. A validação deve ser considerada como

uma parte do ciclo de vida completo de um sistema computadorizado,

que deve incluir os estágios de planejamento, especificação, programação,

teste de aceitação, documentação, operação, monitoramento,

modificações e descontinuação.

Art. 260° Os equipamentos devem ser instalados em condições

adequadas, onde fatores externos não interfiram no sistema.

Art. 261° Deve existir uma descrição atualizada e detalhada

do sistema, contendo os princípios, objetivos, itens de segurança,

alcance do sistema e suas principais características de uso, e a interface

com outros sistemas e procedimentos.

Art. 262° Deve ser assegurado de que todos os passos de

construção do software foram realizados de acordo com o sistema de

garantia da qualidade.

Art. 263° Antes de um sistema computadorizado ser colocado

em uso, ele deverá ser testado para que seja confirmada a

capacidade de atingir os resultados esperados.

Parágrafo único. Quando houver substituição de um sistema

manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelo

como parte dos testes de validação.

Art. 264° Os dados devem ser inseridos ou editados apenas

por pessoas autorizadas.

§ 1º Os métodos adequados que impeçam a manipulação não

autorizada de dados incluem:

I - uso de chaves;

II - senhas;

III - códigos pessoais; e

IV - acesso restrito aos terminais de computadores.

§ 2º Deve haver procedimentos definidos para o cancelamento,

para alterações da autorização e para inserção ou edição de

dados, incluindo a alteração das senhas pessoais.

§ 3º Deve-se considerar a utilização de sistemas que registrem

tentativas de acesso por pessoas não autorizadas.

Art. 265° Quando dados críticos são inseridos manualmente,

deve haver uma verificação adicional que comprove a exatidão do

registro, realizada por uma segunda pessoa ou por meio eletrônico

validado.

Art. 266° A alteração de dados críticos deve ser restrita e

realizada somente por pessoas autorizadas.

Parágrafo único. Deve haver registros de qualquer alteração

realizada, a razão da mudança, quem efetuou e quando a alteração foi

realizada, bem como os dados anteriores. Art. 267° Por questões de auditoria da qualidade, deve ser

possível obter cópias físicas e claras dos dados armazenados eletronicamente.

Art. 268° A segurança dos dados contra danos intencionais

ou acidentais deve estar garantida por meios físicos ou eletrônicos.

Art. 269° O meio utilizado para o armazenamento de dados

deve ser avaliado quanto a sua acessibilidade, durabilidade e segurança.

Art. 270° Os dados devem estar protegidos por procedimentos

regulares de segurança.

Parágrafo único. As cópias de segurança devem ser mantidas

por um período previamente determinado e em local seguro.

Art. 271° Deve haver alternativas adequadas para os sistemas

que necessitem estar operando em casos de falha (contingência).

Parágrafo único. O tempo necessário para colocar em funcionamento

o sistema alternativo deve estar de acordo com a possibilidade

de urgência de uso.

Art. 272° Os procedimentos a serem seguidos em casos de

falha do sistema ou queda de energia devem estar definidos e validados.

Parágrafo único. Qualquer falha, assim como qualquer atitude

tomada para correção da falha, deve estar registrada.

Seção VII

Revalidação

Art. 273° A necessidade de revalidação deve ser avaliada por

meio do processo de controle de mudança.

§1º A revalidação é necessária para assegurar que as alterações,

intencionais ou não, nos processos de produção, sistemas,

métodos analíticos e equipamentos, não afetaram adversamente a qualidade

do insumo farmacêutico ativo.

§2º O escopo da revalidação depende da natureza das mudanças

e de como elas afetam os diferentes aspectos da produção,

previamente validados.

CAPÍTULO XIII

DO CONTROLE DE MUDANÇAS

Art. 274° A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento

de mudanças com o objetivo de manter sob controle as

alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos

qualificados, bem como sobre processos e procedimentos validados,

podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

Art. 275° Os procedimentos devem contemplar a identificação,

a documentação, a revisão apropriada e a aprovação das mudanças.

Art. 276° Qualquer proposta de mudança deve ser avaliada e

aprovada pela unidade da qualidade.

Art. 277° A unidade da qualidade deve avaliar se a mudança

pretendida requer revalidação e/ou novo estudo de estabilidade.

Art. 278° Ao executar mudanças aprovadas deve-se assegurar

que todos os procedimentos afetados pela mudança sejam revisados.

Art. 279° As mudanças significativas no processo produtivo

que causem modificações na especificação do produto devem ser

notificadas aos clientes.

Art. 280° Após a implementação da mudança, deve haver

uma avaliação dos primeiros lotes produzidos ou testados durante a

mudança.

CAPÍTULO XIV

DA REPROVAÇÃO E DA REUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS

Seção I

Reprovação

Art. 281° Os materiais que não se encontram em conformidade

com as especificações estabelecidas devem ser identificados

como tal e armazenados de forma a evitar a sua utilização até que

seja definida sua destinação final.

Seção II

Reutilização

Subseção I

Reprocessamento

Art. 282° Um intermediário ou insumo farmacêutico ativo

poderá ser reprocessado por meio da repetição de uma ou mais

operações unitárias.

Art. 283° O reprocessamento de um intermediário ou insumo

farmacêutico ativo deve ser precedido da avaliação e autorização da

unidade da qualidade para assegurar que a qualidade do produto não

seja adversamente afetada.

Subseção II

Retrabalho

Art. 284° Antes de iniciar o processo de retrabalho deve ser

realizada uma investigação criteriosa para identificar a razão da não

conformidade aos padrões ou às especificações estabelecidas.

Art. 285° Deve ser estabelecido um documento de retrabalho

do lote, que descreva materiais, equipamentos, etapas a serem retrabalhadas,

testes e resultados esperados.

Parágrafo único. O lote retrabalhado deve ser avaliado para

assegurar que esse tenha atendido às especificações estabelecidas.

Art. 286° O perfil de impurezas do lote retrabalhado deve

levar em consideração o meio reacional utilizado.

Art. 287° Quando os métodos analíticos em uso forem inadequados

para caracterizar o lote retrabalhado, métodos analíticos

adicionais devem ser validados antes da sua utilização.

Art. 288° O lote retrabalhado somente poderá ser comercializado

após realização do estudo de estabilidade ou justificativa

científica consistente sobre a não necessidade de realização do estudo.

Parágrafo único. O lote retrabalhado deve ser identificado

como tal no rótulo da embalagem de comercialização.

Subseção III

Recuperação de Materiais

Art. 289° Devem existir procedimentos para a recuperação

de matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos a

partir de soluções águas-mães e outros.

§ 1º O material recuperado deve atender às especificações

estabelecidas para seu uso.

§ 2º Nos processos contínuos, a qualidade dos materiais

recuperados pode ser garantida por controle em processo.

Art. 290° Os solventes podem ser recuperados e reutilizados

nos mesmos processos ou em processos diferentes, contanto que os

procedimentos de recuperação sejam controlados e monitorados para

assegurar que os solventes atendam aos padrões de qualidade apropriados.

Art. 291° Os solventes ou matérias-primas novos e recuperados

podem ser misturados se estiverem dentro das especificações

definidas.

CAPÍTULO XV

DA ESTABILIDADE

Seção I

Estudo de Estabilidade

Art. 292° Deve ser implantado um programa documentado

para monitorar a estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, com

indicação dos métodos analíticos a serem empregados.

Art. 293° Os métodos analíticos utilizados no estudo de

estabilidade devem ser validados e indicadores de estabilidade.

Art. 294° As amostras destinadas ao estudo de estabilidade

de insumos farmacêuticos ativos devem ser acondicionadas em recipientes

com a mesma composição química e características físicas

da embalagem de comercialização.

Art. 295° O estudo de estabilidade deve ser conduzido com,

no mínimo, três lotes de insumos farmacêuticos ativos.

Art. 296° As condições climáticas do Brasil devem ser consideradas

no estudo de estabilidade.

Seção II

Data de reteste e data de validade

Art. 297° Datas de reteste ou de validade preliminares do

insumo farmacêutico ativo podem ser baseadas no estudo de estabilidade

dos lotes de escala piloto, quando este empregar um método

e procedimento de produção que simule o processo final usado

em escala de fabricação industrial.

Art. 298° Para insumos farmacêuticos ativos representados

por moléculas instáveis, biológicos e certos antibióticos, deve ser

estabelecida a data de validade.

CAPÍTULO XVI

DA RECLAMAÇÃO, DO RECOLHIMENTO E DAS DEVOLUÇÕES

Art. 299° Todas as reclamações relacionadas à qualidade,

referentes a insumos farmacêuticos ativos, devem ser registradas e

investigadas, de acordo com procedimentos escritos.

Art. 300° Deve ser designada área responsável pelo recebimento

das reclamações e pelas medidas a serem adotadas.

Art. 301° Os registros da reclamação devem incluir, no mínimo:

I - nome e endereço do reclamante;

II - nome do insumo farmacêutico ativo e número do lote;

III - natureza da reclamação;

IV - data do recebimento da reclamação;

V - resposta fornecida ao reclamante, incluindo data da resposta

emitida;

VI - investigação completa, com relato das ações tomadas,

assinadas e datadas; e

VII - decisão final para o lote de insumo farmacêutico ativo.

Art. 302° Qualquer reclamação referente a desvio de qualidade,

bem como as medidas tomadas, deve ser citada ou anexada ao

registro de produção do lote.

Art. 303° As autoridades sanitárias competentes devem ser

imediatamente informadas quando houver algum evento ou situação

de potencial ameaça à saúde ou sobre qualquer intenção de recolhimento.

Art. 304° Deve haver um procedimento escrito que defina as

situações em que o insumo farmacêutico ativo deva ser recolhido e

um sistema capaz de recolhê-lo do mercado, pronta e eficientemente.

Art. 305° O procedimento deve estabelecer a pessoa responsável

pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do

recolhimento no mercado.

Art. 306° Os insumos farmacêuticos ativos devolvidos pelo

mercado somente podem ser considerados para comercialização ou

reutilização, após terem sido analisados e liberados pela unidade da

qualidade, de acordo com procedimentos escritos.

Art. 307° Para cada devolução, a documentação deve incluir:

I - nome e endereço do cliente;

II - insumo farmacêutico ativo, número de lote e quantidade

devolvida;

III - razão para a devolução; e

IV - destino do insumo farmacêutico ativo devolvido.

CAPÍTULO XVII

DO CONTRATO DE FABRICAÇÃO E/OU DO CONTROLE

DE QUALIDADE

Art. 308° O contrato de fabricação e/ou de análise deve ser

mutuamente acordado entre as partes, de modo a evitar equívocos que

possam resultar em um processo, produto ou análise de qualidade

insatisfatória.

Art. 309° Deve ser firmado um contrato escrito entre o

contratante e o contratado, que defina em detalhes as responsabilidades

de boas práticas e estabeleça claramente as atribuições de

cada parte, incluindo as medidas de qualidade, quanto à liberação de

cada lote de produto para venda ou quanto à emissão de certificado

de análise.

Art. 310° Todos os envolvidos no contrato devem cumprir

com as boas práticas, com consideração especial à prevenção da

contaminação cruzada e à rastreabilidade.

Art. 311° Mudanças no processo, equipamento, métodos de

análise, especificações, ou outras exigências contratuais não devem

ser feitas, a menos que ambas as partes sejam informadas e as mudanças

aprovadas.

Art. 312° O contrato escrito firmado deve estabelecer os

procedimentos de fabricação e/ou de análise do intermediário ou

insumo farmacêutico com todas as atividades técnicas a ambos relacionadas.

Art. 313° O contrato deve estabelecer que o contratante pode

fazer auditoria nas instalações do contratado, para verificar a conformidade

com as boas práticas.

Art. 314° Em caso de contratação de análise, prevista na

legislação vigente, a aprovação final para a liberação do intermediário

e insumo farmacêutico deve ser realizada pela pessoa autorizada do

contratante.

Art. 315° O contratante deve fornecer ao contratado todas as

informações necessárias para que as operações contratadas sejam realizadas

de acordo com as especificações do intermediário ou do insumo

farmacêutico bem como quaisquer outras exigências legais.

Art. 316° O contratante deve assegurar que o contratado seja

informado de quaisquer problemas associados ao intermediário ou

insumo farmacêutico, serviço ou ensaios, que coloquem em risco suas

instalações, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais ou outros

intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.

Art. 317° O contratante deve garantir que todos os intermediários

e insumos farmacêuticos ativos, entregues pelo contratado,

cumpram com suas especificações e que o produto tenha sido liberado

pela pessoa autorizada.

Art. 318° O contratado deve possuir instalações, equipamentos

e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal

qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado

pelo contratante.

Art. 319° A contratação de fabricação somente pode ser

efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento

e Licença Sanitária para a atividade de fabricação de insumos

farmacêuticos.

Art. 320° O contratado deve abster-se de realizar qualquer

atividade que possa afetar adversamente a qualidade do produto fabricado

e/ou analisado para o contratante.

Art. 321° O contrato firmado entre o contratante e o contratado

deve especificar as responsabilidades das respectivas partes

quanto à fabricação e ao controle.

Art. 322° Aspectos técnicos do contrato devem ser redigidos

por pessoas qualificadas que detenham conhecimentos necessários em

tecnologia de produção, análise de controle de qualidade e boas

práticas de fabricação.

Parágrafo único. O contrato deve ser acordado por ambas as

partes.

Art. 323° O contrato deve descrever claramente as responsabilidades

pela aquisição, liberação dos materiais, produção, controle

de qualidade, incluindo os controles em processo e amostragem.

Art. 324° O contrato deve estabelecer que os registros de

fabricação, os registros analíticos e as amostras de referência devam

ser mantidos pelo contratante ou estar a sua disposição.

Parágrafo único. Os registros de fabricação e analíticos, originais

ou cópias, devem estar a disposição no local onde a atividade

ocorra.

Art. 325° O contrato deve estabelecer que a expedição do

insumo farmacêutico ativo seja realizada pelo contratante, e os registros

mantidos.

Art. 326° O contrato deve prever as ações a serem adotadas

quando houver reprovação de matérias-primas, intermediários e insumos

farmacêuticos ativos.

CAPÍTULO XVIII

INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS OBTIDOS POR

CULTURAS DE CÉLULAS/FERMENTAÇÃO

Art. 327° Este capítulo tem por objetivo direcionar o controle

específico para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos

obtidos por cultura de células ou fermentação usando organismos

naturais ou recombinantes.

§ 1º Os princípios da fermentação por processo clássico para

produção de pequenas moléculas e para processos usando organismos

recombinantes e não-recombinantes para produção de proteína e/ou

polipeptídios têm pontos em comum, embora o grau de controle seja

diferenciado.

§ 2º Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade

intrínseca. Por esta razão, na fabricação de produtos biológicos

é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas

pelas boas práticas de fabricação, durante todas as fases

de produção.

Art. 328° O controle de qualidade dos produtos biológicos

quase sempre implica no emprego de técnicas biológicas que têm

uma variabilidade maior que as determinações físico-químicas.

Parágrafo único. O controle durante o processo adquire grande

importância na produção dos produtos biológicos, porque certos

desvios de qualidade não são detectados nos ensaios de controle de

qualidade realizados no produto terminado Seção I

Requisitos Gerais

Art. 329° Devem ser estabelecidos controles adequados em

todas as etapas de fabricação a fim de assegurar a qualidade do

insumo farmacêutico ativo.

Art. 330° Devem ser realizados controles ambientais e dos

equipamentos a fim de minimizar o risco de contaminação.

Parágrafo único. Os critérios de aceitação para a qualidade

do ambiente e a freqüência de seu monitoramento dependerão da

etapa de produção e das condições em que se realiza a produção

(sistema fechado, aberto ou de contenção)

Art. 331° Os controles do processo devem considerar:

I - manutenção do banco de células;

II - inoculação e expansão adequada do cultivo;

III - controle dos parâmetros operacionais críticos durante o

cultivo e a fermentação, recuperação e purificação do produto de

interesse;

IV - monitoramento do processo em relação ao crescimento

celular e viabilidade;

V - implementação de procedimentos de recuperação e purificação

que removam células, resíduos celulares, componentes do

meio e outras impurezas relacionadas ao processo ou ao produto, bem

como outros contaminantes, a fim de proteger o insumo farmacêutico

ativo de alterações na qualidade e de contaminação, principalmente

microbiológica;

VI - monitoramento da carga biológica e quando necessário,

dos níveis de endotoxinas, nas etapas apropriadas da produção; e

VII - garantir segurança do produto em relação à contaminação

viral, quando aplicável.

Seção II

Pessoal

Art. 332° O pessoal não deve passar das áreas onde se

manipulam microrganismos ou animais vivos para instalações onde se

trabalha com outros produtos ou organismos, a menos que se apliquem

medidas de descontaminação definidas, inclusive a troca de

uniforme e calçados.

Art. 333° Quando se fabricam vacinas BCG, o acesso às

áreas de produção deve ser restrito ao pessoal cuidadosamente monitorado

por exames médicos periódicos.

Seção III

Instalações e equipamentos

Art. 334° Deve-se evitar a disseminação pelo ar, dos microrganismos

patogênicos manipulados na produção.

Art. 335° Nas áreas utilizadas para a produção de produtos

em campanha, as instalações e a disposição dos equipamentos devem

permitir limpeza e sanitização rigorosas após a produção, e quando

necessário, a descontaminação eficaz através de esterilização e/ou

fumigação.

Parágrafo único. Todos os processos e equipamentos utilizados

devem ser validados/ qualificados.

Art. 336° Os microrganismos vivos devem ser manipulados

em equipamentos e com procedimentos que assegurem a manutenção

da pureza das culturas, bem como, proteja o operador da contaminação

com o referido microrganismo.

Art. 337° Produtos biológicos provenientes de microrganismos

esporulados devem ser manipulados em instalações exclusivas

para este grupo de produtos, até que se termine o processo de inativação.

Parágrafo único. Quando se tratar de Bacillus anthracis,

Clostridium botulinum e Clostridium tetani, devem ser utilizadas instalações

isoladas e destinadas exclusivamente, para cada um desses

produtos.

Art. 338° Quando em uma instalação ou conjunto de instalações

se realizam preparações de microrganismos esporulados para

produção em campanha, deve ser produzido somente um produto de

cada vez.

Art. 339° A contaminação cruzada pode ser evitada através

da adoção das seguintes medidas, quando aplicável:

I - transferir os materiais biológicos com segurança;

II - trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas

diferentes;

III - limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos

e elementos filtrantes, quando aplicável;

IV - tomar precauções contra os riscos de contaminação

causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno

acidental do ar eliminado;

V - utilizar "sistemas fechados" na produção;

VI - tomar precauções para prevenir a formação de aerossóis

(principalmente por centrifugação e misturas); e

VII - proibir a entrada de amostras de espécimes patológicas

não utilizadas no processo de produção nas áreas utilizadas para a

produção de substâncias biológicas.

Art. 340° A preparação de produtos estéreis deve ser realizada

em área limpa com pressão positiva de ar.

Parágrafo único. Todos os organismos considerados patogênicos

devem ser manipulados com pressão negativa de ar, em locais

especialmente reservados para esse propósito, de acordo com as normas

de contenção e biossegurança para o produto em questão.

Art. 341° As áreas onde se manipulam microorganismos

patogênicos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar e este

não deve ser recirculado.

Parágrafo único. O ar deve ser eliminado através de filtros

esterilizantes cujo funcionamento e eficiência devem ser verificados

periodicamente. Os filtros utilizados devem ser incinerados após o

descarte.

Art. 342° Quando forem utilizados na produção microorganismos

patógenos, a área de produção deve possuir sistemas específicos

de descontaminação dos efluentes.

Art. 343° As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos

equipamentos devem ser projetados de forma a facilitar sua limpeza e

esterilização.

Art. 344° Os filtros de ventilação devem ser hidrofóbicos e

devem ser adequados para seu uso proposto.

Seção IV

Manutenção do banco de células e registros

Art. 345° É responsabilidade do fabricante a qualidade de

cada banco de células, garantindo a rastreabilidade, identidade, pureza,

viabilidade e demais testes a serem realizados em cada banco,

conforme as características biológicas das células.

Art. 346° Os bancos de células mestre e de trabalho utilizados

na fabricação de produtos biológicos devem ser estabelecidos

conforme os princípios de Boas Práticas de Fabricação.

Parágrafo único. Devem ser armazenados separados de outros

materiais com acesso restrito a pessoas autorizadas

Art. 347° Para garantir a produção contínua do insumo biológico,

os fabricantes devem ter planos para prevenir que algum

evento não desejado como incêndio, queda de energia ou erro humano,

possa inutilizar o banco de células.

Parágrafo único. Tais planos podem incluir armazenamento

dos frascos do banco de células em múltiplos locais.

Art. 348° O banco de células deve ser mantido sob as condições

de armazenagem adequadas para manter a viabilidade celular e

evitar contaminação.

Art. 349° Deve haver procedimentos para evitar contaminação

do banco de células, principalmente durante sua manipulação.

Art. 350° Os bancos de células de trabalho recém preparados

devem ser qualificados através de caracterização e testes apropriados.

Art. 351° Devem ser mantidos registros das condições de

armazenagem e do uso dos frascos do banco de células, de forma a

permitir sua rastreabilidade.

Art. 352° Deve ser feito o monitoramento da estabilidade do

banco de células (quando apropriado) sob condições de armazenagem

definidas, para determinar sua adequação para uso.

Art. 353° Deve haver controle e registro do número de repiques/

passagens das cepas utilizadas.

Seção V

Cultura de células/Fermentação

Art. 254° Quando é necessária a adição asséptica de substrato

celular, meio de cultura, tampões, gases, ou outros componentes,

sistemas fechados ou de contenção devem ser usados, se possível.

Parágrafo único. Se a inoculação inicial, transferências ou

adições posteriores (meio, tampões e outros componentes) são realizadas

em recipientes abertos, deve haver controles e procedimentos

para minimizar o risco de contaminação.

Art. 355° Quando a qualidade do produto pode ser afetada

por contaminação microbiana, manipulações usando recipientes abertos

devem ser realizadas sob fluxo unidirecional ou em ambientes

semelhantemente controlados.

Art. 356° O pessoal deve estar adequadamente paramentado

e deve ter precauções especiais no manuseio das culturas.

Art. 357° Parâmetros operacionais críticos (como por exemplo,

temperatura, pH, velocidade de agitação, concentração de gases,

pressão) devem ser monitorados para garantir consistência com o

processo estabelecido.

Parágrafo único. Crescimento celular, viabilidade (para a

maioria dos processos de cultura celular), e, quando apropriado, produtividade

e rendimento também devem ser monitorados

Art. 358° Os equipamentos para cultivo celular devem ser

limpos e quando apropriado esterilizados após o uso.

Art. 359° Quando apropriado, o meio de cultura deve ser

esterilizado antes do uso a fim de preservar a qualidade do insumo

farmacêutico ativo.

Parágrafo único. O procedimento de esterilização deve ser

validado.

Art. 360° Deve haver procedimentos para detectar contaminações

e estabelecer a ação a ser tomada, incluindo procedimentos

para determinar o impacto da contaminação no produto.

Art. 361° Microorganismos estranhos observados durante o

processo de fermentação devem ser identificados e o efeito de sua

presença na qualidade do produto deve ser avaliado.

Parágrafo único. Os resultados de tais verificações devem ser

levados em consideração na disposição do produto fabricado.

Art. 362° Devem ser mantidos registros dos casos de contaminação.

Art. 363° Deve haver procedimentos para descontaminação

dos equipamentos.

Art. 364° Os procedimentos de limpeza dos equipamentos

devem ser validados.

Seção VI

Recuperação e Purificação

Art. 365° As etapas de recuperação, seja para remoção de

células ou componentes celulares, ou para coletar componentes celulares

após ruptura, devem ser realizadas em equipamento e áreas

apropriadas de forma a minimizar o risco de contaminação.

Art. 366° Os procedimentos de recuperação e purificação

que removem ou inativam o organismo produtor, restos celulares e

componentes do meio de cultura e do processo devem ser adequados

para assegurar que o insumo farmacêutico ativo seja recuperado consistentemente.

Art. 367° Quando for realizado um processo de inativação

durante a produção devem ser tomadas medidas para evitar o risco de

contaminação cruzada entre os produtos ativos e inativos.

Art. 368° Todos os equipamentos devem ser limpos e quando

aplicável esterilizados, de forma a garantir que a qualidade do insumo

farmacêutico ativo não seja comprometida.

Art. 369° Quando forem utilizados sistemas abertos, a purificação

deverá ser realizada em condições ambientais apropriadas

para a preservação da qualidade do produto.

Art. 370° A(s) coluna(s) cromatográfica(s) e membranas utilizada(

s) no processo de purificação deve(m) ser dedicada(s) por

produto quando apropriado, devendo ser esterilizada(s) ou sanitizada(

s) após cada lote.

§ 1º Deve-se definir a vida útil da resina utilizada e estipular

o prazo de validade para a esterilização e/ou sanitização.

§ 2º Deve-se estabelecer limites máximos de carga microbiana

e endotoxinas da coluna e monitorá-los.

Seção VII

Etapas de remoção ou inativação viral

Art. 371° Deve ser demonstrado através de evidências documentais

que as etapas de inativação ou remoção viral são efetivas.

Art. 372° Precauções apropriadas devem ser tomadas para

prevenir contaminação viral das etapas pós remoção/inativação viral

pelas etapas pré remoção/inativação viral.

Parágrafo único. Os processos realizados em sistemas abertos

deverão ser separados e ter unidades de tratamento de ar separadas.

Art. 373° Se o mesmo equipamento for utilizado para diferentes

etapas do processo de purificação, procedimentos apropriados

de limpeza e sanitização devem ser empregados antes da reutilização.

Parágrafo único. Precauções apropriadas devem ser tomadas

para evitar a contaminação viral advinda de etapas anteriores.

Art. 374° Quando utilizados produtos químicos para a inativação,

estes não devem interferir na qualidade do insumo farmacêutico

ativo."

CAPÍTULO XIX

INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DE ORIGEM VEGETAL

Art. 375° Este capítulo não contempla os fabricantes de

insumos farmacêuticos de origem vegetal destinados ao isolamento de

substâncias puras, e não abrange a combinação de matéria-prima

vegetal com materiais de origens animal e mineral, substâncias químicas

isoladas, entre outras.

Seção I

Sanitização e higiene

Art. 376° Devido a sua origem, as matérias-primas vegetais

podem conter contaminantes microbiológicos. Para evitar alterações e

reduzir a contaminação em geral, são necessárias sanitização e higiene

durante a fabricação.

Art. 377° O resíduo proveniente da fabricação deve ser descartado

regularmente, em recipientes claramente identificados, que

devem ser mantidos fechados, de modo a manter a higiene na área de

produção.

Seção II

Reclamações

Art. 378° O responsável pelas reclamações e decisões quanto

às medidas a serem tomadas deve ter treinamento apropriado e experiência

nos aspectos específicos relacionados a insumos farmacêuticos

de origem vegetal.

Seção III

Auto-inspeção

Art. 379° Ao menos um membro da equipe de auto-inspeção

deve ter conhecimentos específicos relacionados a insumos farmacêuticos

de origem vegetal.

Seção IV

Pessoal

Art. 380° A liberação dos produtos deve ser autorizada por

funcionário que tenha conhecimento dos aspectos específicos de produção

e de controle de qualidade relacionados a insumos farmacêuticos

de origem vegetal.

Art. 381° O pessoal da produção e do controle de qualidade

deve ter treinamento adequado nas questões específicas relevantes a

insumos farmacêuticos de origem vegetal.

Art. 382° Todo pessoal deve ser protegido do contato com

matérias-primas vegetais potencialmente alergênicas por meio de roupas

e equipamentos de proteção individual adequados. Seção V

Instalações

Art. 383° Para proteger o material armazenado sem embalagem e reduzir o risco de ataques por

pragas, o tempo de armazenagem da matéria-prima vegetal deve ser mínimo e atender a especificação da

matéria-prima.

Art. 384° O armazenamento de matéria-prima vegetal pode exigir condições especiais de

umidade, temperatura e proteção da luz, conforme especificações técnicas. Devem ser tomadas medidas

apropriadas para garantir que essas condições sejam mantidas, monitoradas e registradas.

Art. 385° Na produção deve ser dada atenção particular às áreas onde se realiza o processamento

das etapas que geram poeira, devendo ser providas de sistema de exaustão adequado,

inclusive com coleta do produto de exaustão, não permitindo que o pó contamine o ar externo.

Art. 386° Nas etapas de produção que gerem vapores deve ser empregado um mecanismo

adequado de exaustão de ar para evitar o seu acúmulo, de forma a minimizar a contaminação cruzada e

ambiental.

Seção VI

Documentação

Art. 387° As especificações referentes à Planta Medicinal devem incluir, no mínimo, as seguintes

informações.

I - nomenclatura botânica completa;

II - detalhes da origem: data, hora, local da coleta/colheita, condições do tempo, entre outros;

III - parte da planta utilizada;

IV - caracterização organoléptica;

V - descrição macroscópica;

VI - descrição microscópica; e

VII - pesquisa de contaminantes e impurezas (pesticidas e metais pesados).

Art. 388° As especificações referentes à Droga Vegetal devem incluir, no mínimo, as seguintes

informações, quando aplicável:

I - nomenclatura botânica completa;

II - detalhes da origem: data, hora, local da coleta/colheita, condições do tempo, entre outros;

III - parte da planta utilizada;

IV - caracterização organoléptica;

V - descrição macroscópica;

VI - descrição microscópica;

VII - prospecção fitoquímica ou perfil cromatográfico;

VIII - análise quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;

IX - estado de divisão da droga ou granulometria;

X - testes de pureza e integridade;

XI - testes quanto a metais pesados e prováveis contaminantes, materiais estranhos e adulterantes;

XII - testes quanto à contaminação microbiológica, resíduos de fumigantes (se aplicável),

micotoxinas e radioatividade (se aplicável) e seus limites aceitáveis;

XIII - referência da monografia farmacopéica. Caso não tenha referência em compêndios

oficiais, apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas; e.

XIV - pesquisa de contaminantes e impurezas (pesticidas e metais pesados).

Art. 389° As especificações referentes ao Derivado Vegetal devem incluir, ao menos, as seguintes

informações, quando aplicável:

I - nomenclatura botânica completa;

II - parte da planta utilizada;

III - caracterização organoléptica;

IV - líquidos extratores, excipientes e/ou veículos utilizados na extração;

V - teor alcoólico;

VI - análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;

VII - proporção quantitativa entre a planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato;

VIII - análise microbiológica;

IX - testes de pureza e integridade; e

X - referência da monografia farmacopeica. Caso não tenha referência em compêndios oficiais,

apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas.

Seção VII

Produção

Art. 390° As instruções de produção devem descrever as diferentes operações a serem desempenhadas,

incluindo o tempo e, se aplicável, as temperaturas exigidas no processo.

Art. 391° As condições de secagem devem ser apropriadas à matéria-prima vegetal processada.

Parágrafo único. Quando a planta tiver de ser processada, sem secar, deverá ser justificado o uso

da planta medicinal fresca.

Art. 392° Para a produção de extratos, as instruções devem especificar detalhes do método e

solventes utilizados, a temperatura e o tempo necessários à extração e quaisquer etapas e métodos de

concentração utilizados.

Seção VIII

Embalagem e rotulagem

Art. 393° As embalagens devem estar claramente identificadas com as seguintes informações:

I - nomenclatura botânica oficial;

II - forma de apresentação do produto;

III - número do lote;

IV - prazo de validade e data de fabricação;

V - quantidade e sua respectiva unidade de medida;

VI - advertências, se necessárias;

VII - condições de armazenamento;

VIII - nome, identificação e endereço do fabricante;

IX - nome do fornecedor, se aplicável;

X - nome do responsável técnico e inscrição no conselho de classe; e

XI - outros requisitos conforme a categoria de produtos de acordo com a legislação específica.

CAPÍTULO XX

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 394° Ficam revogadas as Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº. 249, de 13 de

setembro de 2005, RDC nº 57, de 19 de novembro de 2012 e RDC nº 14, de 14 de março de 2013.

Art. 395° A inobservância ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza

sanitária, nos termos da Lei n° 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades

previstas.

Art. 396° Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JAIME CESAR DE MOURA OLIVEIRA