Destaque: Bactérias no intestino estão ligadas à obesidade e diabetes

Atendimento Privacidade Ajuda

Home Notícias Legislações Eventos Infobusca Normas Mensais

RESOLUÇÃO - RDC Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010

Legislações - RDC

Seg, 19 de Abril de 2010 00:00

RESOLUÇÃO - RDC Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do regulamento aprovado pelo Decreto Nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria Nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 12 de abril de 2010,

adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

TÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

CAPÍTULO I

OBJETIVO

Art. 1º Esta resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias.

§ 1º Fica internalizada a Resolução GMC Nº 15/09 - "Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos e Mecanismo de Implementação no âmbito do MERCOSUL", que estabeleceu a adoção do Relatório Nº 37 da OMS (WHO Technical Report Series 908), publicado em 2003.

§ 2º Podem ser adotadas ações alternativas às descritas nesta resolução de forma a acompanhar o avanço tecnológico ou atender a necessidades específicas de determinado medicamento, desde que essas sejam validadas pelo fabricante e que a qualidade do medicamento seja assegurada.

CAPÍTULO II

ABRANGÊNCIA

Art. 2º Os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem cumprir as diretrizes desta resolução em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos em desenvolvimento destinados a ensaios clínicos.

Parágrafo único. As atividades relacionadas às substâncias sujeitas ao controle especial, ou medicamentos que as contenham, deverão obedecer ao disposto em legislação específica, além dos requisitos contidos nesta resolução.

Art. 3º Os medicamentos registrados somente devem ser fabricados por empresas devidamente licenciadas e autorizadas para esta atividade, que devem ser regularmente inspecionadas pelas autoridades nacionais competentes.

Art. 4º Esta resolução não abrange todos os aspectos de segurança ocupacional ou proteção ambiental, os quais são regulamentados por legislação específica.

Parágrafo único. O fabricante deve garantir a segurança dos trabalhadores e tomar as medidas necessárias para a proteção do meio ambiente.

CAPÍTULO III

DEFINIÇÕES

Art. 5° Para efeito desta resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - ação corretiva: ação adotada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável;

II - ação preventiva: ação adotada para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável;

III - ajuste: operação destinada a fazer com que um instrumento de medição tenha desempenho compatível com o seu uso;

InfoBusca

Nome do Usuário

Senha

Lembrar-me

Entrar

Esqueceu seu Login/Senha?
Cadastre-se!

<< Dezembro 2011 >>

Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sab	Dom
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

SIGS
Um novo conceito para a Gestão da Saúde.
www.sigsnet.com.br

SIVAC
Controle suas campanhas de vacinação online.
www.sivac.com.br

SaberSUS
Reconhecendo as mudanças no SUS.
www.sabersus.com.br

IV - amostras de referência: amostras de matérias-primas e de produtos terminados mantidas pelo fabricante, devidamente identificadas, por um período definido. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro da quantidade necessária para efetuar todas as análises previstas;

V - amostra representativa: quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise para liberação do lote de material ou produto;

VI - antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos;

VII - área: espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sobre condições ambientais específicas;

VIII - área limpa: área 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;

IX - área segregada: instalações que oferecem separação completa e total de todos os aspectos de uma operação, incluindo movimentação de pessoal e equipamentos, com procedimentos, controles e monitoramento bem estabelecidos. Pode incluir barreiras físicas bem como sistemas de ar separados, mas não necessariamente implica em prédios distintos;

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 - contaminação: a introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

XII - contaminação cruzada: contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção;

XIII - controle em processo: verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo;

XIV - critério de aceitação: critério que estabelece os limites de aceitação de especificações de matérias-primas, produtos ou processos/ sistemas;

XV - data de validade: data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado corretamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação;

XVI - data de reteste: data estabelecida pelo fabricante do insumo, 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 préestabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando o prazo de validade não foi estabelecido pelo fabricante do insumo;

XVII - derivado de droga vegetal: produtos de extração da droga vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudado e outros;

XVIII - desvio de qualidade: afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo:

XIX - documentação de lote: todos os documentos associados à fabricação de um lote de produto a granel ou produto terminado. Fornecem um histórico de cada lote de produto e de todas as circunstâncias pertinentes à qualidade do produto final;

XX - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização e/ou secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

XXI - embalagem: todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar, a fim de tornar-se produto terminado. Normalmente, o envase de produtos estéreis não é considerado parte do processo de embalagem, visto que esses em sua embalagem primária são considerados produtos a granel;

XXII - especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade;

XXIII - fabricação: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados;

XXIV - fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamentos, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente;

XXV - fórmula-mestra/fórmula-padrão: documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas respectivas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo;

XXVI - 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 funcionamento do organismo humano;

XXVII - instalação: espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos;

XXVIII - lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade;

XXIX - marcador: composto ou classe de compostos químicos (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos etc.) presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos;

XXX - material de embalagem: qualquer material, incluindo material impresso, empregado na embalagem de um medicamento. Exclui-se dessa definição outra embalagem utilizada para transporte ou expedição. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contato com o produto;

XXXI - matéria-prima: qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Exclui-se dessa definição os materiais de embalagem;

XXXII - matéria-prima vegetal: planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado de droga vegetal;

XXXIII - medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

XXXIV - medicamento fitoterápico: medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais;

XXXV - nomenclatura botânica: gênero e espécie;

XXXVI - nomenclatura botânica oficial completa: gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família;

XXXVII - número de lote: combinação definida de números e/ ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros;

XXXVIII - operação crítica: operação no processo de fabricação que pode afetar a qualidade do medicamento;

XXXIX - ordem de produção: documento ou conjunto de documentos que servem como base para a documentação do lote. Devem ser preenchidos com os dados obtidos durante a produção e que contemple as informações da fórmula mestra/fórmula padrão;

XL - pessoa designada: profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade;

XLI - pior caso: uma ou mais condições que apresentem as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais. Tais condições não necessariamente implicam em desvios no produto ou processo;

XLII - Plano Mestre de Validação (PMV): documento geral que estabelece as estratégias e diretrizes de validação adotadas pelo fabricante. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação, define detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado;

XLIII - padrão de referência: são exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e da mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões;

XLIV - padrão secundário (padrão de trabalho): padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência;

XLV - Procedimento Operacional Padrão (POP): procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral (por exemplo, operação, manutenção e limpeza de equipamentos; validação; limpeza de instalações e controle ambiental; amostragem e inspeção). Certos procedimentos podem ser usados para suplementar a documentação mestre de produção de lote de um produto específico;

XLVI - produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado;

XLVII - produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produto a granel;

XLVIII - produto devolvido: produto terminado, expedido e comercializado, devolvido ao fabricante;

XLIX - produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subseqüentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel;

L - produto terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;

LI - Protocolo (ou Plano) de Validação (PV): documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação de um projeto específico, incluindo o cronograma, responsabilidades e os critérios de aceitação

para a aprovação de um processo produtivo, procedimento de limpeza, método analítico, sistema computadorizado ou parte destes para uso na rotina;

LII - qualificação: conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é freqüentemente uma parte da validação, mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo;

LIII - Qualificação de Desempenho (QD): verificação documentada que o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reprodutível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados. Em determinados casos, o termo "validação de processo" também pode ser utilizado;

LIV - Qualificação de Instalação (QI): conjunto de operações realizadas para assegurar que as instalações (tais como equipamentos, infra-estrutura, instrumentos de medição, utilidades e áreas de fabricação) utilizadas nos processos produtivos e ou em sistemas computadorizados estão selecionados apropriadamente e corretamente instalados de acordo com as especificações estabelecidas;

LV - Qualificação de Operação (QO): conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema opera conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados;

LVI - Qualificação de Projeto (QP): evidência documentada que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de BPF;

LVII - quarentena: retenção temporária de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel ou terminados. Esses devem ser mantidos isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto aguardam uma decisão sobre sua liberação, rejeição ou reprocessamento;

LVIII - reanálise: análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade;

LIX - reconciliação: comparação entre a quantidade teórica e real nas diferentes etapas de produção de um lote de produto;

LX - recuperação: incorporação total ou parcial de lotes anteriores de qualidade comprovada a outro lote, em uma etapa definida da produção;

LXI - Relatório de Validação (RV): documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas de melhorias;

LXII - remessa ou entrega: a quantidade de um determinado material fornecida em resposta a uma ordem de compra. Uma única remessa pode incluir um ou mais volumes e materiais pertencentes a mais de um lote;

LXIII - reprocesso: repetição de uma ou mais etapas que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido em um lote que não atende às especificações;

LXIV - responsável técnico: a pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país;

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 - sistemas computadorizados: ampla escala de sistemas incluindo, mas não limitados a equipamento de fabricação automatizado, equipamento de laboratório automatizado, controle de processo, processo analítico, execução de fabricação, gerenciamento das informações de laboratório, planejamento dos recursos de fabricação e sistemas de gerenciamento de documentos e monitoramento. Um sistema computadorizado é formado por hardware, software e componentes de rede, somados às funções controladas e documentação relacionada;

LXVII - Solução Parenteral de Grande Volume (SPGV): solução estéril e apirogênica, destinada à aplicação parenteral em dose única, cujo volume é de 100mL ou superior. Estão incluídas nesta definição as soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal;

LXVIII - validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados;

LXIX - validação concorrente: validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados à venda;

LXX - validação de limpeza: evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dosagem, dados toxicológicos, solubilidade e área de contato do equipamento com o produto;

LXXI - validação de processo (VP): evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade;

LXXII - validação de sistemas computadorizados: evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que uma análise de sistema computadorizado, controles e registros são realizados corretamente e que o processamento dos dados cumpre com especificações pré-determinadas;

LXXIII - validação prospectiva: validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes por sua vez, são avaliados com base em experiências para determinar se podem ocasionar situações críticas; e

LXXIV - validação retrospectiva: envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados.

TÍTULO II

GERENCIAMENTO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS: FILOSOFIA E ELEMENTOS ESSENCIAIS

Art. 6º O gerenciamento da qualidade determina a implementação da "Política da Qualidade", ou seja, as intenções e diretrizes globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa.

Art. 7º Os elementos básicos do gerenciamento da qualidade devem ser:

I - infra-estrutura apropriada ou "sistema de qualidade", englobando instalações, procedimentos, processos e recursos organizacionais; e

II - ações sistemáticas necessárias para assegurar com confiança adequada que um produto (ou serviço) cumpre seus requisitos de qualidade. A totalidade dessas ações é chamada de "garantia da qualidade".

Art. 8º Dentro de uma organização, a garantia da qualidade é utilizada como ferramenta de gerenciamento. Em situações contratuais, a garantia da qualidade também serve para gerar confiança em seus fornecedores.

Art. 9º Os conceitos de garantia da qualidade, BPF e controle de qualidade estão inter-relacionados e contemplados no gerenciamento da qualidade. Eles estão descritos nesta resolução de forma que sejam enfatizadas as suas relações e sua importância para a fabricação de medicamentos.

CAPÍTULO I

GARANTIA DA QUALIDADE

Art. 10 A "Garantia da qualidade" é um conceito muito amplo e deve cobrir todos os aspectos que influenciam individual ou coletivamente a qualidade de um produto.

§ 1º Abrange a totalidade das providências adotadas com o objetivo de garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins propostos.

§ 2º A Garantia da Qualidade incorpora as BPF e outros fatores, incluindo o projeto e o desenvolvimento de um produto, que não estão contemplados no objetivo desta resolução.

Art. 11. O sistema de garantia da qualidade aproriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que:

I - os medicamentos sejam planejados e desenvolvidos de forma que sejam consideradas as exigências de BPF e outros requisitos, tais como os de boas práticas de laboratório (BPL) e boas práticas clínicas (BPC);

II - as operações de produção e controle sejam claramente especificadas em documento formalmente aprovado e as exigências de BPF cumpridas;

III - as responsabilidades de gestão sejam claramente especificadas nas descrições dos cargos;

IV - sejam tomadas providências para a fabricação, distribuição e uso correto de matérias-primas e materiais de embalagem;

V - sejam realizados todos os controles necessários nas matérias- primas, produtos intermediários e produtos a granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações;

VI - o produto terminado seja corretamente processado e conferido em consonância com os procedimentos definidos;

VII - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes que os responsáveis tenham se certificado de que cada lote de produção tenha sido produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;

VIII - sejam fornecidas instruções e tomadas as providências necessárias para garantir que os medicamentos sejam armazenados pelo fabricante, distribuídos e subseqüentemente manuseados, de forma que a qualidade seja mantida por todo o prazo de validade;

IX - haja um procedimento de auto-inspeção e/ ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e aplicabilidade do sistema de garantia da qualidade;

X - os desvios sejam relatados, investigados e registrados;

XI - haja um sistema de controle de mudanças; e

XII - sejam conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua.

Art. 12. O fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados, assegurando que sejam adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos em seu registro e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada.

§ 1º O cumprimento deste objetivo é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o compromisso dos funcionários em todos os níveis da organização, das empresas fornecedoras e dos distribuidores.

§ 2º Para que o objetivo seja atingido de forma confiável, deve haver um sistema da Garantia da Qualidade totalmente estruturado e corretamente implementado, que incorpore as BPF.

§ 3º O sistema da Garantia da Qualidade deve estar totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada.

§ 4º Todas as partes do sistema de Garantia da Qualidade devem contar com pessoal competente e habilitado, além de possuir espaço, equipamentos e instalações suficientes e adequadas.

CAPÍTULO II

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA MEDICAMENTOS (BPF)

Art. 13. Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro.

§ 1º O cumprimento das BPF está orientado primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados.

§ 2º Os riscos são constituídos essencialmente por contaminação- cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto.

§ 3º As BPF determinam que:

I - todos os processos de fabricação devam ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;

II - sejam realizadas as qualificações e validações necessárias;

III - sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo:

a) pessoal qualificado e devidamente treinado;

b) instalações e espaço adequados e identificados;

c) equipamentos, sistemas computadorizados e serviços adequados;

d) materiais, recipientes e rótulos apropriados;

e) procedimentos e instruções aprovados e vigentes;

f) armazenamento e transporte adequados; e

g) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo.

IV - as instruções e os procedimentos devam ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;

V - os funcionários devam ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;

VI - devam ser feitos registros (manualmente e/ou por meio de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estejam em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;

VII - os registros referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;

VIII - o armazenamento seja adequado e a distribuição dos produtos minimize qualquer risco à sua qualidade;

IX - esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua comercialização ou distribuição; e

X - as reclamações sobre produtos comercializados devam ser examinadas, registradas e as causas dos desvios da qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

CAPÍTULO III

SANITIZAÇÃO E HIGIENE

Art. 14. A fabricação de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene que devem ser observados em todas as suas etapas.

§ 1º As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e utensílios, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto.

§ 2º As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas por meio de um amplo programa de sanitização e higiene.

CAPÍTULO IV

QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Art. 15. Em consonância com as BPF, a empresa deve identificar quais os trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação estejam sob controle.

Art. 16. Os elementos chave de um programa de qualificação e validação de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação.

Art. 17. A qualificação e a validação devem estabelecer e fornecer evidências documentadas de que:

I - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto ou QP);

II - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação ou QI);

III - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação ou QO); e

IV - um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo ou VP, também chamada em alguns casos de qualificação de desempenho ou QD).

Art. 18. Qualquer aspecto da operação, incluindo mudanças significativas nas instalações, local, sistemas computadorizados, equipamentos ou processos, que possa afetar a qualidade do produto, direta ou indiretamente, deve ser qualificado e/ou validado.

Art. 19. A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.

Art. 20. O compromisso da manutenção da situação de qualificação/ validação deve estar descrito nos documentos relevantes da empresa, como o manual da qualidade ou plano mestre de validação.

Art. 21. A responsabilidade pela realização da validação deve ser claramente definida.

Art. 22. Os estudos de validação são uma parte essencial das BPF e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e aprovados.

Art. 23. Relatórios de qualificação e validação contendo resultados e conclusões devem ser preparados e arquivados.

Art. 24. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados da validação realizada.

Art. 25. Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados.

CAPÍTULO V

RECLAMAÇÕES

Art. 26. Todas as reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios da qualidade devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos.

Parágrafo único. Devem ser adotadas as ações preventivas e corretivas, quando o desvio de qualidade for comprovado.

Art. 27. Deve ser designada pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas.

§ 1º Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em sua função.

§ 2º Se a pessoa designada não for o responsável técnico, este deve estar ciente de qualquer reclamação, investigação ou recolhimento.

Art. 28. Deve haver procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas em caso de reclamação relacionada a possíveis desvios de qualidade de um produto, incluindo a necessidade de realizar um possível recolhimento.

Art. 29. Deve ser dada atenção especial a reclamações decorrentes de possíveis falsificações ou cargas roubadas.

Parágrafo único. Deve haver procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas, incluindo a comunicação às autoridades sanitárias competentes.

Art. 30. Qualquer reclamação referente a desvio da qualidade deve ser registrada, conter os detalhes originais fornecidos pelo reclamante e ser completamente investigada.

Parágrafo único. A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ser envolvida na investigação do desvio em questão.

Art. 31. Se for detectado um desvio da qualidade em algum lote do produto, ou se houver suspeita de desvio em determinado lote, deve ser levada em consideração a possibilidade de que outros lotes apresentem o mesmo problema e, portanto, esses devem ser verificados.

Parágrafo único. Se outros lotes contiverem produto reincorporado do lote com desvio, esses devem ser especialmente investigados.

Art. 32. Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de determinada reclamação devem ser registradas e referenciadas nos registros do lote correspondente.

Art. 33. Os registros de reclamações devem ser regularmente revisados com a finalidade de detectar quaisquer indícios de problemas específicos ou recorrentes, que exijam maior atenção e possam justificar o recolhimento dos produtos comercializados.

Art. 34. As autoridades sanitárias competentes devem ser informadas pelo fabricante ou detentor do registro quando for detectado qualquer desvio significativo de qualidade no processo de fabricação, deterioração de produto, roubo de carga ou quando estiver sendo investigado qualquer outro problema que tenha impacto na qualidade do produto.

CAPÍTULO VI

RECOLHIMENTO DE PRODUTOS

Art. 35. Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado os produtos que apresentem desvios da qualidade ou que estejam sob suspeita, de acordo com legislação sanitária específica vigente.

Art. 36. Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento do produto no mercado.

§ 1º Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em todos os aspectos do recolhimento e com o grau de urgência necessário.

§ 2º Normalmente, essa pessoa não deve pertencer ao departamento de vendas e, caso não seja o responsável técnico, esse deve ser informado de qualquer ação efetuada.

Art. 37. Devem ser estabelecidos procedimentos para a organização de qualquer atividade de recolhimento.

Parágrafo único. A empresa deve ser capaz de iniciar um recolhimento de forma imediata em toda a cadeia de distribuição.

Art. 38. Deve existir procedimento escrito que descreva a armazenagem de produtos recolhidos em uma área segura e separada, enquanto se decide sobre seu destino.

Art. 39. Todas as autoridades sanitárias competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado, devem ser imediatamente informadas sobre qualquer intenção de recolhimento de produto que apresente ou esteja sob suspeita de desvio da qualidade.

Art. 40. Os registros de distribuição de lotes devem estar prontamente disponíveis e devem conter informações suficientes sobre distribuidores e clientes diretos, incluindo os produtos exportados, as amostras para ensaios clínicos e as amostras médicas, de forma a permitir um recolhimento efetivo.

Art. 41. O progresso do processo de recolhimento deve ser monitorado e registrado.

§ 1º Os registros devem incluir a disposição do produto.

§ 2º Deve ser emitido um relatório final, incluindo uma reconciliação entre as quantidades distribuídas e recolhidas dos produtos, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Art. 42. A efetividade das providências de recolhimento deve ser testada e avaliada periodicamente.

CAPÍTULO VII

CONTRATO DE PRODUÇÃO E/OU ANÁLISE

Art. 43. Os contratos de produção e/ou análise devem ser claramente definidos, acordados e controlados, de forma a evitar interpretações errôneas que possam resultar em um produto, processo ou análise de qualidade insatisfatória.

Seção I

Geral

Art. 44. Todas as condições estabelecidas no contrato de produção e/ou análise, incluindo quaisquer propostas de mudança em condições técnicas ou de outra natureza, devem estar de acordo com o registro do produto.

Art. 45. O contrato deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.

Art. 46. No caso de contrato de análise, a aprovação final para liberação do produto para comercialização deve ser realizada pela pessoa designada da Garantia da Qualidade da empresa contratante.

Art. 47. As diretrizes relativas à terceirização de etapas de produção e de análises de controle de qualidade contidas nesta resolução não excluem o cumprimento de determinações estabelecidas em legislação específica vigente.

Seção II

Do Contratante

Art. 48. O contratante é responsável por avaliar a competência do contratado em realizar corretamente os processos ou testes contratados, pela aprovação das atividades do contrato, bem como por assegurar em contrato que os princípios de BPF descritos nesta resolução sejam seguidos.

Art. 49. O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para a realização das operações contratadas de forma correta, de acordo com o registro do produto e quaisquer outras exigências legais.

Parágrafo único. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto, processo ou ensaios que possam colocar em risco as instalações, os equipamentos, o pessoal, os materiais ou outros produtos.

Art. 50. O contratante deve assegurar que todos os produtos processados e materiais entregues pelo contratado cumpram com suas especificações e que esses sejam liberados pela pessoa designada da Garantia da Qualidade.

Seção III

Do Contratado

Art. 51. O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante.

§ 1º A contratação de fabricação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária para a atividade de fabricar.

§ 2º As partes devem cumprir as regras instituídas em legislação específica.

Art. 52. É vedado ao contratado terceirizar qualquer parte do trabalho confiado a ele no contrato.

Art. 53. O contratado deve abster-se de qualquer atividade que possa afetar de forma negativa a qualidade do produto fabricado e/ ou analisado para o contratante.

Seção IV

Do Contrato

Art. 54. Deve haver um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte.

Art. 55. O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa designada da Garantia da Qualidade, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.

Art. 56. Os aspectos técnicos do contrato devem ser estabelecidos por pessoas competentes, com conhecimento adequado em tecnologia farmacêutica, controle de qualidade e BPF.

Art. 57. Todos os procedimentos de produção e controle de qualidade devem estar de acordo com o registro do produto envolvido e devem ser acordados por ambas as partes.

Art. 58. O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, ensaios de controle e liberação dos materiais, pela produção e pela realização dos controles de qualidade, incluindo os controles em processo, assim como a responsabilidade pela amostragem.

Art. 59. Os registros de produção, de análise e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos pelo contratante ou estarem disponíveis.

Parágrafo único. Quaisquer registros relevantes para avaliação da qualidade de um produto objeto de reclamações ou de suspeita de desvios devem estar acessíveis e especificados nos procedimentos sobre desvios/recolhimento do contratante.

Art. 60. O contrato deve descrever o gerenciamento de matérias- primas, produtos intermediários, a granel e terminados, caso sejam reprovados.

Parágrafo único. O contrato deve descrever também o procedimento a ser seguido caso a análise contratada demonstre que o produto testado deva ser reprovado.

CAPÍTULO VIII

AUTO-INSPEÇÃO E AUDITORIAS DE QUALIDADE

Art. 61. A auto-inspeção deve avaliar o cumprimento das BPF por parte do fabricante em todos os seus aspectos.

§ 1º O programa de auto-inspeção deve ser planejado para detectar qualquer desvio na implementação das BPF e para recomendar as ações corretivas necessárias.

§ 2º As auto-inspeções devem ser realizadas de forma rotineira e, além disso, podem ser realizadas em ocasiões especiais, como por exemplo, no caso de recolhimentos, rejeições repetidas de produtos ou antes de uma inspeção a ser realizada por uma autoridade sanitária.

§ 3º O pessoal responsável pela auto-inspeção deve ser capaz de avaliar a implementação das BPF de forma objetiva.

§ 4º Todas as recomendações de ações corretivas devem ser implementadas.

§ 5º O procedimento de auto-inspeção deve ser documentado e deve haver um programa eficaz de acompanhamento.

Seção I

Itens para Auto-Inspeção

Art. 62. Deve ser estabelecido procedimento escrito para a auto-inspeção.

Parágrafo único. O procedimento pode incluir questionários sobre requisitos de BPF abrangendo pelo menos os seguintes aspectos:

I - pessoal;

II - instalações, incluindo vestiários;

III - manutenção de prédios e equipamentos;

IV - armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e produtos terminados;

V - equipamentos;

VI - produção e controles em processo;

VII - controle de qualidade;

VIII - documentação;

IX - sanitização e higiene;

X - programas de validação e revalidação;

XI - calibração de instrumentos ou sistemas de medição;

XII - procedimentos de recolhimento;

XIII - gerenciamento de reclamações;

XIV - controle de rótulos;

XV - resultados de auto-inspeções anteriores e quaisquer medidas corretivas tomadas;

XVI - sistemas computadorizados relevantes às Boas Práticas de Fabricação;

XVII - transporte de medicamentos e intermediários; e

XVIII - gerenciamento de resíduos.

Seção II

Equipe de Auto-Inspeção

Art. 63. A Garantia da Qualidade deve nomear uma equipe para conduzir a auto-inspeção, formada por profissionais qualificados, especialistas em suas próprias áreas de atuação e familiarizados com as BPF.

Parágrafo único. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.

Seção III

Freqüência da Auto-Inspeção

Art. 64. A freqüência com que as auto-inspeções são conduzidas deve estar estabelecida em procedimento.

Parágrafo único. A freqüência pode depender das características da empresa, devendo ser preferencialmente anual.

Seção IV

Relatório de Auto-Inspeção

Art. 65. Deve ser elaborado um relatório após o término de uma auto-inspeção, que deve incluir:

I - resultados da auto-inspeção;

II - avaliação e conclusões; e

III - ações corretivas recomendadas.

Seção V

Ações de Acompanhamento

Art. 66. Deve haver um programa eficaz de acompanhamento das atividades de auto-inspeção pela Garantia da Qualidade.

Parágrafo único. A administração da empresa deve avaliar tanto os relatórios de auto-inspeção como as ações corretivas recomendadas, se necessárias.

Seção VI

Auditoria da Qualidade

Art. 67. A complementação da auto-inspeção com auditorias da qualidade pode ser necessária.

§ 1º A auditoria da qualidade consiste no exame e na avaliação de todo ou parte de determinado sistema da qualidade, com o objetivo específico de aperfeiçoá-lo.

§ 2º Em geral, é realizada por especialistas externos, independentes, ou por equipe designada pela gerência para tal finalidade.

§ 3º As auditorias podem ser estendidas aos fornecedores e aos contratados.

Seção VII

Auditorias e Qualificação dos Fornecedores

Art. 68. A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ter responsabilidade conjunta com outros departamentos relevantes para aprovar fornecedores confiáveis de matérias-primas e de materiais de embalagem que cumpram as especificações estabelecidas.

Art. 69. Antes dos fornecedores serem incluídos na lista de fornecedores qualificados, esses devem ser avaliados seguindo procedimento ou programa previamente definido.

§ 1º A avaliação deve incluir o atendimento aos requisitos legais, bem como considerar o histórico do fornecedor e a natureza dos materiais a serem fornecidos.

§ 2º Quando necessária a realização de auditorias, essas devem comprovar a capacidade do fornecedor em atender aos padrões das BPF.

CAPÍTULO IX

PESSOAL

Art. 70. O estabelecimento e a manutenção de um sistema de Garantia da Qualidade e a fabricação de medicamentos dependem das pessoas que os realizam.

§ 1º Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades pelas quais o fabricante é responsável.

§ 2º Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em documentos formalmente aprovados e devem ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.

Seção I

Geral

Art. 71. O fabricante deve possuir um número adequado de funcionários com as qualificações necessárias e experiência prática.

Parágrafo único. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser tão extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto.

Art. 72. A empresa deve possuir um organograma.

§ 1º Todos os funcionários em cargos de responsabilidade devem ter suas atribuições específicas escritas e autoridade suficiente para desempenhá-las.

§ 2º Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que possuam o nível de qualificação satisfatório.

§ 3º Não deve haver faltas ou sobreposições não justificáveis nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPF.

Art. 73. Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, de acordo com as necessidades.

Parágrafo único. Todo o pessoal deve ser motivado a apoiar a empresa na manutenção dos padrões de qualidade.

Art. 74. Devem ser tomadas medidas para evitar que pessoas não autorizadas entrem nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade.

Parágrafo único. O pessoal que não trabalha nessas áreas não deve usá-las como passagem para outras áreas.

Seção II

Pessoal Chave

Art. 75. O pessoal chave inclui os responsáveis por produção, garantia da qualidade, controle de qualidade e o responsável técnico.

§ 1º Os cargos chave devem ser ocupados por pessoas que trabalham em tempo integral.

§ 2º Os responsáveis pela produção e controle de qualidade devem ser independentes entre si.

§ 3º Em algumas empresas pode ser necessário delegar algumas das funções; no entanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

Art. 76. O pessoal chave responsável pela produção, garantia da qualidade e controle de qualidade de medicamentos deve possuir experiência prática e a qualificação exigida pela legislação.

Parágrafo único. Seu nível de instrução deve incluir os estudos de uma combinação dos seguintes campos de conhecimento:

I - química (analítica ou orgânica) ou bioquímica;

II - microbiologia;

III - tecnologia e ciências farmacêuticas;

IV - farmacologia e toxicologia;

V - fisiologia; e

VI - outras ciências afins.

Art. 77. Os responsáveis pela Produção, Controle e Garantia da Qualidade devem exercer em conjunto, determinadas atividades relativas à qualidade, tais como:

I - autorização dos procedimentos e documentos, inclusive suas atualizações;

II - monitoramento e controle do ambiente de fabricação;

III - estabelecimento e monitoramento das condições de higiene;

IV - validação de processo e calibração de instrumentos analíticos;

V - treinamento, incluindo a aplicação dos princípios de garantia da qualidade;

VI - aprovação e monitoramento de fornecedores de materiais;

VII - aprovação e monitoramento dos fabricantes contratados;

VIII - especificações e monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos;

IX - controles em processo;

X - arquivo de documentos/ registros;

XI - monitoramento do cumprimento das BPF; e

XII - inspeção, investigação e amostragem, de modo a monitorar fatores que possam afetar a qualidade do produto.

Art. 78. O responsável pela produção detém as seguintes responsabilidades:

I - assegurar que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com procedimentos apropriados, com o objetivo de alcançar a qualidade exigida;

II - aprovar as instruções relativas às operações de produção, inclusive os controles em processo, e assegurar a estrita implementação das mesmas;

III - assegurar que os registros de produção sejam avaliados e assinados por uma pessoa designada;

IV - verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos;

V - assegurar que as validações dos processos, as calibrações

e controle dos equipamentos sejam executados e registrados e que os

relatórios estejam disponíveis; e

VI - assegurar que seja realizado treinamento inicial e contínuo adequados às necessidades do pessoal da área de produção.

Art. 79. O responsável pelo Controle de Qualidade detém as seguintes responsabilidades:

I - aprovar ou rejeitar as matérias-primas, os materiais de embalagem e os produtos intermediários, a granel e terminados em relação à sua especificação;

II - avaliar os registros analíticos dos lotes;

III - assegurar que sejam realizados todos os ensaios necessários;

IV - participar da elaboração das instruções para amostragem, as especificações, os métodos de ensaio e os procedimentos de controle de qualidade;

V - aprovar e monitorar as análises realizadas, sob contrato;

VI - verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos do controle de qualidade;

VII - assegurar que sejam feitas as validações necessárias, inclusive a validação dos métodos analíticos e calibração dos equipamentos de controle; e

VIII - assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal da área de Controle de Qualidade, de acordo com as necessidades do setor.

Art. 80. O responsável pela Garantia da Qualidade detém as seguintes responsabilidades:

I - revisar a documentação dos lotes produzidos;

II - aprovar ou rejeitar os produtos terminados para comercialização;

III - aprovar em caráter final todos os documentos relacionados às Boas Práticas de Fabricação;

IV - assegurar o correto cumprimento das atividades de validação;

V - coordenar as atividades relacionadas à investigação de desvios e adoção de medidas preventivas e corretivas;

VI - investigar apropriadamente as reclamações recebidas;

VII - coordenar o sistema de controle de mudanças;

VIII - coordenar e participar do programa de auto-inspeções e auditorias;

IX - assegurar a execução de um programa contínuo de treinamento; e

X - coordenar as ações de recolhimento.

Art. 81. A liberação de um lote ou produto terminado pode ser delegada a uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a qual irá liberar o produto de acordo com os procedimentos aprovados, por meio da revisão da documentação do lote.

Art. 82. A pessoa designada para aprovação e liberação de um lote deve sempre assegurar que os seguintes requisitos foram cumpridos:

I - o lote foi fabricado de acordo com o registro do produto;

II - os princípios e diretrizes de Boas Práticas de Fabricação foram seguidos;

III - os processos de fabricação e controle foram validados;

IV - todas as verificações e testes necessários foram realizados, consideradas as condições e registros de fabricação;

V - quaisquer mudanças planejadas, desvios na fabricação ou no controle de qualidade foram notificados e investigados antes da liberação. Tais mudanças podem precisar de notificação e aprovação da autoridade regulatória.

VI - quaisquer medidas adicionais de amostragem, inspeção, testes e verificações foram realizadas ou iniciadas, para atender às mudanças planejadas ou aos desvios encontrados;

VII - toda documentação necessária de produção e controle de qualidade foi concluída e aprovada pelos respectivos responsáveis;

VIII - auditorias, auto-inspeções e verificações pontuais apropriadas foram realizadas por equipes experientes e treinadas;

IX - que o controle de qualidade atestou o cumprimento integral das especificações; e

X - todos os fatores relevantes foram considerados, incluindo quaisquer outros não especificamente associados ao lote de produção sob revisão.

Art. 83. Se determinado lote não atender às especificações ou apresentar qualquer divergência, esse deve ser investigado.

§ 1º Se necessário, a investigação deve ser estendida aos demais lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter vinculação com o desvio detectado.

§ 2º Deve haver registro da investigação, que deve conter a conclusão e as ações de acompanhamento necessárias.

Art. 84. O Responsável Técnico deve assegurar o cumprimento das exigências técnicas e regulatórias relativas à qualidade dos produtos terminados.

Art. 85. O Responsável Técnico deve ainda assegurar a realização de outras atividades, incluindo as seguintes:

I - implementação e estabelecimento do sistema da qualidade;

II - desenvolvimento do manual de qualidade da empresa;

III - auto-inspeções;

IV - auditorias externas (auditorias de fornecedores); e

V - programas de validação.

CAPÍTULO X

TREINAMENTO

Art. 86. O fabricante deve treinar as pessoas envolvidas com as atividades de garantia da qualidade, produção, controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto, mediante um programa escrito e definido.

Art. 87. O pessoal recém contratado deve receber treinamento específico à sua posição de trabalho, além de treinamento básico sobre a teoria e prática de BPF.

§ 1º Também deve ser dado treinamento contínuo e a sua efetividade prática deve ser avaliada periodicamente.

§ 2º Devem estar disponíveis os programas aprovados de treinamento e devem ser mantidos os registros de treinamento.

Art. 88. O pessoal que trabalha em áreas limpas, em áreas onde há risco de contaminação e ainda áreas de manipulação de materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, deve receber treinamento específico.

Art. 89. O conceito de garantia da qualidade e todas as medidas que auxiliam seu entendimento e implementação devem ser totalmente discutidos durante as sessões de treinamento.

Art. 90. Visitantes ou pessoal não treinado preferencialmente não devem adentrar as áreas de produção e controle de qualidade.

Parágrafo único. Caso a entrada seja inevitável, os visitantes ou pessoal não treinado devem receber informações relevantes previamente, em particular sobre higiene pessoal, bem como sobre a utilização de vestimenta de proteção apropriada, devendo ser acompanhados por profissional designado.

Art. 91. As equipes de consultores e de contratados devem ser qualificadas para os serviços de treinamento que prestam. Devem ser incluídas evidências da qualificação nos registros de treinamento.

CAPÍTULO XI

HIGIENE PESSOAL

Art. 92. Todo o pessoal deve ser submetido a exames periódicos de saúde, incluindo os de admissão e de demissão.

Parágrafo único. Os funcionários que conduzem inspeções visuais também devem ser submetidos a exames de acuidade visual periodicamente.

Art. 93. Todo o pessoal deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal.

§ 1º Todas as pessoas envolvidas nos processos de fabricação devem cumprir com as normas de higiene e, particularmente, devem ser instruídas a lavarem suas mãos adequadamente antes de entrarem nas áreas de produção.

§ 2º Devem ser afixados e observados sinais instrutivos para a lavagem de mãos.

Art. 94. As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afetar de forma adversa a qualidade dos produtos não devem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e a granel ou produtos terminados até que sua condição de saúde não represente risco ao produto.

Art. 95. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições relativas à produção, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.

Art. 96. Deve ser evitado o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel.

Art. 97. Os funcionários devem usar vestimentas limpas e apropriadas a cada área de produção para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação.

Parágrafo único. Os uniformes, caso sejam reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes fechados até que sejam lavados e quando for o caso, desinfetados ou esterilizados.

Art. 98. Os uniformes devem ser fornecidos pelo fabricante conforme procedimentos escritos.

Parágrafo único. A lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa.

Art. 99. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.

Art. 100. É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais no laboratório de controle de qualidade, nas áreas de produção e armazenamento, ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.

Art. 101. Procedimentos de higiene pessoal, incluindo o uso das vestimentas apropriadas, devem ser aplicados a todos que entrarem nas áreas de produção.

CAPÍTULO XII

INSTALAÇÕES

Art. 102. As instalações devem ser localizadas, planejadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem realizadas.

Seção I

Geral

Art. 103. O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.

Art. 104. Devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza quando houver dispersão de pós, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura, processamento e embalagem de pós.

Art. 105. As instalações devem estar situadas em um local que, quando considerado juntamente com as medidas para proteger o processo de fabricação, apresente risco mínimo de causar qualquer contaminação de materiais ou produtos.

Art. 106. As instalações utilizadas na fabricação de medicamentos devem ser projetadas e construídas de forma a possibilitar a limpeza adequada.

Art. 107. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza.

Parágrafo único. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.

Art. 108. As instalações devem ser limpas e, quando aplicável, desinfetadas de acordo com procedimentos escritos detalhados.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros das limpezas.

Art. 109. O fornecimento de energia elétrica, a iluminação, a temperatura, a umidade e a ventilação das instalações devem ser apropriados, de modo a não afetar direta ou indiretamente a qualidade dos medicamentos durante os processos de fabricação ou o funcionamento adequado dos equipamentos.

Art. 110. As instalações devem ser planejadas e equipadas de forma a oferecer a máxima proteção contra a entrada de insetos, pássaros ou outros animais.

Parágrafo único. Deve haver um procedimento para controle de pragas e roedores.

Art. 111. As instalações devem ser planejadas para garantir o fluxo lógico de materiais e pessoal.

Seção II

Áreas Auxiliares

Art. 112. As salas de descanso e refeitórios devem ser separados das áreas de fabricação e controle.

Art. 113. As instalações dos vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriadas para o número de usuários.

Parágrafo único. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção ou armazenamento.

Art. 114. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção.

Parágrafo único. Se as ferramentas e peças de reposição forem mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em salas ou armários reservados para este fim.

Art. 115. O biotério deve ser isolado das demais áreas, possuir entrada separada e sistema de ventilação exclusivo.

Seção III

Áreas de Armazenamento

Art. 116. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de materiais e produtos: matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados, em sua condição de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido, com a separação apropriada.

Art. 117. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem; devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites de temperatura compatíveis com os materiais armazenados.

Parágrafo único. Nos casos em que forem necessárias condições especiais de armazenamento, tais como temperatura e umidade, essas devem ser providenciadas, controladas, monitoradas e registradas.

Art. 118. As áreas de recebimento e expedição devem ser separadas e devem proteger os materiais e produtos das variações climáticas.

§ 1º Na impossibilidade de separação, procedimentos apropriados devem ser adotados para evitar misturas.

§ 2º As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

Art. 119. Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento.

§ 1º A área deve ser claramente demarcada e o acesso à mesma somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas.

§ 2º Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer níveis de segurança equivalentes.

Art. 120. O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área identificada e isolada fisicamente.

Art. 121. Materiais altamente ativos e radioativos, narcóticos, outros medicamentos perigosos e substâncias que apresentam riscos especiais de abuso, incêndio ou explosão devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas, identificadas e quando apropriado devidamente segregadas, de acordo com legislação específica vigente.

Art. 122. Deve ser dada atenção especial à amostragem e ao armazenamento seguro dos materiais de embalagem impressos, por serem considerados críticos à qualidade dos medicamentos quanto a sua rotulagem.

Art. 123. Deve haver uma área específica para amostragem de matérias-primas.

Parágrafo único. A amostragem deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.

Seção IV

Área de Pesagem

Art. 124. As áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção, devendo ser específicas e projetadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado que evite a ocorrência de contaminação cruzada.

Seção V

Áreas de Produção

Art. 125. Devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção de determinados medicamentos, tais como certas preparações biológicas (ex. microorganismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos), de forma a minimizar o risco de danos graves à saúde devido à contaminação cruzada.

§ 1º Em alguns casos, tais como materiais altamente sensibilizantes, a segregação deve também ocorrer entre eles.

§ 2º A produção de certos produtos altamente ativos como alguns antibióticos, certos hormônios, substâncias citotóxicas deve ser realizada em áreas segregadas.

§ 3º Em casos excepcionais, como sinistros (incêndio, inundação etc.) ou situações de emergência (guerra etc.) o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações pode ser aceito, desde que sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as validações necessárias (incluindo validação de limpeza).

Art. 126. Quando forem produzidos medicamentos altamente ativos ou altamente sensibilizantes devem ser utilizados sistemas adequados de tratamento do ar na exaustão.

Art. 127. As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.

Art. 128. As áreas de produção, incluindo as de armazenamento de materiais em processo, devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes medicamentos ou seus componentes, evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão ou aplicação errônea de qualquer etapa de fabricação ou controle.

Art. 129. Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permita a desinfecção e não libere partículas.

Art. 130. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza.

Parágrafo único. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de produção.

Art. 131. Os ralos devem ser de tamanho adequado, instalados de forma a evitar os refluxos de líquidos ou gases e mantidos fechados quando não estiverem em uso.

Parágrafo único. Deve ser evitada a instalação de canaletas abertas; se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.

Art. 132. As áreas de produção devem possuir sistema de tratamento de ar adequado aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.

§ 1º O sistema de tratamento deve incluir filtração de ar adequada para evitar contaminação e contaminação cruzada, controle de temperatura e, quando necessário, de umidade e de diferenciais de pressão.

§ 2º As áreas de produção devem ser regularmente monitoradas a fim de assegurar o cumprimento das especificações.

Art. 133. As instalações para a embalagem de medicamentos devem ser especificamente planejadas e construídas de forma a evitar misturas ou contaminação cruzada.

Art. 134. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais.

Seção VI

Áreas de Controle de Qualidade

Art. 135. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção.

Parágrafo único. As áreas em que são empregados ensaios biológicos, microbiológicos ou de radioisótopos devem ser separadas umas das outras.

Art. 136. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser adequados às operações que se destinam.

§ 1º Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada.

§ 2º Deve haver espaço para armazenamento adequado de amostras, padrões de referência (se necessário, com refrigeração), solventes, reagentes e registros.

Art. 137. As áreas onde forem realizados os ensaios microbiológicos, biológicos ou com radioisótopos devem ser independentes e separadas e contar com instalações independentes, especialmente o sistema de ar.

Art. 138. Pode ser necessária a utilização de salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

CAPÍTULO XIII

EQUIPAMENTOS

Art. 139. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma que sejam compatíveis com as operações a serem realizadas.

Parágrafo único. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros, permitirem limpeza e manutenção adequadas, de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira, sujeira e evitar efeito negativo na qualidade dos produtos.

Art. 140. Os equipamentos devem ser instalados de forma a minimizar qualquer risco de erro ou contaminação.

Art. 141. A tubulação fixa deve ser claramente identificada, conforme legislação vigente, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

Art. 142. Todas as tubulações e dispositivos devem ser adequadamente identificados e deve-se dar preferência ao uso de conexões ou adaptadores não-intercambiáveis para gases e líquidos perigosos.

Art. 143. As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade devem possuir a faixa de trabalho e a precisão requeridas, devendo ser periodicamente calibrados.

Art. 144. Os equipamentos de produção devem ser limpos, conforme procedimentos de limpeza aprovados e validados, quando couber.

Art. 145. Os equipamentos e instrumentos analíticos devem ser adequados aos métodos realizados.

Art. 146. Os equipamentos de lavagem, limpeza e secagem devem ser escolhidos e utilizados de forma a não representar uma fonte de contaminação.

Art. 147. Os equipamentos utilizados na produção não devem apresentar quaisquer riscos para os produtos.

Parágrafo único. As partes destes equipamentos em contato direto com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absortivas de forma a interferir na qualidade do produto.

Art. 148. Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade.

Parágrafo único. Quando não for possível, o equipamento em desuso ou com defeito deve estar devidamente identificado para evitar seu uso.

Art. 149. Equipamentos fechados devem ser utilizados sempre que apropriado.

Parágrafo único. Quando são utilizados equipamentos abertos, ou quando são abertos durante qualquer operação, devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação.

Art. 150. Os equipamentos não dedicados devem ser limpos de acordo com procedimentos de limpeza validados para evitar a contaminação cruzada.

Art. 151. No caso de equipamentos dedicados, devem ser utilizados procedimentos de limpeza validados, considerando resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica e produtos de degradação, quando aplicável.

Art. 152. Devem ser mantidos os desenhos atualizados dos equipamentos e dos sistemas de suporte críticos.

CAPÍTULO XIV

MATERIAIS

Art. 153. Estão incluídos no conceito de materiais as matérias- primas, os materiais de embalagem, os gases, os solventes, os materiais auxiliares ao processo, os reagentes e os materiais de rotulagem.

Seção I

Geral

Art. 154. Nenhum material utilizado em operações tais como limpeza, lubrificação de equipamentos e controle de pragas deve entrar em contato direto com o produto.

Parágrafo único. Os materiais devem ser de qualidade apropriada a fim de minimizar os riscos à saúde.

Art. 155. Todos os materiais de entrada e os produtos terminados devem ser colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou comercialização.

Art. 156. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados nas condições apropriadas estabelecidas pelo fabricante, de forma ordenada para permitir a segregação de lotes e rotação do estoque, obedecendo à regra primeiro que expira, primeiro que sai.

Art. 157. A água utilizada na fabricação de produtos farmacêuticos deve ser adequada para o uso a que se pretende.

Seção II

Matérias-Primas

Art. 158. A aquisição de matérias-primas deve ser realizada por uma equipe qualificada e treinada.

Art. 159. As matérias-primas devem ser adquiridas somente de fornecedores aprovados pela empresa, preferencialmente, diretamente do produtor.

§ 1º As especificações estabelecidas pelo fabricante relativas às matérias-primas devem ser discutidas com os fornecedores.

§ 2º Todos os aspectos da produção e do controle das matérias- primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser discutidos entre o fabricante e os fornecedores.

Art. 160. Para cada entrega, os recipientes devem ser verificados no mínimo quanto à integridade da embalagem e do lacre, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores.

Art. 161. Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.

§ 1º Os recipientes devem ser limpos e rotulados com as informações necessárias.

§ 2º Quando forem utilizados rótulos de identificação interna, esses devem ser anexados aos recipientes de forma que as informações originais sejam mantidas.

Art. 162. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados, relatados ao departamento de controle de qualidade e investigados.

Art. 163. Se uma entrega de material contiver diferentes lotes, cada lote deve ser individualmente amostrado, analisado e liberado.

Art. 164. As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas.

§ 1º Os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:

I - nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;

II - nome do fabricante e respectivo número de lote;

III - quando aplicável, número do lote atribuído pelo fornecedor e o número do lote dado pela empresa no momento do recebimento;

IV - situação da matéria-prima no armazenamento (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido); e

V - data de fabricação, data de reteste ou prazo de validade e quando aplicável, a data de reanálise.

§ 2º É permitida a identificação por sistema eletrônico validado. Neste caso, não é necessário constar no rótulo todas as informações acima descritas.

Art. 165. Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria- prima.

Parágrafo único. Os recipientes dos quais tenham sido retiradas amostras devem ser identificados.

Art. 166. Somente as matérias-primas liberadas pelo departamento de controle de qualidade e que estejam dentro do prazo previsto para sua utilização devem ser utilizadas.

Art. 167. As matérias-primas devem ser manuseadas somente por funcionários designados, de acordo com procedimentos escritos.

Parágrafo único. As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas ou medidas, em recipientes limpos e corretamente identificados.

Art. 168. As matérias-primas pesadas ou medidas, assim como seus respectivos pesos ou volumes, devem ser conferidas por outro funcionário ou sistema automatizado de conferência, devendo ser mantidos os registros.

Art. 169. As matérias-primas pesadas ou medidas para cada lote de produção devem ser mantidas juntas e visivelmente identificadas como tal.

Seção III

Material de Embalagem

Art. 170. A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser realizados da mesma forma que para as matérias- primas.

Art. 171. Os materiais de embalagem impressos devem ser armazenados em condições seguras de modo a excluir a possibilidade de acesso não autorizado.

§ 1º Rótulos em bobinas devem ser utilizados sempre que possível.

§ 2º Rótulos fracionados e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados de forma a evitar misturas.

§ 3º Os materiais de embalagem devem ser enviados para produção apenas por pessoal designado, seguindo procedimento aprovado e documentado.

Art. 172. Cada lote de material de embalagem, incluindo material impresso, deve receber um número específico de referência ou marca de identificação.

Art. 173. Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias desatualizados e obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deve ser registrado.

Art. 174. Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao departamento de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.

Seção IV

Produtos Intermediários e a Granel

Art. 175. Os produtos intermediários e os produtos a granel devem ser mantidos sob condições especificas determinadas para cada produto.

Art. 176. Os produtos intermediários e os produtos a granel adquiridos, devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias-primas.

Seção V

Produtos Terminados

Art. 177. Os produtos terminados devem ser mantidos em quarentena até sua liberação final.

Parágrafo único. Após a liberação, os produtos terminados devem ser armazenados como estoque disponível, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

Seção VI

Materiais Reprovados, Recuperados e Reprocessados

Art. 178. Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas.

Parágrafo único. Tais materiais e produtos podem ser devolvidos aos fornecedores ou, quando aplicável, reprocessados ou destruídos dentro de um prazo justificável e a ação adotada deve ser aprovada por pessoa designada.

Art. 179. O reprocesso ou recuperação de produtos reprovados deve ser excepcional.

§ 1º O reprocesso ou recuperação é permitido apenas se a qualidade do produto final não for afetada, as suas especificações forem atendidas e ainda se for realizado em consonância com um procedimento definido e autorizado após avaliação dos riscos envolvidos.

§ 2º Deve ser mantido registro do reprocesso ou da recuperação.

§ 3º Um lote reprocessado ou recuperado deve receber um novo número de lote.

Art. 180. A introdução de lotes anteriores ou parte desses, em conformidade com a qualidade exigida, em um lote do mesmo produto em uma etapa definida da fabricação deve ser autorizada previamente.

§ 1º Essa recuperação deve ser feita de acordo com um procedimento definido, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito possível sobre o prazo de validade.

§ 2º A recuperação deve ser registrada.

Art. 181. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto terminado que tenha sido reprocessado, ou que tenha sofrido incorporação, deve ser considerada pelo Controle de Qualidade.

Seção VII

Produtos Recolhidos

Art. 182. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura até que haja uma decisão sobre seu destino.

Parágrafo único. A decisão deve ser tomada o mais rápido possível e em conformidade com a legislação específica sobre recolhimento de medicamentos.

Seção VIII

Produtos Devolvidos

Art. 183. Os produtos devolvidos devem ser destruídos, a menos que seja possível assegurar que sua qualidade continua satisfatória; nesses casos, podem ser considerados para revenda, nova rotulagem, ou medidas alternativas somente após avaliação crítica realizada pela área da qualidade, conforme procedimento escrito.

§ 1º Devem ser considerados na avaliação, a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento, sua condição e histórico, bem como o tempo decorrido desde sua expedição.

§ 2º Em caso de dúvida sobre a qualidade, os produtos devolvidos não devem ser considerados adequados para nova expedição ou reutilização.

§ 3º Qualquer medida tomada deve ser registrada.

Seção IX

Reagentes e Meios de Cultura

Art. 184. Deve haver registros para o recebimento e a preparação de reagentes e meios de cultura.

Art. 185. Os reagentes preparados devem ser elaborados de acordo com procedimentos escritos, apropriadamente rotulados e mantidos os registros da preparação.

§ 1º O rótulo deve indicar a concentração, a data de preparo, o fator de padronização, o prazo de validade, a data da próxima padronização e as condições de armazenamento.

§ 2º O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.

Art. 186. Devem ser feitos controles positivos, assim como negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura.

Parágrafo único. O tamanho do inóculo utilizado nos controles positivos deve ser apropriado à sensibilidade exigida.

Seção X

Padrões de Referência

Art. 187. Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem.

Parágrafo único. Na ausência desses, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados.

Art. 188. Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopéia reconhecida deve ser do mais elevado grau de pureza possível de ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência.

§ 1º Os procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos empregados para caracterizar um padrão de referência devem ser mais extensos do que os utilizados para controlar a identidade, teor, qualidade, pureza e potência do fármaco ou medicamento.

§ 2º Os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de referência não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado.

§ 3º A documentação de caracterização deve estar disponível e ser mantida sob a responsabilidade de uma pessoa designada.

Art. 189. Os padrões de referência oficiais devem ser utilizados somente para o propósito descrito na respectiva monografia.

Art. 190. Os padrões de referência devem ser armazenados de acordo com as recomendações do fabricante.

Parágrafo único. Devem ser seguidas as recomendações do fabricante quanto à correta utilização, incluindo o pré-tratamento (dessecação, correção de teor etc.) dessas substâncias.

Art. 191. Todos os padrões secundários ou de trabalho devem ser padronizados em relação a um padrão de referência.

Art. 192. Caso necessário, devem ser realizadas verificações apropriadas em intervalos regulares com a finalidade de assegurar a padronização dos padrões secundários.

Art. 193. Todos os padrões de referência devem ser armazenados e utilizados de forma que não afetem negativamente a sua qualidade.

Seção XI

Materiais Residuais

Art. 194. Devem ser tomadas providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados.

Parágrafo único. As substâncias tóxicas e materiais inflamáveis devem ser guardados em locais de acesso restrito, conforme exigido pela legislação vigente.

Art. 195. O material residual deve ser coletado em recipientes adequados, mantido em local especifico e eliminado de forma segura em intervalos regulares e freqüentes, de acordo com as normas sanitárias.

Parágrafo único. O material residual não deve ser acumulado.

Seção XII

Materiais Diversos

Art. 196. Não deve ser permitido que os produtos raticidas, inseticidas, agentes fumigantes e materiais sanitizantes contaminem os equipamentos, as matérias-primas, os materiais de embalagem, os materiais em processo ou os produtos terminados.

CAPÍTULO XV

DOCUMENTAÇÃO

Art. 197. A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF.

§ 1º A documentação tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo.

§ 2º A documentação tem a finalidade de garantir que a pessoa designada tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da liberação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade e assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística.

§ 3º Todos os documentos devem estar facilmente disponíveis, reunidos em uma única pasta ou separados.

Seção I

Geral

Art. 198. Os documentos devem ser redigidos, revisados, aprovados e distribuídos somente a pessoas designadas.

Parágrafo único. Devem atender a todas as etapas de fabricação autorizadas pelo registro.

Art. 199. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada.

Parágrafo único. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização e aprovação prévias.

Art. 200. O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo.

§ 1º O título, a natureza e o seu objetivo devem ser apresentados de forma clara, precisa e correta.

§ 2º Deve ser disposto de forma ordenada e ser de fácil verificação.

§ 3º Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e ter garantida a sua fidelidade em relação ao original.

Art. 201. Os documentos devem ser regularmente revisados e atualizados.

§ 1º Quando determinado documento for revisado, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão obsoleto.

§ 2º Os documentos obsoletos devem ser mantidos por um período específico de tempo definido em procedimento.

Art. 202. Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indeléveis.

Parágrafo único. Deve ser deixado espaço suficiente para cada entrada de dados.

Art. 203. Toda alteração efetuada em qualquer documento deve ser assinada, datada e possibilitar a leitura da informação original.

Parágrafo único. Quando for o caso, deve ser registrado o motivo da alteração.

Art. 204. Deve ser mantido registro de todas as ações efetuadas de tal forma que todas as atividades significativas referentes à fabricação de medicamentos possam ser rastreadas.

Parágrafo único. Todos os registros devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.

Art. 205. Os dados podem ser registrados por meio de sistema de processamento eletrônico, por meios fotográficos ou outros meios confiáveis.

§ 1º As fórmulas mestras/fórmulas padrão e os Procedimentos Operacionais Padrão relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis e a exatidão dos dados registrados deve ser verificada.

§ 2º Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados contidos nos computadores.

§ 3º Deve haver registro das alterações realizadas.

§ 4º O acesso aos computadores deve ser restrito por senhas ou outros meios.

§ 5º A entrada de dados considerados críticos, quando inserida manualmente em um sistema, deve ser conferida por outra pessoa designada.

§ 6º Os registros eletrônicos dos dados dos lotes devem ser protegidos por meio de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outros meios.

§ 7º Durante o período de retenção, os dados devem estar prontamente disponíveis.

Seção II

Rótulos

Art. 206. A identificação afixada nos recipientes, nos equipamentos, nas instalações e nos produtos deve ser clara, sem ambigüidade e em formato aprovado pela empresa, contendo os dados necessários.

Parágrafo único. Podem ser utilizadas além do texto, cores diferenciadas que indiquem sua condição (em quarentena, aprovado, reprovado, limpo, dentre outras).

Art. 207. Todos os produtos terminados devem ser identificados, conforme legislação vigente.

Art. 208. Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanham devem indicar a concentração, a data de fabricação, a data em que o lacre foi aberto, as condições de armazenamento e, quando aplicável, o prazo de validade e o número de controle.

Seção III

Especificações e Ensaios de Controle de Qualidade

Art. 209. Os métodos de controle de qualidade devem ser validados antes de serem adotados na rotina, levando-se em consideração as instalações e os equipamentos disponíveis.

Parágrafo único. Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.

Art. 210. Todas as especificações de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos terminados devem estar devidamente autorizadas, assinadas e datadas, bem como mantidas pelo Controle de Qualidade ou Garantia da Qualidade.

Art. 211. Devem ser realizados ensaios nos produtos intermediários e no produto a granel, quando couber.

Parágrafo único. Devem também existir especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.

Art. 212. Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme as novas edições da farmacopéia nacional ou outros compêndios oficiais.

Art. 213. As farmacopéias, os padrões de referência, as referências de espectrometria e outros materiais de referência necessários devem estar à disposição no laboratório de controle de qualidade.

Seção IV

Especificações para Matérias-Primas e Materiais de Embalagem

Art. 214. As especificações das matérias-primas, dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos devem possuir uma descrição, incluindo no mínimo:

I - código interno de referência e nome conforme DCB, se houver;

II - referência da monografia farmacopéica, se houver; e

III - requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação.

§ 1º Dependendo da prática adotada pela empresa, podem ser adicionados outros dados às especificações, tais como:

I - identificação do fornecedor e do produtor original dos materiais;

II - amostra do material impresso;

III - orientações sobre a amostragem, os testes de qualidade e as referências utilizada nos procedimentos de controle;

IV - condições de armazenamento e as precauções; e

V - período máximo de armazenamento antes que seja realizada nova análise.

§ 2º Os materiais de embalagem devem atender às especificações dando ênfase a sua compatibilidade com os medicamentos.

§ 3º O material deve ser examinado em relação à presença de defeitos e marcas de identificação corretas.

Art. 215. Os documentos com a descrição dos procedimentos de ensaio de controle devem indicar a freqüência de execução de ensaios de cada matéria-prima, conforme determinado por sua estabilidade.

Seção V

Especificações para Produtos Intermediários e a Granel

Art. 216. As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários forem utilizados na avaliação do produto final.

Parágrafo único. Essas especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos terminados.

Seção VI

Especificações para Produtos Terminados

Art. 217. As especificações para produtos terminados devem incluir:

I - nome genérico do produto e marca ou denominação comercial, quando for o caso;

II - nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s) com suas respectivas DCB;

III - fórmula ou referência à mesma;

IV - forma farmacêutica e detalhes de embalagem;

V - referências utilizadas na amostragem e nos ensaios de controle;

VI - requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação;

VII - condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o caso; e

VIII - prazo de validade.

Seção VII

Fórmula Mestra/Padrão

Art. 218. Deve existir uma fórmula mestra/padrão autorizada para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.

Art. 219. A fórmula mestra/padrão deve incluir:

I - o nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;

II - descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;

III - lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com suas respectivas DCB); com a quantidade utilizada de cada uma, usando o nome genérico e referência que são exclusivos para cada material. Deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer no decorrer do processo;

IV - declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;

V - indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;

VI - os métodos (ou referência a eles) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização;

VII - instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção (verificação dos materiais, pré-tratamentos, a seqüência da adição de materiais, tempos de mistura, temperaturas etc.);

VIII - instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;

IX - exigências relativas ao acondicionamento dos produtos, inclusive sobre o recipiente, a rotulagem e quaisquer condições especiais de armazenamento; e

X - quaisquer precauções especiais a serem observadas.

Seção VIII

Instruções de Embalagem

Art. 220. Deve haver instruções autorizadas quanto ao processo de embalagem, relativas a cada produto e ao tamanho e tipo de embalagem.

§ 1º As instruções devem incluir os seguintes dados:

I - nome do produto;

II - descrição de sua forma farmacêutica, sua concentração e via de administração, quando for o caso;

III - tamanho da embalagem, expresso em número, peso ou volume do produto contido no recipiente final;

IV - listagem completa de todo material de embalagem necessário para um tamanho de lote padrão, incluindo as quantidades, os tamanhos e os tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material;

V - amostra ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde o número do lote do produto e sua data de vencimento devem ser impressos ou gravados;

VI - precauções especiais, tais como a verificação dos equipamentos e da área onde se realizará a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem;

VII - descrição das operações de embalagem e dos equipamentos a serem utilizados; e

VIII - detalhes dos controles em processo, juntamente com as instruções para a amostragem e os critérios de aceitação.

Seção IX

Registros de Produção de Lotes

Art. 221. Devem ser mantidos registros da produção de cada lote.

Parágrafo único. Os registros devem se basear na fórmula mestra/padrão aprovada e em uso, evitando erros de transcrição.

Art. 222. Antes de iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, assim como se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis.

§ 1º Deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso.

§ 2º Tais verificações devem ser registradas.

Art. 223. Durante o processo de produção, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação.

§ 1º Os registros da execução de tais etapas devem ser devidamente datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrônica e ratificados pelo supervisor da área.

§ 2º Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

I - nome do produto;

II - número do lote que estiver sendo fabricado;

III - datas e horários de início e término das principais etapas intermediárias de produção;

IV - nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;

V - identificação do(s) operador(es) das diferentes etapas de produção e, quando apropriado, da (s) pessoa (s) que verifica (m) cada uma dessas operações;

VI - número dos lotes e/ou o número de controle analítico e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado que tenha sido adicionado;

VII - qualquer operação ou evento relevante observado na produção e os principais equipamentos utilizados;

VIII - controles em processo realizados, a identificação da (s) pessoa (s) que os tenha (m) executado e os resultados obtidos;

IX - quantidades obtidas de produto nas diferentes etapas da produção (rendimento), juntamente com os comentários ou explicações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado; e

X - observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração da fórmula de fabricação ou instruções de produção.

Seção X

Registros de Embalagem de Lotes

Art. 224. Devem ser mantidos registros da embalagem de cada lote ou parte de lote, de acordo com as instruções de embalagem.

Parágrafo único. Os registros devem ser preparados de forma a evitar erros de transcrição.

Art. 225. Antes do início de qualquer operação de embalagem, deve ser verificado se os equipamentos e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não exigidos para as operações de embalagem planejadas, e que o equipamento está limpo e adequado para uso.

Parágrafo único. Tais verificações devem ser registradas.

Art. 226. Durante o processo de embalagem, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação.

§ 1º Os registros da execução de cada etapa devem ser datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrônica e ratificados pelo supervisor da área.

§ 2º Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

I - o nome do produto, o número do lote e a quantidade de produto a granel a ser embalado, bem como o número do lote e a quantidade planejada de produto terminado que será obtida, a quantidade realmente obtida e a reconciliação;

II - a(s) data(s) e o(s) horário(s) das operações de embalagem;

III - o nome da pessoa responsável pela realização da operação de embalagem;

IV - a identificação dos operadores nas etapas principais;

V - verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;

VI - detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências aos equipamentos, às linhas de embalagem utilizadas e, quando necessário, as instruções e registros relativos ao armazenamento de produtos não embalados;

VII - amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo amostras contendo a aprovação para a impressão e verificação regular (quando apropriado), contendo o número de lote, a data de fabricação, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;

VIII - observações sobre quaisquer problemas especiais, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das instruções de embalagem, com autorização por escrito da pessoa designada;

IX - as quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação, e produtos a granel entregues para serem embalados; e

X - as quantidades de todos os materiais utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.

Seção XI

Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) e Registros

Art. 227. Os Procedimentos Operacionais Padrão e os registros associados a possíveis ações adotadas, quando apropriado, relacionadas aos resultados obtidos devem estar disponíveis quanto a:

I - montagem e qualificação de equipamentos;

II - aparato analítico e calibração;

III - manutenção, limpeza e sanitização;

IV - pessoal, incluindo qualificação, treinamento, uniformes e higiene;

V - monitoramento ambiental;

VI - controle de pragas;

VII - reclamações;

VIII - recolhimentos; e

IX - devoluções.

Art. 228. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão e registros para o recebimento de matéria-prima e de materiais de embalagem primário e material impresso.

Art. 229. Os registros dos recebimentos devem incluir, no mínimo:

I - nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;

II - denominação interna e/ou código do material;

III - a data do recebimento;

IV - o nome do fornecedor e do nome do fabricante;

V - o lote ou número de referência do fabricante;

VI - a quantidade total e o número de recipientes recebidos;

VII - o número atribuído ao lote após o recebimento; e

VIII - qualquer comentário relevante (por exemplo, o estado dos recipientes).

Art. 230. Deve haver Procedimento Operacional Padrão para a identificação interna dos produtos armazenados em quarentena e liberados (matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais).

Art. 231. Os Procedimentos Operacionais Padrão devem estar disponíveis para cada instrumento e equipamento (por exemplo, utilização, calibração, limpeza, manutenção) e colocados próximos aos equipamentos.

Art. 232. Deve haver Procedimento Operacional Padrão para amostragem e ser definida a área responsável e as pessoas designadas pela coleta de amostras.

Art. 233. As instruções de amostragem devem incluir:

I - o método e o plano de amostragem;

II - os equipamentos a serem utilizados;

III - quaisquer precauções a serem observadas para evitar contaminação do material ou qualquer comprometimento em sua qualidade; IV - a(s) quantidade(s) da(s) amostra(s) a ser (em) coletadas(s);

V - instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;

VI - tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, rotulagem, bem como se o procedimento de amostragem deve ser realizado em condições assépticas ou não; e

VII - quaisquer precauções a serem observadas, principalmente quanto à amostragem de material estéril ou nocivo.

Art. 234. Deve haver um Procedimento Operacional Padrão descrevendo os detalhes do sistema de numeração dos lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou terminado seja identificado com um número de lote específico.

Art. 235. O Procedimento Operacional Padrão que trata da numeração de lotes deve assegurar a rastreabilidade durante todas as etapas de produção, incluindo embalagem.

Art. 236. O Procedimento Operacional Padrão para numeração de lotes deve assegurar que os números de lotes não serão usados de forma repetida, o que também se aplica ao reprocessamento.

Parágrafo único. A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada.

Art. 237. Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controle realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabricação, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados.

Parágrafo único. Os ensaios realizados devem ser registrados.

Art. 238. Os registros de análises devem incluir ao menos os seguintes dados:

I - o nome do material ou produto e, quando aplicável, a forma farmacêutica;

II - o número do lote e, quando apropriado, o fabricante e/ ou fornecedor;

III - referências às especificações relevantes e procedimentos de testes;

IV - os resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a quaisquer especificações (limites);

V - data(s) e número(s) de referência do(s) ensaio(s);

VI - identificação das pessoas que tenham realizado os ensaios;

VII - identificação das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos; e

VIII - declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada por pessoa designada.

Art. 239. Devem estar disponíveis procedimentos escritos quanto à aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, quanto à liberação para venda do produto terminado por pessoa designada.

Art. 240. Devem ser mantidos registros da distribuição de cada lote de um produto de forma a, por exemplo, facilitar o recolhimento do lote, se necessário.

Art. 241. Devem ser mantidos registros para equipamentos principais e críticos, tais como qualificação, calibração, manutenção, limpeza ou reparos, incluindo data e identificação das pessoas que realizaram essas operações.

Art. 242. Os registros do uso dos equipamentos e das áreas onde os produtos estiverem sendo processados devem ser feitos em ordem cronológica.

Art. 243. Deve haver procedimentos escritos atribuindo responsabilidade pela limpeza e pela sanitização, e descrevendo em detalhes freqüência, métodos, equipamentos e materiais de limpeza a serem utilizados, bem como instalações e equipamentos a serem limpos.

Art. 244. Devem estar disponíveis procedimentos para sistemas computadorizados definindo regras de segurança (usuários/senhas), manutenção de sistemas e infra-estrutura informática, gerenciamento de desvios em tecnologia da informação, recuperação de dados e backup.

CAPÍTULO XVI

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

Art. 245. As operações de produção devem seguir Procedimentos Operacionais Padrão escritos, claramente definidos, aprovados e em conformidade com o registro aprovado, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

Seção I

Geral

Art. 246. Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como recebimento e limpeza, quarentena, amostragem, armazenagem, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritas e, quando necessário, registrado.

Art. 247. Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado.

Parágrafo único. Caso ocorram, os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada pela Garantia da Qualidade, com a participação do Controle de Qualidade, quando aplicável.

Art. 248. Devem ser realizadas verificações sobre rendimentos e reconciliação de quantidades para assegurar que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.

Art. 249. As operações com produtos distintos não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala ou área, a menos que não haja risco de mistura ou contaminação cruzada.

Art. 250. Durante o processamento, todos os materiais, recipientes com granel, equipamentos e as salas e linhas de embalagem utilizadas devem ser identificadas com a indicação do produto ou material processado, sua concentração (quando aplicável) e o número do lote.

§ 1º A indicação deve mencionar a etapa de produção.

§ 2º Quando aplicável, deve ser registrado também o nome do produto processado anteriormente.

Art. 251. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

Art. 252. Os produtos não farmacêuticos e os não sujeitos à vigilância sanitária não devem ser produzidos em áreas ou com equipamentos destinados à produção de medicamentos.

Art. 253. Os controles em processo não devem representar qualquer risco à qualidade do produto, nem riscos de contaminação cruzada ou mistura.

Seção II

Prevenção de Contaminação Cruzada e Contaminação Microbiana durante a Produção

Art. 254. Quando são usados materiais e produtos em pó na produção, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a geração e disseminação de pós.

Parágrafo único. Devem ser tomadas providências para o controle apropriado do ar (por exemplo, insuflamento e exaustão de ar dentro das especificações previamente estabelecidas).

Art. 255. A contaminação de uma matéria-prima ou de determinado produto por outro material ou produto deve ser evitada.

§ 1º O risco de contaminação cruzada acidental decorre da liberação descontrolada de pós, gases, vapores, aerossóis, ou organismos provenientes dos materiais e produtos em processo, de resíduos nos equipamentos, da introdução de insetos, da roupa dos operadores, de sua pele etc.

§ 2º A significância do risco varia com o tipo de contaminante e com o produto que foi contaminado.

§ 3º Dentre os contaminantes mais perigosos estão os materiais altamente sensibilizantes (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos), os preparados biológicos com organismos vivos, certos hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente ativos.

§ 4º Atenção especial também deve ser dada a produtos cuja contaminação pode ocasionar maiores danos aos usuários, como aqueles administrados por via parenteral ou aplicados em ferimentos abertos, produtos administrados em grandes doses e/ou por longos períodos de tempo.

Art. 256. A ocorrência de contaminação cruzada deve ser evitada por meio de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como:

I - produção em áreas exclusivas e fechadas (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos, os demais derivados beta-lactâmicos, os preparados biológicos com organismos vivos, determinados hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente

ativos);

II - produção em campanha (separação por tempo) seguida por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado. Para os produtos elencados na alínea(a), o princípio do trabalho em campanha somente é aplicável em casos excepcionais como sinistros

ou situações de emergência;

III - utilização de antecâmaras, diferenciais de pressão e insuflamento de ar e sistemas de exaustão;

IV - redução do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou tratado de forma insuficiente;

V - uso de vestimentas de proteção onde os produtos ou materiais são manipulados;

VI - utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;

VII - utilização de "sistema fechado" de produção;

VIII - ensaios de resíduos; e

IX - utilização de rótulos em equipamentos que indiquem o estado de limpeza.

Art. 257. Deve ser verificada periodicamente a eficácia das medidas adotadas para prevenir a contaminação cruzada.

Parágrafo único. Essa verificação deve ser feita em conformidade com Procedimentos Operacionais Padrão.

Art. 258. As áreas de produção onde estiverem sendo processados produtos susceptíveis à contaminação por microrganismos devem ser monitoradas periodicamente, por exemplo, monitoramento microbiológico e de material particulado, quando apropriado.

Seção III

Operações de Produção

Art. 259. Antes do início de qualquer operação de produção devem ser adotadas as providências necessárias para que as áreas detrabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.

Art. 260. Todos os controles em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.

Art. 261. Devem ser instituídos meios para indicar falhas nos equipamentos ou utilidades.

Parágrafo único. Os equipamentos com defeito devem ser retirados de uso até que sejam consertados.

Art. 262. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados.

Parágrafo único. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco de forma a evitar contaminação.

Art. 263. Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento e/ou recipiente pode permanecer sujo antes de ser realizadoo procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso.

Parágrafo único. Os limites de tempo devem ser baseados em dados de validação.

Art. 264. Os recipientes utilizados no envase devem ser limpos antes da operação.

Parágrafo único. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes, tais como, fragmentos de vidro e partículas de metal.

Art. 265. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registrado.

Art. 266. Deve ser assegurado que a tubulação ou outros equipamentos utilizados para o transporte de produtos de uma área para outra estejam conectados de forma correta.

Art. 267. As tubulações utilizadas no transporte de água purificada ou água para injetáveis e, quando apropriado, outros tipos de tubulação, devem ser sanitizadas e mantidas de acordo com procedimentos escritos que determinem os limites de contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas em caso de contaminação.

Art. 268. Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medições, pesagens, registros e controles devem ser submetidos à manutenção e à calibração a intervalos pré-estabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidos.

§ 1º Para assegurar um funcionamento satisfatório, os instrumentos devem ser verificados diariamente ou antes de serem utilizados para ensaios analíticos.

§ 2º As datas de calibração, manutenção e futuras calibrações devem estar claramente estabelecidas e registradas, preferencialmente em uma etiqueta anexada ao instrumento ou equipamento.

Art. 269. As operações de reparo e manutenção não devem apresentar qualquer risco à qualidade dos produtos.

Seção IV

Operações de Embalagem

Art. 270. Na programação das operações de embalagem devem existir procedimentos que minimizem a ocorrência de risco de contaminação cruzada, de misturas ou de substituições.

Parágrafo único. Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns aos outros, a menos que haja separação física ou um sistema alternativo que forneça garantia equivalente.

Art. 271. Antes de iniciar as operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos utilizados anteriormente e que não sejam necessários para a operação corrente.

§ 1º A liberação da linha deve ser realizada de acordo com procedimentos e lista de verificação.

§ 2º A verificação deve ser registrada.

Art. 272. O nome e o número de lote do produto em processo devem ser exibidos em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem.

Art. 273. As etapas de envase e de fechamento devem ser imediatamente seguidas pela etapa de rotulagem.

Parágrafo único. Se o disposto no caput não for possível, devem ser aplicados procedimentos apropriados para assegurar que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.

Art. 274. Deve ser verificado e registrado o correto desempenho das operações de impressão realizadas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem.

Parágrafo único. Deve ser dada maior atenção às impressões manuais, as quais devem ser conferidas em intervalos regulares.

Art. 275. A fim de se evitar mistura/troca deve ser tomado cuidado especial quando forem utilizados rótulos avulsos ou quando forem feitas grandes quantidades de impressão fora da linha de embalagem, bem como quando forem adotadas operações de embalagem manual.

§ 1º Deve-se dar preferência a rótulos de alimentação por rolos a rótulos avulsos, para evitar misturas.

§ 2º A verificação em linha de todos os rótulos por meios eletrônicos pode ser útil para evitar misturas, mas devem ser feitas verificações para garantir que quaisquer leitores eletrônicos de códigos, contadores de rótulos ou aparelhos similares estejam funcionando corretamente.

§ 3º Quando os rótulos são anexados manualmente, devem ser realizados controles em processo com maior freqüência.

Art. 276. As informações impressas e gravadas em relevo nos materiais de embalagem devem ser nítidas e resistentes ao desgaste e adulteração.

Art. 277. A inspeção em linha do produto durante a embalagem deve incluir regularmente, pelo menos, as seguintes verificações:

I - aspecto geral das embalagens;

II - se as embalagens estão completas;

III - se estão sendo utilizados os produtos e os materiais de embalagem corretos;

IV - se as impressões realizadas estão corretas; e

V - o funcionamento correto dos monitores da linha de embalagem.

Parágrafo único. As amostras retiradas na linha de embalagem para inspeção em linha não devem retornar ao processo de embalagem sem a devida avaliação.

Art. 278. Os produtos envolvidos em ocorrências anormais durante o procedimento de embalagem somente devem ser reintroduzidos após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros detalhados dessas operações.

Art. 279. Qualquer discrepância, significativa ou incomum, observada durante a reconciliação da quantidade do produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e do número de unidades embaladas, deve ser investigada e justificada satisfatoriamente antes que o lote seja liberado.

Art. 280. Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificados com o número de lote não utilizados devem ser destruídos, devendo o processo de destruição ser registrado.

Parágrafo único. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao estoque, devem ser seguidos procedimentos escritos.

CAPÍTULO XVII

BOAS PRÁTICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 281. O Controle de Qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que a sua qualidade tenha sido julgada satisfatória.

Parágrafo único. O Controle de Qualidade não deve resumirse às operações laboratoriais, deve participar e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do produto.

Art. 282. A independência do controle de qualidade em relação à produção é fundamental.

Art. 283. Cada fabricante (detentor de uma autorização de fabricação) deve possuir um departamento de Controle de Qualidade.

§ 1º O Departamento de Controle de Qualidade deve estar sob a responsabilidade de uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, que tenha um ou vários laboratórios de controle à sua disposição.

§ 2º Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as atividades de controle de qualidade sejam realizadas com eficácia e confiabilidade.

§ 3º As exigências básicas para o controle de qualidade são as seguintes:

I - instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem, inspeção e análise de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados. Quando necessário, devem existir procedimentos aprovados para o monitoramento ambiental;

II - amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser coletadas por meio de procedimentos aprovados e por pessoal qualificado pelo Controle de Qualidade;

III - devem ser realizadas qualificações e validações necessárias relacionadas ao controle de qualidade;

IV - devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;

V - os produtos terminados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa de acordo com o descrito no registro; os componentes devem ter a pureza exigida, devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;

VI - devem ser registrados os resultados das análises realizadas nos materiais e produtos intermediários, a granel e terminados;

VII - nenhum lote de produto deve ser aprovado antes da avaliação da conformidade com as especificações constantes no registro por pessoa(s) designada(s); e

VIII - devem ser retidas amostras suficientes de matériasprimas e produtos para permitir uma análise futura; o produto retido deve ser mantido em sua embalagem final, a menos que a embalagem seja excepcionalmente grande.

Art. 284. O controle de qualidade tem como outras atribuições estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correta dos reagentes, padrões e outros materiais de sua utilização, garantir que a estabilidade dos ingredientes ativos e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e participar do monitoramento ambiental.

Parágrafo único. Todas essas operações devem ser realizadas em conformidade com procedimentos escritos e, quando necessário, registradas.

Art. 285. O pessoal do controle de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação.

Seção I

Controle de Matérias-Primas e Produtos Intermediários, a Granel e Terminados

Art. 286. Todos os ensaios devem seguir procedimentos escritos e aprovados.

Parágrafo único. Os resultados devem ser verificados pelo responsável antes que os materiais ou produtos sejam liberados ou reprovados.

Art. 287. As amostras devem ser representativas do lote do material do qual foram retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados.

Art. 288. A amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado.

Parágrafo único. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após a amostragem.

Art. 289. Durante a amostragem deve ser tomado o cuidado de evitar contaminações ou misturas do material que está sendo amostrado.

§ 1º Todos os equipamentos utilizados na amostragem e que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos.

§ 2º Alguns materiais particularmente perigosos ou potentes requerem precauções especiais.

Art. 290. Os equipamentos utilizados na amostragem devem estar limpos e, se necessário, esterilizados e guardados separadamentedos demais equipamentos laboratoriais.

Art. 291. Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:

I - o nome do material amostrado;

II - o número do lote;

III - o número do recipiente do qual a amostra foi retirada;

IV - o número da amostra;

V - a assinatura da pessoa responsável pela coleta; e

VI - a data da amostragem.

Art. 292. Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado.

Parágrafo único. As investigações devem ser concluídas, as medidas corretivas e preventivas adotadas e os registros mantidos.

Seção II

Ensaios Necessários Matérias-Primas e Materiais de Embalagem

Art. 293. Antes que as matérias-primas e os materiais de embalagem sejam liberados para uso, o responsável pelo Controle de Qualidade deve garantir que esses foram testados quanto à conformidade com as especificações.

Art. 294. Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de todos os recipientes de matéria-prima.

Art. 295. É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matériaprima tenha sido incorretamente rotulado.

§ 1º A qualificação deve levar em consideração ao menos os seguintes aspectos:

I - a natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação;

II - o sistema de garantia da qualidade do fabricante da matéria-prima;

III - as condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas; e

IV - a natureza da matéria-prima e do medicamento no qual será utilizada.

§ 2º Com tal qualificação, é possível a isenção do teste de identificação em amostras retiradas de cada recipiente de matériaprima nos seguintes casos:

I - matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora; ou

II - matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacrados no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares da qualidade no sistema de garantia da qualidade do fabricante.

§ 3º A isenção prevista no parágrafo anterior não se aplica para os seguintes casos:

I - matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores e distribuidores, quando o fabricante é desconhecido ou não auditado pelo fabricante do medicamento;

II - matérias-primas fracionadas; e

III - matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.

Art. 296. Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado antes do uso.

Art. 297. Em substituição à realização de testes de controle de qualidade, o fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida por meio de avaliação periódica dos resultados apresentados e de auditorias às suas instalações, o que não exclui a necessidade da realização do teste de identificação.

§ 1º Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais e ter sua autenticidade assegurada.

§ 2º Os certificados devem conter as seguintes informações:

I - identificação do fornecedor, assinatura do funcionário responsável;

II - nome e número de lote do material testado;

III - descrição das especificações e dos métodos utilizados; e

IV - descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.

Seção III

Controle em Processo

Art. 298. Devem ser mantidos registros de controle em processo, os quais devem fazer parte da documentação do lote.

Seção IV

Produtos Terminados

Art. 299. Para a liberação dos lotes deve ser assegurada a conformidade com as especificações estabelecidas mediante ensaios laboratoriais.

Art. 300. Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas devem ser reprovados.

Seção V

Amostras de Referência

Art. 301. As amostras retidas de cada lote de produto terminado devem ser mantidas por, pelo menos, 12 (doze) meses após o vencimento, exceto para Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV), que devem ser conservadas por, no mínimo, 30 (trinta) dias após o vencimento.

§ 1º Os produtos terminados devem ser mantidos em suas embalagens finais e armazenados sob as condições recomendadas.

§ 2º Se o produto for embalado em embalagens grandes, excepcionalmente as amostras podem ser guardadas em recipientesmenores com as mesmas características e armazenadas sob as condições recomendadas.

§ 3º As amostras de substâncias ativas devem ser retidas por, pelo menos, um ano após o vencimento dos prazos de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem.

§ 4º Amostras de outras matérias-primas (excipientes), exceto solventes, gases e água, devem ser retidas pelo período mínimo de dois anos após seu respectivo prazo de validade, se assim permitirem os respectivos estudos de estabilidade efetuados pelo fabricante da matéria-prima.

§ 5º As quantidades de amostras de materiais e produtos retidos devem ser suficientes para possibilitar que sejam realizadas,pelo menos, duas análises completas.

Seção VI

Estudos de Estabilidade

Art. 302. O Controle de qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel.

Art. 303. Devem ser estabelecidas datas e especificações de validade com base nos testes de estabilidade relativos a condições de armazenamento.

Art. 304. Deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo os seguintes elementos:

I - descrição completa do produto envolvido no estudo;

II - todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, pureza, características físicas, testes microbiológicos (quando aplicável), bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto;

III - previsão quanto à inclusão de um número suficiente de lotes;

IV - cronograma de ensaio para cada produto;

V - instruções sobre condições especiais de armazenamento;

VI - instruções quanto à retenção adequada de amostras; e

VII - um resumo de todos os dados obtidos, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.

Art. 305. A estabilidade de um produto deve ser determinada antes da comercialização e deve ser repetida após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem e outras que possam influir na estabilidade do produto.

TÍTULO III

PRODUTOS ESTÉREIS

Art. 306. As diretrizes aqui apresentadas não substituem nenhuma seção anterior, mas reforçam pontos específicos sobre a fabricação de preparados estéreis, a fim de minimizar os riscos de contaminação por substâncias pirogênicas, partículas viáveis ou não viáveis.

CAPÍTULO I

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 307. A produção de preparações estéreis deve ser realizada em áreas limpas, cuja entrada de pessoal e de materiais deve ser feita através de antecâmaras.

Parágrafo único. As áreas devem ser mantidas dentro de padrões de limpeza apropriados e, devem conter sistemas de ventilação que utilizem filtros de eficiência comprovada.

Art. 308. As diversas operações envolvidas no preparo dos materiais (por ex.: recipientes e tampas), no preparo do produto, no envase e na esterilização devem ser realizadas em áreas separadas dentro da área limpa.

Art. 309. As operações de fabricação são divididas em duas categorias: a primeira, onde os produtos são esterilizados terminalmentee a segunda, onde parte ou todas as etapas do processo são conduzidas assepticamente.

CAPÍTULO II

CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 310. As amostras coletadas para o ensaio de esterilidade devem ser representativas da totalidade do lote e/ou sub-lote, devendo ser dada atenção especial às partes do lote que representem maior risco de contaminação, como por exemplo:

I - produtos que tenham passado por processo de envase asséptico - as amostras devem incluir os recipientes do início e do fim do lote, e ainda após qualquer interrupção significativa do trabalho; e

II - produtos que tenham sido esterilizados por calor em sua embalagem final - as amostras devem incluir recipientes das zonas potencialmente mais frias de cada carga.

Art. 311. O teste de esterilidade realizado no produto final deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controle utilizadas para assegurar a esterilidade do produto.

Art. 312. A esterilidade dos produtos terminados é assegurada por validação do ciclo de esterilização, no caso de produtos esterilizados terminalmente e por meio de simulação com meios de cultura para produtos fabricados assepticamente.

§ 1º A documentação do lote e os registros de monitoramento ambiental devem ser examinados em conjunto com os resultados dos testes de esterilidade.

§ 2º O procedimento do teste de esterilidade deve ser validado para cada produto.

§ 3º Os métodos farmacopéicos devem ser utilizados para a validação e desempenho do teste de esterilidade.

Art. 313. Para produtos injetáveis, a água para injetáveis, os produtos intermediários e os produtos terminados devem ser monitorados para endotoxinas, utilizando um método farmacopéico que tenha sido validado para cada produto.

§ 1º Para soluções parenterais de grande volume, tal monitoramento de água ou intermediários também deve ser feito, além dos testes requeridos pela monografia aprovada do produto terminado.

§ 2º Quando uma amostra é reprovada em um teste, a causa da reprovação deve ser investigada e ações corretivas adotadas, quando necessário.

Art. 314. Os lotes que não foram aprovados no teste inicial de esterilidade não podem ser aprovados com base em um segundo teste, salvo se for realizada uma investigação e o resultado demonstrar claramente que o teste inicial não era válido.

Parágrafo único. A investigação deve contemplar, entre outros aspectos, o tipo de microrganismo encontrado, os registros sobre as condições ambientais e sobre o processamento dos lotes, bem como os registros e procedimentos laboratoriais utilizados no teste inicial.

CAPÍTULO III

SANITIZAÇÃO

Art. 315. A sanitização das áreas limpas é um aspecto particularmente importante na fabricação de produtos estéreis.

§ 1º Essas áreas devem ser limpas e sanitizadas freqüentemente, de acordo com um programa específico aprovado pela Garantia da Qualidade.

§ 2º As áreas devem ser monitoradas regularmente para a detecção do surgimento de microorganismos resistentes.

§ 3º Tendo em vista a limitada eficácia da radiação ultravioleta, esta não deve ser utilizada como substituta nas operações de desinfecção química.

Art. 316. Os desinfetantes e os detergentes devem ser monitorados para detectar possível contaminação microbiana; sua eficácia deve ser comprovada; as diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos e não devem ser guardadas por longos períodos de tempo, a menos que sejam esterilizadas.

§ 1º Os recipientes parcialmente esvaziados não devem ser completados.

§ 2º Os desinfetantes e detergentes utilizados nas áreas grau A e B devem ser esterilizados antes do uso ou ter sua esterilidade comprovada.

Art. 317. Deve ser realizado um controle microbiológico das diferentes classes das áreas limpas durante a operação.

§ 1º Quando forem realizadas operações assépticas, o monitoramento deve ser freqüente e os métodos, tais como placas de sedimentação, amostragem volumétrica de ar e de superfícies (ex. swab e placas de contato) devem ser utilizados.

§ 2º As áreas não devem ser contaminadas pelos métodos de amostragem utilizados.

§ 3º Os resultados de monitoramento devem ser revisados para fins de liberação do produto terminado.

§ 4º Superfícies e pessoal devem ser monitorados após a realização de operações críticas.

Art. 318. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para a detecção de contaminação microbiológica, e para o monitoramento de tendência da qualidade do ar nas instalações.

Parágrafo único. Os limites expressos em unidades formadoras de colônia (UFC) para o monitoramento microbiológico das áreas limpas em operação encontram-se descritos na Tabela 1 disposta no ANEXO.

CAPÍTULO IV

FABRICAÇÃO DE PREPARAÇÕES ESTÉREIS

Art. 319. As áreas limpas para a fabricação de produtos estéreis são classificadas de acordo com as suas condições ambientais.

§ 1º Cada etapa de fabricação requer uma condição ambiental apropriada "em operação", para minimizar o risco de contaminação microbiológica e por partículas do produto ou dos materiais utilizados.

§ 2º Para alcançar as condições "em operação", as áreas devem ser desenhadas para atingir certos níveis especificados de pureza do ar na condição "em repouso". A condição "em repouso" é definida como aquela onde a instalação está finalizada, os equipamentos de produção instalados e em funcionamento, mas não existem pessoas presentes. A condição "em operação" é definida como aquela em que a área está em funcionamento para uma operação definida e com um número especificado de pessoas presentes.

§ 3º As áreas limpas utilizadas na fabricação de produtos estéreis são classificadas em quatro diferentes graus, sendo eles:

I - grau A: zona de alto risco operacional, por exemplo, envase e conexões assépticas. Normalmente estas operações devem ser realizadas sob fluxo unidirecional. Os sistemas de fluxo unidirecional devem fornecer uma velocidade de ar homogênea de aproximadamente 0.45m/s ± 20% na posição de trabalho;

II - grau B: em áreas circundantes às de grau A para preparações e envase assépticos; e

III - grau C e D: áreas limpas onde são realizadas etapas menos críticas na fabricação de produtos estéreis.

§ 4º A classificação do ar para os quatro graus é dada na Tabela 2 disposta no ANEXO.

§ 5º Para alcançar os graus B, C e D, o número de trocas de ar deve ser apropriado ao tamanho da sala, aos equipamentos nela existentes e ao número de pessoas que nela trabalhem.

§ 6º O número de trocas totais do ar da área deve ser no mínimo de 20 trocas/hora em uma sala com padrão de fluxo de ar adequado e com filtros de alta eficiência de retenção de partículas apropriados (filtros HEPA - high efficiency particule air).

§ 7º Os diferentes sistemas de classificação de partículas para áreas limpas estão apresentados na Tabela 3 disposta no ANEXO.

Art. 320. A condição "em repouso" descrita na Tabela 2 deve ser alcançada após a conclusão das operações, na ausência de pessoal e após um curto período de recuperação.

§ 1º A condição "em operação" para o grau A deve ser mantida nos arredores imediatos do produto sempre que ele estiver exposto ao ambiente.

§ 2º Pode haver dificuldade na demonstração de conformidade à classificação de ar no ponto de envase, durante esta operação, devido à formação de partículas/gotículas provenientes do próprio produto.

Art. 321. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para o monitoramento microbiológico e de partículas.

Parágrafo único. Caso os limites sejam excedidos, ações corretivas devem ser tomadas, de acordo com o descrito nos procedimentos operacionais.

Art. 322. Os graus de cada área de produção são especificados nos itens a seguir e devem ser selecionados pelo fabricante com base na natureza do processo e nas validações correspondentes.

Seção I

Produtos Esterilizados Terminalmente

Art. 323. Os materiais e a maioria dos produtos devem ser preparados em um ambiente no mínimo grau D para serem alcançadas baixas contagens microbianas e de partículas, adequadas para filtração e esterilização.

Parágrafo único. Quando o produto está sujeito a um alto risco de contaminação microbiana (ex. por ser altamente suscetível a crescimento microbiano, necessita ser mantido por um longo período de tempo antes da esterilização, ou não é processado em recipientes fechados), a preparação deve ser feita em ambiente grau C.

Art. 324. O envase dos produtos esterilizados terminalmente deve ser feito em um ambiente, no mínimo, grau C.

Parágrafo único. Quando o produto está sujeito a um risco de contaminação pelo ambiente (ex. processo de envase lento, recipientes com uma grande abertura ou exposição destes por mais de alguns segundos antes do fechamento), o envase deve ser realizado em ambiente grau A, circundado por uma área, no mínimo, grau C.

Art. 325. O preparo de outros produtos estéreis, isto é, pomadas, cremes, suspensões e emulsões, assim como os enchimentos dos respectivos recipientes devem ser conduzidos, em geral, em ambiente de grau C, antes da esterilização final.

Seção II

Preparação Asséptica

Art. 326. Os materiais devem ser manuseados em um ambiente no mínimo grau D após a lavagem.

Art. 327 O manuseio de matérias-primas estéreis e materiais, a não ser que sujeitos a esterilização ou filtração esterilizante, deve ser realizado em um ambiente grau A circundado por um ambiente grau B.

Art. 328. A preparação de soluções que são esterilizadas por filtração durante o processo deve ser realizada em uma área no mínimo grau C.

Parágrafo único. Se as soluções não forem esterilizadas por filtração, a preparação dos materiais e produtos deve ser feita em um ambiente grau A circundado por um ambiente grau B.

Art. 329. O manuseio e envase de produtos preparados assepticamente, assim como o manuseio de equipamentos previamente esterilizados deve ser feito em um ambiente grau A, circundado por um ambiente grau B.

Art. 330. A transferência de recipientes parcialmente fechados, tais como os utilizados em liofilização, deve ser realizada em ambiente grau A circundado por ambiente grau B antes de completamente fechados, ou a transferência deve ocorrer em bandejas fechadas, em um ambiente grau B.

Art. 331. A preparação e envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis deve ser feita em ambiente grau A, circundado por ambiente grau B, quando o produto é exposto e não é posteriormente filtrado.

Seção III

Produção

Art. 332. Devem ser tomadas precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todas as etapas de produção, incluindo as etapas anteriores à esterilização.

Art. 333. Preparações contendo microorganismos vivos não podem ser produzidas ou envasadas nas áreas utilizadas para a produção de outros medicamentos.

Parágrafo único. Vacinas feitas com microrganismos inativados ou com extratos bacterianos podem ser envasadas, após sua inativação, nas mesmas instalações de outros medicamentos, desde que os procedimentos de inativação e limpeza sejam validados.

Art. 334. A validação dos processos assépticos deve incluir a simulação desses, utilizando meios de cultura.

§ 1º A forma do meio de cultura utilizado deve geralmente ser equivalente à forma farmacêutica do produto.

§ 2º O processo de simulação deve imitar da forma mais fiel possível as operações de rotina, incluindo todas as etapas críticas subseqüentes.

§ 3º As condições de pior caso devem ser consideradas na simulação.

§ 4º A simulação deve ser repetida em intervalos regulares e sempre que houver alteração significativa nos equipamentos e processos.

§ 5º O número de recipientes utilizados em uma simulação com meio de cultura deve ser suficiente para assegurar a confiabilidade da avaliação.

§ 6º Para pequenos lotes, o número de recipientes utilizados na simulação deve ser no mínimo igual ao tamanho do lote do produto.

Art. 335. Deve ser tomado cuidado para que os processos de validação não influam negativamente nos processos de produção.

Art. 336. As fontes de provisão de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados regularmente quanto à presença de contaminantes químicos e biológicos e, quando for o caso, deve também ser feito o controle para endotoxinas, a fim de que a água atenda às especificações apropriadas para seu uso.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros dos resultados do monitoramento e das medidas adotadas em caso de desvio.

Art. 337. As atividades desenvolvidas nas áreas limpas devem ser as mínimas possíveis, especialmente quando estiverem sendo realizadas operações assépticas.

§ 1º O movimento das pessoas deve ser metódico e controlado, com a finalidade de evitar um desprendimento excessivo de partículas e de microrganismos.

§ 2º A temperatura e a umidade do ambiente não devem ser desconfortavelmente altas devido à natureza dos uniformes utilizados.

Art. 338. A presença de recipientes e materiais que gerem partículas nas áreas limpas deve ser reduzida ao mínimo e evitada completamente quando estiver sendo realizado um processo asséptico.

Art. 339. Após o processo final de limpeza ou de esterilização, o manuseio de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos deve ser efetuado de tal modo que esses não sejam contaminados novamente.

Parágrafo único. Cada etapa do processamento dos componentes, recipientes de produto a granel e equipamentos deve ser identificada adequadamente.

Art. 340. O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos, bem como, o intervalo entre a esterilização e o uso, deve ser o menor possível e estar submetido a um limite de tempo apropriado às condições de armazenamento validadas.

Art. 341. O tempo entre o início do preparo de uma determinada solução e sua esterilização deve ser o menor possível.

Parágrafo único. Deve ser estabelecido um tempo máximo permitido para cada produto, que leve em consideração sua composição e o método de armazenamento recomendado.

Art. 342. Todo gás que entre em contato direto com produto, como os destinados a auxiliar no processo de filtração ou envase de soluções, deve ser submetido à filtração esterilizante.

Parágrafo único. A integridade dos filtros críticos de gases e de ar deve ser confirmada após o uso.

Art. 343. A biocarga dos produtos deve ser monitorada antes da esterilização.

Parágrafo único. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação antes da esterilização, que esteja relacionado com aeficiência do método utilizado e com o risco de contaminação por substâncias pirogênicas.

Art. 344. Todas as soluções, especialmente as soluções parenterais de grande volume devem ser submetidas à filtração para redução de biocarga, se possível imediatamente antes do seu processo de enchimento.

Art. 345. Quando soluções aquosas forem colocadas em recipientes selados, os orifícios compensadores de pressão devem estar protegidos, por exemplo, com filtros hidrofóbicos que impeçam a passagem de microrganismos.

Art. 346. Os componentes, recipientes de produtos a granel, equipamentos e/ou quaisquer outros artigos necessários na área limpa onde estiverem sendo desenvolvidas atividades assépticas devem ser esterilizados e, sempre que possível, transferidos para as áreas limpas através de esterilizadores de dupla porta embutidos na parede.

Parágrafo único. Outros procedimentos utilizados com o fim de não introdução de contaminantes na área limpa podem ser aceitos em algumas circunstâncias (por exemplo, invólucro triplo).

Art. 347. Qualquer procedimento novo de fabricação deve ser validado para comprovação de sua eficácia.

Parágrafo único. A validação deve ser repetida a intervalos regulares ou quando forem feitas modificações significativas no processo ou nos equipamentos.

CAPÍTULO V

ESTERILIZAÇÃO

Art. 348. Quando possível, os produtos devem preferencialmente ser esterilizados por calor em seu recipiente final.

Parágrafo único. Quando a utilização do método de esterilização por calor não for possível devido à instabilidade da formulação, um método alternativo deve ser utilizado precedido de filtração e/ou processo asséptico.

Art. 349. A esterilização pode ser feita mediante a aplicação de calor seco ou úmido, por irradiação com radiação ionizante, por outros agentes esterilizantes gasosos ou por filtração esterilizante com subseqüente enchimento asséptico dos recipientes finais estéreis.

Parágrafo único. Cada método tem suas aplicações e limitações particulares. Quando for possível e praticável, a escolha do método deve ser a esterilização por calor.

Art. 350. A contaminação microbiológica das matérias-primas deve ser mínima e sua biocarga deve ser monitorada quando a necessidade para tal tenha sido indicada.

Art. 351. Todos os processos de esterilização devem ser validados, considerando as diferentes cargas.

§ 1º O processo de esterilização deve corresponder ao declarado no relatório técnico do Registro do Produto.

§ 2º Deve ser dada atenção especial quando forem utilizados métodos de esterilização que não estejam de acordo com aqueles descritos nas farmacopéias ou outros compêndios oficiais, bem como quando forem utilizados para a esterilização de produtos que não sejam soluções aquosas ou oleosas simples.

Art. 352. Antes da adoção de qualquer processo de esterilização, a sua eficácia e sua adequabilidade devem ser comprovadas por meio de testes físicos (inclusive testes de distribuição e penetração de calor) e pelo uso de indicadores biológicos, no sentido de que sejam atingidas as condições de esterilização desejadas em todos os pontos de cada tipo de carga a ser processada.

§ 1º O processo deve ser submetido à revalidação periódica, pelo menos anualmente, e sempre que tiverem sido realizadas mudanças significativas na carga a ser esterilizada ou no equipamento.

§ 2º Os resultados devem ser registrados.

Art. 353. Para uma esterilização efetiva, todo o material deve ser submetido ao tratamento requerido e o processo deve ser planejado de forma a assegurar a efetiva esterilização.

Art. 354. Os indicadores biológicos devem ser considerados apenas como um método adicional de monitoramento dos processos de esterilização. Eles devem ser estocados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante e sua qualidade verificada por controles positivos. Se forem utilizados, devem ser tomadas precauções rigorosas para evitar a contaminação microbiana a partir deles.

Art. 355. Devem ser estabelecidos meios claros para diferenciação dos produtos e materiais que tenham sido esterilizados daqueles que não o foram.

§ 1º Cada recipiente, bandeja ou outro tipo de transportador de produtos ou de materiais deve ser visivelmente identificado com o nome do material ou do produto, seu número de lote e a indicação se foi ou não esterilizado.

§ 2º Quando apropriado, podem ser utilizados indicadores tais como fitas de autoclave, para indicar se determinado lote (ou sublote) foi ou não submetido ao processo de esterilização, porém, esses indicadores não fornecem informações confiáveis que comprovem que o lote foi de fato esterilizado.

Art. 356. Devem ser mantidos os registros de cada ciclo de esterilização.

Parágrafo único. Os registros devem ser aprovados como parte do procedimento de liberação do lote.

Seção I

Esterilização Terminal

Subseção I

Esterilização por Calor

Art. 357. Cada ciclo de esterilização por calor deve ser registrado com equipamentos apropriados, com exatidão e precisão adequadas, (por exemplo: um gráfico de tempo/temperatura com escala suficientemente ampla).

§ 1º A temperatura deve ser registrada a partir de uma sonda instalada no ponto mais frio da câmara de esterilização, ponto esse determinado durante o processo de qualificação.

§ 2º A temperatura deve ser conferida, preferencialmente contra um segundo sensor de temperatura independente, localizado na mesma posição.

§ 3º Os registros do ciclo de esterilização devem fazer parte da documentação do lote.

§ 4º Podem também ser utilizados indicadores químicos e biológicos, não devendo esses substituir os controles físicos.

Art. 358. Deve ser dado tempo suficiente para que a totalidade da carga atinja a temperatura necessária, antes que sejam iniciadas as medições do tempo de esterilização.

Parágrafo único. O tempo deve ser determinado para cada tipo de carga a ser processada.

Art. 359. Após a fase de temperatura máxima do ciclo de esterilização por calor, devem ser tomadas as precauções necessárias para impedir a contaminação da carga esterilizada durante a fase de resfriamento.

Parágrafo único. Qualquer fluído ou gás utilizado na fase de resfriamento que entre em contato direto com o produto ou material não deve ser fonte de contaminação microbiológica.

Subseção II

Esterilização por Calor Úmido

Art. 360. A esterilização por calor úmido é indicada somente no caso de materiais permeáveis ao vapor e de soluções aquosas.

§ 1º A temperatura e a pressão devem ser utilizadas para monitorar o processo.

§ 2º A sonda do registrador de temperatura deve ser independente da sonda utilizada pelo controlador da autoclave e deve haver um indicador de temperatura, cuja leitura durante o processo de esterilização deve ser rotineiramente verificada por comparação com os valores obtidos no gráfico.

§ 3º No caso de autoclaves que disponham de um dreno na parte inferior da câmara de esterilização, também é necessário registrar a temperatura nessa posição durante todo o processo de esterilização.

§ 4º Quando uma fase de vácuo faz parte do ciclo de esterilização devem ser feitos controles periódicos da hermeticidade da câmara.

Art. 361. Os materiais a serem esterilizados (quando não são produtos contidos em recipientes selados) devem ser embrulhados em materiais que permitam a remoção de ar e a penetração de vapor, mas que evitem a recontaminação após a esterilização.

Parágrafo único. Todas as partes da carga da autoclave devem estar em contato com o vapor saturado ou com a água, à temperaturaexigida e durante todo o tempo estipulado.

Art. 362. Deve ser assegurado que o vapor utilizado na esterilização seja de qualidade adequada ao processo e que não contenha aditivos em quantidades que possam causar contaminação do produto ou do equipamento.

Subseção III

Esterilização por Calor Seco

Art. 363. A esterilização por calor seco pode ser adequada para líquidos não aquosos ou produtos em pó.

§ 1º O processo de esterilização por calor seco deve incluir a circulação forçada de ar dentro da câmara de esterilização e a manutenção de pressão positiva, a fim de evitar a entrada de ar não estéril.

§ 2º Se for inserido ar dentro da câmara, este deve ser filtrado através de filtro de retenção microbiológica.

§ 3º Quando o processo de esterilização por calor seco for também utilizado para remoção de pirogênios, devem ser realizados ensaios que utilizem endotoxinas, como parte da validação.

Subseção IV

Esterilização por Radiação

Art. 364. A esterilização por radiação é utilizada principalmente em materiais e produtos sensíveis ao calor. Por outro lado, muitos medicamentos e alguns materiais de embalagem são sensíveis à radiação.

§ 1º Esse método somente deve ser aplicado quando não há efeitos nocivos ao produto, comprovados experimentalmente.

§ 2º A radiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização.

Art. 365. Se a esterilização por radiação for realizada por contrato com terceiros, o fabricante tem a responsabilidade de garantir que as exigências previstas no artigo anterior sejam cumpridas e que o processo de esterilização seja validado.

Parágrafo único. As responsabilidades do operador da planta de radiação (ex. uso da dose correta) devem ser especificadas.

Art. 366. Durante o processo de esterilização as doses de radiação utilizadas devem ser medidas.

§ 1º Devem ser utilizados dosímetros que sejam independentes da dose aplicada e que indiquem a quantidade real das doses de radiação recebidas pelo produto.

§ 2º Os dosímetros devem ser incluídos na carga em número suficiente e tão próximos uns dos outros que permitam assegurar que há sempre um dosímetro na câmara de radiação.

§ 3º Quando forem utilizados dosímetros plásticos, esses também devem ser utilizados dentro do limite de tempo estabelecido por suas calibrações.

§ 4º As leituras dos valores de absorção dos dosímetros devem ser feitas logo após a exposição à radiação.

§ 5º Os indicadores biológicos somente podem ser utilizados como meio de controle adicional.

§ 6º Discos coloridos sensíveis à radiação podem ser utilizados para diferenciar as embalagens que foram submetidas à radiação daquelas que não foram; esses não podem ser considerados como indicadores de garantia da esterilidade.

§ 7º Toda a informação obtida durante o processo deve ser registrada na documentação do lote.

Art. 367. Os efeitos de variações da densidade do material a ser esterilizado devem ser considerados na validação do processo de esterilização.

Art. 368. Os procedimentos para a manipulação dos materiais devem assegurar que não há possibilidade de mistura entre os produtos irradiados e os não irradiados.

Parágrafo único. Cada embalagem deve ter um indicador sensível às radiações que identifique aquelas que foram irradiadas.

Art. 369. A dose de radiação total deve ser aplicada por um período de tempo pré- estabelecido.

Subseção V

Esterilização por Gases e Fumigantes

Art. 370. Os métodos de esterilização por gases ou fumigantes somente devem ser usados quando não houver nenhum outro método disponível.

Art. 371. Vários gases e fumigantes podem ser usados para esterilização (ex. óxido de etileno, vapores de peróxido de hidrogênio).

Parágrafo único. O óxido de etileno deve ser utilizado somente quando nenhum outro método for aplicável.

Art. 372. Durante a validação do processo, deve ser comprovado que não há efeitos nocivos para o produto e que o tempo de ventilação é suficiente para que os resíduos do gás e dos produtos reativos estejam abaixo do limite definido como aceitável para o produto. Estes limites devem ser incorporados às especificações.

Art. 373. Deve ser assegurado o contato direto entre o gás e os microorganismos.

§ 1º Precauções devem ser adotadas para evitar a presença de organismos que possam estar contidos em materiais tais como cristais ou proteínas secas.

§ 2º A natureza e a quantidade dos materiais de embalagem podem afetar significativamente o processo.

Art. 374. Antes de serem submetidos à ação do gás, os materiais devem alcançar e manter o equilíbrio com a temperatura e a umidade exigidas pelo processo.

Parágrafo único. O tempo utilizado nesse processo deve ser considerado, de modo a minimizar o tempo anterior à esterilização.

Art. 375. Cada ciclo de esterilização deve ser monitorado com indicadores biológicos adequados, em número apropriado, distribuídos por toda a carga.

Parágrafo único. Os registros devem fazer parte da documentação do lote.

Art. 376. Os indicadores biológicos devem ser conservados e utilizados conforme as instruções do fabricante e seu desempenho deve ser conferido por meio de controles positivos.

Art. 377. Para cada ciclo de esterilização devem ser mantidos registros de duração do ciclo de esterilização, da pressão, da temperatura e da umidade dentro da câmara durante o processo e da concentração do gás utilizado.

§ 1º A pressão e a temperatura devem ser registradas em gráfico durante todo o ciclo.

§ 2º Os registros devem fazer parte da documentação do lote.

Art. 378. Após a esterilização, a carga deve ser armazenada de forma controlada, sob condições de ventilação, para que o gás residual e os produtos reativos presentes decaiam a níveis aceitáveis.

Parágrafo único. Este processo deve ser validado.

Seção II

Processo Asséptico e Esterilização por Filtração

Art. 379. O processo asséptico deve manter a esterilidade de um produto que é preparado a partir de componentes, os quais foram esterilizados por um dos métodos anteriormente mencionados.

Parágrafo único. As condições de operação devem prevenir a contaminação microbiana.

Art. 380. Durante o processo asséptico deve ser dada atenção especial aos seguintes itens, de forma a manter a esterilidade dos componentes e produtos:

I - o ambiente;

II - o pessoal;

III - as superfícies críticas;

IV - os procedimentos de esterilização e de transferência de recipientes/tampas;

V - o período máximo de armazenamento do produto antes do envase; e

VI - o filtro esterilizante.

Art. 381. Determinadas soluções e líquidos, que não podem ser esterilizados em seus recipientes finais, podem ser filtrados para recipientes previamente esterilizados, através de filtros previamente esterilizados (de acordo com recomendações do fabricante), com especificação de tamanho de poro de 0,2 □m (ou menor), sendo fundamental que esse possua documentação comprovando que foi adequadamente submetido a desafio bacteriológico.

Parágrafo único. Os filtros podem remover bactérias e fungos, mas podem permitir a passagem de certos organismos diminutos(ex. micoplasmas). O filtro deve ser validado para comprovar que efetivamente esteriliza o produto nas condições reais de processo, sem causar alterações prejudiciais em sua composição.

Art. 382. Devido aos potenciais riscos adicionais do método de filtração quando comparado com outros processos de esterilização, é recomendável a utilização de filtros esterilizantes redundantes (dois filtros em série) ou um filtro esterilizante adicional imediatamente antes do envase.

Parágrafo único. Os filtros esterilizantes podem ser de camada simples ou dupla.

Art. 383. A filtração esterilizante final deve ser realizada o mais próximo possível do ponto de enchimento.

Art. 384. Não devem ser utilizados filtros que soltem fibras.

Parágrafo único. A utilização de filtros de amianto deve ser absolutamente excluída.

Art. 385. A integridade do filtro deve ser conferida por um método apropriado, tais como o ensaio de ponto de bolha, fluxo difusivo ou teste de retenção/declínio de pressão, imediatamente após o uso. Recomenda-se também a realização do teste de integridade do filtro antes do uso.

§ 1º Os parâmetros para o teste de integridade (líquido molhante, gás teste, pressão de teste, temperatura do teste, critério deaprovação etc.) para cada filtro esterilizante específico devem ser descritos em procedimento. Estes parâmetros devem estar correlacionados com o teste de desafio bacteriológico realizado previamente e essa correlação deve estar documentada.

§ 2º Caso seja utilizado o próprio produto como líquido molhante, o estudo de desenvolvimento dos parâmetros de teste de integridade deve estar documentado.

Art. 386. A integridade dos filtros críticos deve ser confirmada após o uso. São considerados filtros críticos todos aqueles destinados a filtrar fluído que entram em contato direto com o produto (por exemplo, filtros de gases, de ar, filtros de respiro de tanques). Recomenda-se também a realização do teste de integridade desses filtros antes do uso.

§ 1º A integridade dos outros filtros esterilizantes deve ser confirmada em intervalos apropriados.

§ 2º Deve-se considerar um maior rigor no monitoramento da integridade dos filtros nos processos que envolvem condições drásticas, como por exemplo, a circulação de ar em alta temperatura.

Art. 387. O tempo de filtração bem como todas as outras condições operacionais tais como temperatura, diferenciais de pressão, volume de lote, características físico-químicas do produto etc. devem ter sido considerados na validação da filtração esterilizante.

§ 1º Quaisquer diferenças significativas no processo em relação aos parâmetros considerados na validação devem ser registradas e investigadas.

§ 2º Os resultados destas verificações devem ser anotados na documentação do lote.

Art. 388. O mesmo filtro não deve ser utilizado por mais que um dia de trabalho, a menos que tal uso tenha sido validado.

Art. 389. O filtro não deve afetar o produto, removendo seus ingredientes ou acrescentando outras substâncias.

Seção III

Pessoal

Art. 390. Somente o número mínimo requerido de pessoas deve estar presente nas áreas limpas; isto é particularmente importante durante os processos assépticos. Se possível, as inspeções e os controles devem ser realizados do lado de fora dessas áreas.

Art. 391. Todo pessoal (inclusive de limpeza e de manutenção) que desenvolva atividades nessas áreas deve receber treinamento inicial e regular em disciplinas relevantes à produção de produtos estéreis, incluindo referência a questões de higiene pessoal, conceitos básicos de microbiologia e procedimentos para a correta paramentação em áreas limpas.

Parágrafo único. Caso seja necessário o ingresso nessas áreas de pessoas que não tenham recebido treinamento, devem ser tomadoscuidados específicos quanto à supervisão das mesmas.

Art. 392. Os funcionários que estiverem participando de atividades relacionadas à produção de produtos em substrato de tecido animal ou de culturas de microrganismos diferentes daqueles utilizados no processo de fabricação em curso, não devem entrar nas áreas de produção de produtos estéreis, a menos que sejam aplicados procedimentos de descontaminação previamente estabelecidos.

Art. 393. A adoção de altos padrões de higiene pessoal e de limpeza é essencial. As pessoas envolvidas na fabricação de medicamentos devem ser instruídas para comunicar a seu superior qualquer alteração de sua condição de saúde, que possa contribuir na disseminação de contaminantes.

§ 1º É recomendável a realização de exames periódicos de saúde.

§ 2º As ações a serem tomadas com relação às pessoas que possam estar introduzindo riscos microbiológicos indevidos devem ser tomadas por pessoal competente designado para tal.

Art. 394. As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para dentro das áreas limpas.

§ 1º As pessoas que entrarem nos vestiários destas áreas já devem estar com os uniformes padrão da fábrica.

§ 2º Os processos de troca de roupa e de higienização devem seguir procedimentos escritos, elaborados para minimizar a contaminação da área limpa de paramentação ou a introdução de contaminantes nas áreas limpas.

Art. 395. Os relógios de pulso e as jóias não devem ser usados nas áreas limpas, bem como produtos cosméticos que possam desprender partículas.

Art. 396. As roupas utilizadas devem ser apropriadas ao processo e à classificação da área limpa onde o pessoal estiver trabalhando, devendo ser observado:

I - grau D: o cabelo, a barba e o bigode devem estar cobertos. Devem ser usadas vestimentas protetoras e sapatos fechados próprios para a área ou protetores de calçados. Medidas apropriadas devem ser tomadas a fim de evitar qualquer contaminação proveniente das áreas externas;

II - grau C: o cabelo, a barba e o bigode devem estar cobertos. Devem ser usadas vestimentas apropriadas, amarradas no pulso e com gola alta. A roupa não pode soltar fibras ou partículas. Além disso, devem ser usados sapatos fechados próprios para a área ou protetores de calçados; e

III - graus A/B: deve ser utilizado capuz que cubra totalmente o cabelo, a barba e o bigode; sua borda inferior deve ser colocada para dentro da vestimenta. Deve ser utilizada máscara de rosto, a fim de evitar que sejam espalhadas gotas de suor. Devem ser usadas luvas esterilizadas de borracha, sem pó, além de botas desinfetadas ou esterilizadas. As barras da calça devem ser colocadas para dentro das botas, assim como as mangas colocadas para dentro das luvas. A roupa protetora não deve soltar nenhuma fibra ou partícula e deve reter as partículas liberadas pelo corpo de quem a esteja utilizando.

Art. 397. As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para as áreas de paramentação que dão acesso às áreas de graus B e C.

Art. 398. Todos os funcionários que estiverem trabalhando em salas de grau A e B devem receber roupas limpas e esterilizadas a cada sessão de trabalho.

Art. 399. As luvas devem ser regulamente desinfetadas durante as operações, assim como as máscaras e luvas trocadas a cada sessão de trabalho.

Art. 400. As roupas utilizadas nas áreas limpas devem ser lavadas ou limpas, de forma a evitar a liberação de contaminantes nas áreas onde vão ser utilizadas.

§ 1º É recomendável contar com uma lavanderia destinada exclusivamente para este tipo de roupa.

§ 2º Roupas danificadas pelo uso podem aumentar o risco de liberação de partículas.

§ 3º As operações de limpeza e esterilização das roupas devem seguir os Procedimentos Operacionais Padrão - POPs.

§ 4º O uso de vestimentas descartáveis pode ser necessário.

Seção IV

Instalações

Art. 401. Todas as instalações, sempre que possível, devem ser projetadas de modo a evitar a entrada desnecessária do pessoal de supervisão e de controle.

Parágrafo único. As áreas de grau B devem ser projetadas de forma tal que todas as operações possam ser observadas do lado de fora.

Art. 402. Nas áreas limpas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis, a fim de minimizar o acúmulo ou a liberação de partículas ou microrganismos, permitindo a aplicação repetida de agentes de limpeza e desinfetantes, quando for o caso.

Art. 403. Para reduzir o acúmulo de poeira e facilitar a limpeza, nas áreas limpas não devem existir superfícies que não possam ser limpas.

§ 1º As instalações devem ter o mínimo de saliências, prateleiras, armários e equipamentos.

§ 2º As portas devem ser projetadas de forma a evitar a existência de superfícies que não possam ser limpas; as portas corrediças não devem ser utilizadas.

Art. 404. Os forros devem ser selados de forma que seja evitada a contaminação proveniente do espaço acima deles.

Art. 405. As tubulações, dutos e outras utilidades devem ser instalados de forma que não criem espaços de difícil limpeza.

Art. 406. As pias e os ralos, sempre que possível, devem ser evitados e não devem existir nas áreas A/B onde estiverem sendo realizadas operações assépticas.

§ 1º Quando precisarem ser instalados, devem ser projetados, localizados e mantidos de modo a minimizarem os riscos de contaminação microbiana, devem conter sifões eficientes, fáceis de serem limpos e que sejam adequados para evitar refluxo de ar e líquidos.

§ 2º As canaletas no solo, caso presentes, devem ser abertas, de fácil limpeza e estar conectadas a ralos externos, de modo que a introdução de contaminantes microbianos seja evitada.

Art. 407. Os vestiários das áreas limpas devem ser projetados sob a forma de antecâmaras fechadas e utilizados de modo a permitir a separação de diferentes estágios de troca de roupa, minimizando assim, a contaminação microbiana e de partículas oriundas das roupas protetoras.

§ 1º Os vestiários devem ser insuflados de modo efetivo, com ar filtrado.

§ 2º A utilização de vestiários separados de entrada e de saída das áreas limpas pode ser necessária em algumas ocasiões.

§ 3º As instalações destinadas à higienização das mãos devem ser localizadas somente nos vestiários, nunca nos lugares onde se efetuam operações assépticas.

Art. 408. As duas portas de antecâmaras não podem estar simultaneamente abertas, devendo haver um sistema que impeça que tal fato ocorra.

Parágrafo único. Deve existir um sistema de alarme, sonoro e/ou visual que alerte para a situação indicada.

Art. 409. As áreas limpas devem ter um sistema de ventilação que insufle ar filtrado e que mantenha uma pressão positiva das áreas em relação às zonas circundantes.

§ 1º A ventilação deve ser eficiente e adequada às condições exigidas.

§ 2º As salas adjacentes de diferentes graus devem possuir uma pressão diferencial de aproximadamente 10 -15 pascais (valor de referência).

§ 3º Especial atenção deve ser dada às zonas de maior risco, onde o ar filtrado entra em contato com os produtos e os componentes limpos.

§ 4º Pode ser necessário que as diversas recomendações relativas ao suprimento de ar e aos diferenciais de pressão sejam modificadas no caso de ser necessária a contenção de materiais patogênicos, altamente tóxicos, radioativos ou materiais com vírus vivos ou bacterianos.

§ 5º Em algumas operações, pode ser necessária a utilização de instalações destinadas à descontaminação e ao tratamento do ar que estiver saindo da área limpa.

Art. 410. Deve ser demonstrado que o sistema de ar não constitui risco de contaminação.

Parágrafo único. Deve ser assegurado que o sistema de ar não permita a disseminação de partículas originadas das pessoas,equipamentos ou operações, para as zonas de produção de maior risco.

Art. 411. Um sistema de alarme deve ser instalado para indicar a ocorrência de falhas no sistema de ventilação.

§ 1º Deve ser colocado um indicador de diferencial de pressão entre as áreas onde tal diferença for importante.

§ 2º As diferenças de pressão devem ser registradas regularmente.

Art. 412. Deve ser evitado o acesso desnecessário de materiais e pessoas às áreas críticas.

Parágrafo único. Quando necessário, o acesso deve ser realizado através de barreiras físicas.

Seção V

Equipamentos

Art. 413. Não devem ser utilizadas esteiras transportadoras que interliguem áreas limpas de grau A ou B às áreas que apresentem grau de classificação de ar inferior, a menos que a própria esteira transportadora seja continuamente esterilizada (por exemplo: um túnel esterilizador).

Art. 414. Quando possível, os equipamentos utilizados na produção de produtos estéreis devem ser escolhidos de forma que possam ser esterilizados por vapor, por calor seco ou por outro método.

Art. 415. Sempre que for possível, a disposição dos equipamentos e das utilidades deve ser projetada e instalada de modo que as operações de manutenção e de reparo possam ser feitas pelo lado de fora das áreas limpas.

Parágrafo único. Os equipamentos que tiverem de ser removidos para manutenção devem ser novamente esterilizados depois de ser remontados, sempre que possível.

Art. 416. Quando a manutenção dos equipamentos for feita dentro de áreas limpas, devem ser utilizados instrumentos e ferramentas também limpos/desinfetados.

Parágrafo único. Se os padrões de limpeza exigidos e/ou de assepsia das áreas não tiverem sido mantidos durante o serviço de manutenção, as áreas devem ser limpas e desinfetadas para que a produção seja reiniciada.

Art. 417. Todos os equipamentos, incluindo os esterilizadores, os sistemas de filtração de ar e os sistemas de produção de água, devem ser submetidos a um plano de manutenção periódica, validação e monitoramento.

Parágrafo único. Deve ser documentada a aprovação do uso dos equipamentos após o serviço de manutenção.

Art. 418. As instalações de tratamento e de distribuição de água devem ser projetadas, construídas e mantidas de forma a assegurar a produção confiável de água de qualidade apropriada.

§ 1º O sistema não deve ser operado além de sua capacidade instalada.

§ 2º Deve ser considerada a previsão de um programa de monitoramento e de manutenção do sistema de água.

§ 3º A água para injetáveis deve ser produzida, estocada e distribuída de maneira a prevenir o crescimento de microorganismos.

Seção VI

Finalização das Etapas de Fabricação

Art. 419. Os recipientes devem ser selados mediante procedimentos adequados, devidamente validados.

§ 1º Amostras devem ser controladas em relação a sua integridade, segundo procedimentos estabelecidos.

§ 2º No caso de recipientes fechados a vácuo, as amostras devem ser controladas para verificar a manutenção do vácuo conforme período de tempo pré-determinado.

Art. 420. Os recipientes finais que contenham produtos parenterais devem ser inspecionados individualmente.

§ 1º Se a inspeção for visual, deve ser feita sob condições adequadas e controladas de luz e de contraste.

§ 2º Os operadores destinados a este trabalho devem ser submetidos a exames de acuidade visual periódicos, considerando as lentes corretivas, se for o caso, e ter intervalos de descanso freqüentes no período de trabalho.

§ 3º Se forem utilizados outros métodos de inspeção, o processo deve ser validado e o desempenho do equipamento deve serverificado periodicamente. Os resultados devem ser registrados.

Seção VII

Tecnologia de Isoladores

Art. 421. A utilização da tecnologia de isoladores para minimizar as intervenções humanas nas áreas de produção pode resultarem um significativo decréscimo do risco de contaminação microbiológica proveniente do ambiente em produtos preparados assepticamente.

Parágrafo único. Para atingir este objetivo, o isolador deve ser desenhado, projetado e instalado de forma que o ar em seu interior possua a qualidade requerida para o processo.

Art. 422. A entrada e a retirada de materiais do isolador são algumas das principais fontes de contaminação. Portanto, devem existir procedimentos para a realização dessas operações.

Art. 423. A classificação do ar requerida para o ambiente circundante ao isolador depende do seu desenho e da sua aplicação.

Parágrafo único. O ambiente circundante deve ser controlado e para processos assépticos deve haver uma classificação de no mínimo grau D.

Art. 424. Os isoladores somente devem ser utilizados após validação. A validação deve considerar todos os fatores críticos da tecnologia de isoladores como, por exemplo, a qualidade interna e externa do isolador, sanitização, processo de transferência de materiais e integridade do isolador.

Art. 425. O monitoramento deve ser realizado rotineiramente e deve incluir testes de vazamento do isolador e das luvas/mangas.

Seção VIII

Tecnologia de Sopro/Envase/Selagem (Blow/fill/seal technology)

Art. 426. As unidades de sopro/envase/selagem são equipamentos desenhados para, em operação contínua, formar recipientes a partir de granulados termoplásticos, envasar e selar.

§ 1º Equipamentos de sopro/envase/selagem usados para operações assépticas, os quais sejam dotados de um sistema de insuflamento de ar grau A, podem ser instalados em ambiente no mínimo grau C, desde que sejam utilizadas vestimentas para grau A/B.

§ 2º O ambiente deve cumprir com os limites de partículas viáveis e não viáveis.

§ 3º Os equipamentos de sopro/envase/selagem usados na produção de produtos esterilizados terminalmente devem ser instalados em ambiente no mínimo grau D.

Art. 427. Devem ser atendidos no mínimo os seguintes requisitos:

I - desenho e qualificação de equipamentos;

II - validação e reprodutibilidade da limpeza no local, bem como sua esterilização no local;

III - classificação de limpeza da área onde o equipamento está instalado;

IV - treinamento e vestimenta dos operadores; e

V - intervenções nas zonas críticas do equipamento, incluindo qualquer montagem asséptica anterior ao início do envase.

TÍTULO IV

PRODUTOS BIOLÓGICOS

CAPÍTULO I

ABRANGÊNCIA

Art. 428. O objetivo deste Título é complementar as "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos", reforçando os pontos específicos sobre a fabricação de produtos biológicos.

Art. 429. Os procedimentos regulamentares necessários para o controle de produtos biológicos são, em grande parte, determinados pela origem dos produtos e pelas tecnologias de fabricação utilizadas.

Parágrafo único. Os procedimentos de fabricação contidos nesta resolução incluem medicamentos cujos ativos foram obtidos por meio de:

I - crescimento de cepas de microrganismos e de células eucarióticas;

II - extração de substâncias a partir de tecidos ou fluidos biológicos de origem humana, animal ou vegetal (alergênicos);

III - técnica de DNA recombinante (rDNA);

IV - técnica de hibridoma; e

V - multiplicação de microrganismos em embriões ou em animais.

Art. 430. Os produtos biológicos fabricados com estas tecnologias incluem alergênicos, antígenos, vacinas, hormônios, citocinas, enzimas, derivados de plasma humano, soros hiperimunes (heterólogos), imunoglobulinas (incluindo anticorpos monoclonais), produtos de fermentação (incluindo produtos derivados de rDNA).

CAPÍTULO II

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 431. A fabricação de produtos biológicos deve ser feita de acordo com os princípios básicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Em conseqüência, os pontos tratados neste Título são considerados complementares às normas gerais estabelecidas nas "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos" e relacionam-se especificamente com a produção e controle de qualidade de medicamentos biológicos.

Art. 432. A forma como os produtos biológicos são produzidos, controlados e administrados tornam certas precauções especiais necessárias. Ao contrário dos produtos farmacêuticos convencionais, que normalmente são fabricados e controlados por técnicas químicas e físicas reprodutíveis, os produtos biológicos são fabricados com tecnologias que envolvem processos e materiais biológicos passíveis de variabilidade.

Art. 433. Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca e, portanto, a natureza dos subprodutos não é constante. Por esta razão, na fabricação de produtos biológicos é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF, durante todas as fases de produção.

Art. 434. 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. O controle durante o processo adquire grande importância na produção dos produtos biológicos, porque certos desvios da qualidade podem não ser detectados nos ensaios de controle de qualidade realizados no produto terminado.

CAPÍTULO III

PESSOAL

Art. 435. Durante a jornada de trabalho, 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 claramente definidas, incluindo a troca de uniforme e calçados.

Art. 436. O pessoal designado para a produção deve ser distinto do pessoal responsável pelo cuidado dos animais.

Art. 437. Todo pessoal envolvido direta ou indiretamente na produção, manutenção, controle e biotérios deve ser imunizado com vacinas específicas e, quando necessário, submetido a provas periódicas para detecção de sinais de doenças infecto-contagiosas.

Art. 438. Quando se fabricam vacinas BCG, o acesso às áreas de produção deve ser restrito ao pessoal cuidadosamente monitorado por exames médicos periódicos.

Art. 439. No caso da fabricação de derivados de sangue ou de plasma humano, deve-se imunizar o pessoal com a vacina contra ahepatite B.

CAPÍTULO IV

INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Art. 440. Deve-se evitar a disseminação pelo ar dos microrganismos patógenos manipulados na produção.

Art. 441. As áreas utilizadas para processamento de tecidos animais e microrganismos não utilizados no processo de produção, assim como as destinadas aos ensaios com animais ou microrganismos, devem ser separadas das instalações utilizadas para a produção de produtos biológicos estéreis, com sistemas de ventilação independentes e pessoal distinto.

Art. 442. Nas áreas utilizadas para a produção de produtos em campanha, o desenho e a disposição das instalações e equipamentos devem permitir limpeza e sanitização efetivas após a produção e, quando necessário, descontaminação por meio de esterilização e/ou fumigação. Todos os processos utilizados devem ser validados.

Art. 443. Os microrganismos vivos devem ser manipulados em equipamentos e com procedimentos que assegurem a manutenção da pureza das culturas, bem como, protejam o operador da contaminação com o referido microrganismo.

Art. 444. Produtos biológicos, como vacinas com microrganismos mortos, toxóides, extratos de bactérias, inclusive os preparados pelas técnicas de DNA recombinante podem, uma vez inativados, ser envasados nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo limpeza e esterilização.

Art. 445. 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.

§ 1º Quando em uma instalação ou conjunto de instalações são realizadas preparações de microrganismos esporulados, deve ser produzido somente um produto de cada vez.

§ 2º Quando se tratar de Bacillus anthracis, Clostridium botulinum e Clostridium tetani, em todas as etapas devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas exclusivamente para cada um desses produtos.

Art. 446. As etapas até a inativação viral da fabricação de produtos derivados do sangue ou plasma humanos devem ser realizadas em instalações e equipamentos destinados exclusivamente para esse propósito.

§ 1º Após a inativação viral, podem ser envasados nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos estéreis, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo limpeza e esterilização.

§ 2º Todos os processos utilizados devem ser validados e o risco deve ser avaliado.

Art. 447. A contaminação cruzada deve ser evitada por meio da adoção das seguintes medidas, quando aplicável:

I - realizar a produção e o envase em áreas segregadas;

II - evitar a produção de diferentes produtos ao mesmo tempo, a menos que estejam em áreas fisicamente segregadas;

III - transferir os materiais biológicos com segurança;

IV - trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes;

V - limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos;

VI - tomar precauções contra os riscos de contaminação causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno acidental do ar eliminado;

VII - utilizar "sistemas fechados" na produção;

VIII - tomar precauções para prevenir a formação de aerossóis (principalmente por centrifugação e misturas);

IX - proibir a entrada de amostras de espécimes patológicas não utilizadas no processo de produção nas áreas utilizadas para a produção de substâncias biológicas; e

X - utilizar recipientes esterilizados e, quando apropriado, recipientes com carga microbiana documentadamente baixa.

Art. 448. A preparação de produtos estéreis deve ser realizada em área limpa com pressão positiva de ar.

Parágrafo único. Todos os organismos considerados patógenos devem ser manipulados com pressão negativa de ar, em locais especialmente reservados para esse propósito, de acordo com as normas de isolamento para o produto em questão.

Art. 449. As áreas onde se manipulam microorganismos patógenos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar e este não deve ser recirculado.

§ 1º O ar deve ser eliminado através de filtros esterilizantes cujo funcionamento e eficiência devem ser verificados periodicamente.

§ 2º Os filtros utilizados devem ser incinerados após o descarte.

Art. 450. Quando forem utilizados microorganismos patógenos na produção, devem existir sistemas específicos de descontaminação de efluentes.

Art. 451. As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos equipamentos devem ser projetados de forma a facilitar sua limpeza e esterilização.

CAPÍTULO V

INSTALAÇÕES PARA OS ANIMAIS

Art. 452. Os animais empregados na produção e no controle de qualidade devem ser alojados em instalações independentes das demais áreas da empresa, que possuam sistemas independentes de ventilação.

Art. 453. O projeto das instalações e os materiais de construção utilizados devem permitir a manutenção das áreas em condições higiênicas e possuir proteção contra entrada de insetos e de outros animais.

Art. 454. O pessoal que trabalha com animais deve utilizar vestimentas de uso exclusivo da área.

Art. 455. As instalações para o cuidado dos animais devem incluir área de isolamento para a quarentena de animais que ingressam e área adequada para armazenar os alimentos.

Art. 456. Devem existir instalações adequadas para inoculação de animais.

Parágrafo único. Esta atividade deve ser realizada em área separada daquelas onde há animais mortos.

Art. 457. Deve existir instalação para a desinfecção das gaiolas, se possível, com esterilização por vapor.

Art. 458. É necessário controlar e registrar o estado de saúde dos animais utilizados.

Art. 459. São necessárias precauções especiais quando se utilizam macacos na produção ou no controle de qualidade.

Art. 460. O acondicionamento, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final de resíduos gerados por animais, inclusive dejetos e cadáveres, devem ser realizados de forma segura e seguir a regulamentação específica.

TÍTULO V

VALIDAÇÃO

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Art. 461. A validação é uma parte essencial de Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo um elemento da garantia da qualidade associado a um produto ou processo em particular.

§ 1º Os princípios básicos da garantia da qualidade têm como objetivo a produção de produtos adequados ao uso pretendido. Estes princípios são:

I - a qualidade, a segurança e a eficácia devem ser projetadas e definidas para o produto;

II - a qualidade não pode ser inspecionada ou testada no produto; e

III - cada etapa crítica do processo de fabricação deve ser validada. Outras etapas do processo devem estar sob controle para que os produtos sejam consistentemente produzidos e que atendam a todas as especificações definidas e requisitos de qualidade.

§ 2º A validação de processos e sistemas é fundamental para se atingir os objetivos. É por meio do projeto e validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados irão consistentemente atender as suas especificações.

§ 3º A documentação associada à validação deve incluir:

I - Procedimentos Operacionais Padrão (POP);

II - especificações;

III - Plano Mestre de Validação (PMV);

IV - protocolos e relatórios de qualificação; e

V - protocolos e relatórios de validação.

CAPÍTULO II

RELAÇÃO ENTRE VALIDAÇÃO E QUALIFICAÇÃO

Art. 462. A validação e a qualificação são essencialmente componentes de mesmo conceito.

§ 1º O termo qualificação é normalmente utilizado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação aplicada a processos.

§ 2º A qualificação constitui-se uma parte da validação.

CAPÍTULO III

VALIDAÇÃO

Seção I

Abordagens para Validação

Art. 463. Existem duas abordagens básicas para a validação - uma baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação concorrente e prospectiva) e uma baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva).

§ 1º Sempre que possível, a validação prospectiva é preferível.

§ 2º A validação retrospectiva não é mais encorajada e não é aplicável à fabricação de produtos estéreis.

Art. 464. A validação concorrente e a validação prospectiva podem incluir:

I - testes exaustivos do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites de confiança para os resultados individuais) e a demonstração da homogeneidade intra e entre lotes;

II - simulação das condições do processo;

III - testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo; e

IV - controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

Seção II

Escopo da Validação

Art. 465. Deve haver um sistema eficiente e apropriado, incluindo estrutura organizacional e da documentação, pessoal suficientee recursos financeiros para a realização da validação no prazo previsto.

Parágrafo único. A Gerência e as pessoas responsáveis pela Garantia da Qualidade devem estar envolvidas.

Art. 466. Os responsáveis pela realização da validação devem possuir experiência e qualificação apropriadas e representar diferentes departamentos dependendo do trabalho de validação a ser realizado.

Art. 467. Deve haver um programa específico para as atividades de validação.

Art. 468. A validação deve ser realizada de um modo estruturado, de acordo com procedimentos e protocolos documentados.

Art. 469. A validação deve ser realizada:

I - para instalações, equipamentos, utilidades (ex: água, ar, ar comprimido, vapor), sistemas, processos e procedimentos;

II - em intervalos periódicos; e

III - quando mudanças maiores forem introduzidas.

Parágrafo único. Requalificações ou revalidações periódicas podem ser substituídas, quando apropriado, pela avaliação periódica dos dados e informações.

Art. 470. A validação deve ser realizada de acordo com protocolos escritos.

Parágrafo único. Ao final, deve ser elaborado um relatório da validação.

Art. 471. A validação deve ser conduzida durante um período de tempo, por exemplo, até que sejam avaliados no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) para demonstrar a consistência do processo. Situações de "pior caso" devem ser consideradas.

Art. 472. Deve haver uma clara distinção entre controle em processo e validação.

Parágrafo único. O controle em processo abrange testes realizados durante a produção de cada lote de acordo com especificações e métodos estabelecidos na fase de desenvolvimento, com o objetivo de monitorar o processo continuamente.

Art. 473. Quando uma nova fórmula ou método de fabricação é adotado, devem ser tomadas medidas para demonstrar a sua adequabilidade ao processo de rotina.

Parágrafo único. O processo definido, utilizando materiais e equipamentos especificados, deve resultar em rendimento consistente de um produto de qualidade requerida.

Art. 474. Os fabricantes devem identificar o que é necessário validar para provar que os aspectos críticos de suas operações estão sob controle.

§ 1º Mudanças significativas nas instalações, equipamentos, sistemas e processos que possam afetar a qualidade do produto devem ser validadas.

§ 2º Uma avaliação de risco deve ser utilizada para determinar o escopo e a extensão da validação.

CAPÍTULO IV

QUALIFICAÇÃO

Art. 475. A qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida.

Parágrafo único. O processo de qualificação deve constituirse em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de projeto das instalações, equipamentos e utilidades.

Art. 476. Dependendo da função e operação do equipamento, utilidade ou sistema, em determinadas situações, somente se fazem necessárias a qualificação de instalação (QI) e a qualificação de operação (QO), assim como a operação correta do equipamento, utilidades ou sistemas pode ser considerada um indicador suficiente de seu desempenho (QD).

Parágrafo único. Os equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados, além de ser submetidos à manutenção preventiva.

Art. 477. Os principais equipamentos, bem como as utilidades e sistemas críticos, necessitam da qualificação de instalação (QI), de operação (QO) e de desempenho (QD).

CAPÍTULO V

CALIBRAÇÃO E VERIFICAÇÃO

Art. 478. A calibração e verificação de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos, utilizados na produção e controle de qualidade, devem ser realizadas em intervalos regulares.

Art. 479. O pessoal responsável pela realização da calibração e manutenção preventiva deve possuir treinamento e qualificação apropriados.

Art. 480. Um programa de calibração deve estar disponível e deve fornecer informações tais como padrões de calibração e limites, pessoas designadas, intervalos de calibração, registros e ações a serem adotadas quando forem identificados problemas.

Art. 481. Os padrões utilizados em calibração devem ser rastreáveis à Rede Brasileira de Calibração.

Art. 482. Os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos calibrados devem ser etiquetados, codificados ou de alguma forma identificados para indicar o status de calibração e a data da próxima recalibração.

Art. 483. Quando o equipamento, o instrumento ou outro aparelho não for utilizado por certo período de tempo, seu estado de funcionamento e calibração devem ser verificados antes do uso com intuito de demonstrar satisfatoriedade.

CAPÍTULO VI

PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO

Art. 484. O PMV deve conter os elementos chave do programa de validação. Deve ser conciso e claro, bem como conter, no mínimo:

I - uma 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 (situação atual e programação);

IV - modelos de documentos (ex: modelo de protocolo e de relatório) ou referência a eles;

V - planejamento e cronograma;

VI - controle de mudanças; e

VII - referências a outros documentos existentes.

CAPÍTULO VII

PROTOCOLOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Art. 485. Devem existir protocolos de qualificação e validação que descrevam os estudos a serem conduzidos.

Art. 486. Os protocolos devem incluir, no mínimo, as seguintes informações:

I - objetivos do estudo;

II - local/planta onde será conduzido o estudo;

III - responsabilidades;

IV - descrição dos procedimentos a serem seguidos;

V - equipamentos a serem usados, padrões e critérios para produtos e processos relevantes;

VI - tipo de validação;

VII - processos e/ou parâmetros;

VIII - amostragem, testes e requisitos de monitoramento; e

IX - critérios de aceitação.

Art. 487. Deve haver uma descrição de como os resultados dos estudos de qualificação e validação serão analisados.

Art. 488. O protocolo deve estar aprovado antes do início da validação propriamente dita. Qualquer mudança no protocolo deve ser aprovada antes de ser adotada.

CAPÍTULO VIII

RELATÓRIOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Art. 489. Devem ser elaborados relatórios das qualificações e validações realizadas.

Art. 490. Os relatórios devem refletir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo, o título, o objetivo do estudo, bem comofazer referência ao protocolo, detalhes de materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados e ainda, os procedimentos e métodos que foram utilizados.

Art. 491. 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. 492. Os Departamentos responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação devem aprovar o relatório completo.

Art. 493. A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação e/ou validação foi considerada bem sucedida.

Art. 494. A Garantia da Qualidade deve aprovar o relatório depois da revisão final. O critério de aprovação deve estar de acordo com o sistema de garantia da qualidade da empresa.

Art. 495. Quaisquer desvios encontrados durante o processo de validação devem ser investigados e documentados. Podem sernecessárias ações corretivas.

CAPÍTULO IX

ESTÁGIOS DA QUALIFICAÇÃO

Art. 496. Existem quatro estágios de qualificação:

I - qualificação de projeto (QP);

II - qualificação de instalação (QI);

III - qualificação de operação (QO); e

IV - qualificação de desempenho (QD).

Art. 497. Todos os procedimentos para operação, manutenção e calibração devem ser preparados durante a qualificação.

Art. 498. Devem ser realizados treinamentos dos operadores e os registros devem ser mantidos.

Seção I

Qualificação de Projeto

Art. 499. A qualificação de projeto deve fornecer evidências documentadas de que as especificações do projeto foram atendidas de acordo com os requerimentos do usuário e as Boas Práticas de Fabricação.

Seção II

Qualificação de Instalação

Art. 500. A qualificação de instalação deve fornecer evidências documentadas de que a instalação foi finalizada de forma satisfatória.

Art. 501. Especificações de compra, desenhos, manuais, listas de partes dos equipamentos e detalhes do fornecedor devem ser verificados durante a qualificação de instalação.

Art. 502. Instrumentos de controle e medidas devem ser calibrados.

Seção III

Qualificação de Operação

Art. 503. A qualificação operacional deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes operam de acordo com as especificações operacionais.

Art. 504. Os testes devem ser desenhados para demonstrar operação satisfatória nas faixas normais de operação, bem como nos limites de suas condições operacionais (incluindo condições de pior caso).

Art. 505. Os controles de operação, alarmes, interruptores, painéis e outros componentes operacionais devem ser testados.

Art. 506. As medidas realizadas de acordo com uma abordagem estatística devem ser minuciosamente descritas.

Seção IV

Qualificação de Desempenho

Art. 507. A qualificação de desempenho deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes demonstrem desempenho consistente de acordo com as especificações de uso em rotina.

Art. 508. Os resultados dos testes devem ser coletados durante um período de tempo para demonstrar consistência.

Seção V

Requalificação

Art. 509. A requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido.

Parágrafo único. A freqüência de requalificação pode ser determinada com base em fatores como a análise de resultados relacionadoscom a calibração, verificação e manutenção.

Art. 510. Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em utilidades, sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos).

Parágrafo único. Pode haver um programa de revisão periódica para os equipamentos que forneça suporte para a avaliação da periodicidade da requalificação.

Art. 511. A necessidade de requalificação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controle de mudanças.

Seção VI

Revalidação

Art. 512. Processos e procedimentos devem ser submetidos à revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.

Art. 513. A necessidade de revalidação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controle de mudanças.

Art. 514. A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido.

Art. 515. A freqüência e a extensão da revalidação periódica devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (programa de revisão periódica).

Seção VII

Revalidação Periódica

Art. 516. Devem ser realizadas revalidações periódicas, para verificar mudanças no processo que podem ocorrer gradualmente ao longo de um período de tempo, ou pelo desgaste dos equipamentos.

Art. 517. Quando uma revalidação periódica for realizada, os seguintes documentos devem ser considerados:

I - fórmula mestra e especificações;

II - procedimentos operacionais;

III - registros (ex., registros de calibração, manutenção e limpeza); e

IV - métodos analíticos.

Seção VIII

Revalidação após Mudanças

Art. 518. A revalidação após mudança deve ser realizada quando a mudança puder afetar o processo, procedimento, qualidade do produto e/ou as características do produto.

Parágrafo único. A revalidação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudança.

Art. 519. A extensão da revalidação depende da natureza e da significância da mudança.

Art. 520. As mudanças não devem afetar adversamente a qualidade do produto ou as características do processo.

Art. 521. As mudanças que requeiram revalidação devem ser definidas no plano de validação e podem incluir:

I - alteração de materiais de partida (incluindo propriedades físicas como densidade, viscosidade ou distribuição de tamanho de partículas, que afetem o processo ou produto);

II - alteração do fabricante de matérias-primas; III - transferência de processo para outra planta (incluindo mudança de instalações que influenciem o processo);

IV - alterações do material de embalagem primária (ex: substituição de plástico por vidro);

V - alterações no processo de fabricação (ex: tempos de mistura, temperaturas de secagem);

VI - alterações no equipamento (ex: adição de sistemas de detecção automática, instalação de novo equipamento, revisões maiores do maquinário ou dos aparatos e avarias);

VII - alterações na área de produção e sistemas de suporte (ex: rearranjo de áreas, novo método de tratamento de água);

VIII - aparecimento de tendências de qualidade negativas;

IX - aparecimento de novas descobertas baseadas no conhecimento corrente (ex: novas tecnologias); e

X - alterações em sistemas de suporte;

Parágrafo único. Alterações de equipamentos que envolvam a substituição do equipamento por um equivalente normalmente não requerem revalidação. Por exemplo, uma bomba centrífuga nova que esteja substituindo um modelo mais antigo não necessariamente implica revalidação.

CAPÍTULO X

CONTROLE DE MUDANÇAS

Art. 522. 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 já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

Art. 523. O procedimento deve descrever as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade e a extensão da qualificação ou validação a serem realizadas.

Art. 524. As mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes da implementação. Os registros devem ser mantidos.

CAPÍTULO XI

PESSOAL

Art. 525. Deve ser demonstrado que o pessoal possui qualificação apropriada, quando relevante.

Art. 526. O pessoal que requer qualificação inclui, por exemplo: z

I - analistas de laboratório;

II - pessoal responsável pela execução de procedimentos críticos;

III - pessoal responsável por realizar entrada de dados em sistemas computadorizados; e

IV - avaliadores de risco.

TÍTULO VI

ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO

CAPÍTULO I

EXIGÊNCIAS GERAIS PARA SISTEMAS DE ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO

Art. 527. Os sistemas de produção, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico devem ser planejados, instalados, validados e mantidos de forma a garantir a produção de água de qualidade apropriada.

§ 1º Os sistemas não devem ser operados além de sua capacidade planejada.

§ 2º A água deve ser produzida, armazenada e distribuída de forma a evitar contaminação microbiológica, química ou física.

Art. 528. Qualquer manutenção ou modificação não planejada deve ser aprovada pela Garantia da Qualidade.

Art. 529. As fontes de água e a água tratada devem ser monitoradas regularmente quanto à qualidade química e microbiológica.

§ 1º O desempenho dos sistemas de purificação, armazenamento e distribuição deve ser monitorado.

§ 2º Os registros dos resultados do monitoramento e das ações tomadas devem ser mantidos por um período definido de tempo.

Art. 530. O grau de tratamento da água deve considerar a natureza e o uso pretendido do intermediário ou produto terminado, bem como a etapa no processo de produção na qual a água é utilizada.

Art. 531. Quando a sanitização química dos sistemas de água fizer parte do programa de controle de biocontaminação, deve ser utilizado um procedimento para garantir que o agente sanitizante foi retirado com eficácia.

CAPÍTULO II

ESPECIFICAÇÕES DE QUALIDADE DA ÁGUA

Seção I

Água Potável

Art. 532. A água potável deve ser fornecida sob pressão positiva contínua em um sistema de encanamento sem quaisquer defeitos que possam levar à contaminação de qualquer produto.

Art. 533. Devem ser realizados testes periodicamente para confirmar que a água atende aos padrões exigidos para água potável.

Seção II

Água Purificada

Art. 534. A água purificada deve cumprir com as especificações das farmacopéias aceitas pela ANVISA.

Art. 535. O sistema de purificação de água deve ser projetado de forma a evitar a contaminação e proliferação microbiológicas.

Seção III

Água para Injetáveis

Art. 536. A água para injetáveis deve cumprir com as especificações das farmacopéias aceitas pela ANVISA.

Art. 537. A água para injetáveis deve ser utilizada em preparações de produtos estéreis.

Parágrafo único. A água para injetáveis também deve ser utilizada no enxágüe final após limpeza de equipamentos e componentes que entram em contato com produtos estéreis.

Art. 538. O vapor, quando entrar em contato com um produto estéril em seu recipiente final ou em equipamentos para preparação de produtos estéreis, deve atender às especificações para água para injetáveis, quando condensado.

CAPÍTULO III

MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA

Seção I

Considerações Gerais

Art. 539. O método escolhido de purificação da água, ou seqüência de etapas de purificação, deve ser apropriado à aplicação em questão.

Parágrafo único. Os seguintes itens devem ser considerados ao selecionar o método de tratamento da água:

I - a especificação da qualidade da água;

II - o rendimento ou eficiência do sistema de purificação;

III - a qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais; e

IV - a confiabilidade e a robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento.

Art. 540. As especificações para os equipamentos de purificação da água, sistemas de armazenamento e distribuição devem considerar os seguintes itens:

I - risco de contaminação a partir de lixívias de materiais de contato;

II - impacto adverso de materiais de contato adsorvíveis;

III - projeto que permita a sanitização do sistema, quando exigido;

IV - resistência à corrosão;

V - ser livre de vazamentos;

VI - configuração para evitar a proliferação microbiológica;

VII - tolerância a agentes de limpeza e sanitização (térmicos e/ou químicos);

VIII - capacidade do sistema e exigências de produção; e

IX - instalação de todos os instrumentos, pontos de amostragem necessários para permitir que todos os parâmetros críticos dosistema sejam monitorados.

Art. 541. O projeto, a configuração e o desenho dos equipamentos de purificação da água e dos sistemas de armazenamento e distribuição também devem considerar as seguintes variáveis físicas:

I - espaço disponível para a instalação;

II - cargas estruturais sobre os prédios;

III - possibilidade de acesso adequado para manutenção; e

IV - capacidade de manusear produtos químicos de regeneração e sanitização química com segurança.

Seção II

Produção de Água Potável

Art. 542. A qualidade da água potável deve ser monitorada de forma rotineira.

§ 1º Devem ser realizados testes adicionais, caso haja qualquer alteração na fonte da água bruta, nas técnicas de tratamento ou na configuração do sistema.

§ 2º Se a qualidade da água potável mudar significativamente, o uso direto dessa água em processos farmacêuticos, ou como água de alimentação para etapas posteriores de tratamento, deve ser revisto e o resultado da revisão deve ser documentado.

Art. 543. Nos casos em que a água potável for derivada de um sistema próprio para o tratamento de água bruta, as etapas de tratamento da água utilizadas e a configuração do sistema devem ser documentadas.

Parágrafo único. As alterações no sistema ou em seu funcionamento não devem ser realizadas até que se conclua a revisão e a alteração seja aprovada pela Garantia da Qualidade.

Art. 544. Nos casos em que a água potável é armazenada e distribuída, os sistemas de armazenamento devem permitir a manutenção da qualidade da água antes do seu uso.

§ 1º Após qualquer armazenamento, devem ser realizados testes de acordo com uma metodologia definida.

§ 2º Quando a água é armazenada, o seu uso deve garantir uma renovação suficiente para prevenir estagnação.

Art. 545. O equipamento e os sistemas utilizados para produzir água potável devem permitir a drenagem e sanitização.

Parágrafo único. Os tanques de armazenamento devem ser fechados com respiradores protegidos adequadamente e devem permitir a inspeção visual, drenagem e sanitização.

Seção III

Produção de Água Purificada

Art. 546. Os seguintes itens devem ser considerados ao configurar um sistema de purificação de água:

I - a qualidade da água de alimentação e sua variação sazonal;

II - a especificação exigida de qualidade da água;

III - a seqüência exigida de etapas de purificação;

IV - a extensão exigida do pré-tratamento para proteger os passos finais de purificação;

V - a otimização do desempenho, incluindo rendimento e eficiência da unidade de tratamento;

VI - a localização adequada dos pontos de amostragem, de forma a evitar contaminação; e

VII - a adoção de instrumentos para medida de alguns parâmetros do sistema, por exemplo: fluxo, pressão, temperatura, condutividade, pH e carbono orgânico total.

Art. 547. Deve ser feita a avaliação periódica de possíveis contaminações microbiológicas de filtros de areia, filtros multi-meios, leitos de carvão ativado e abrandadores, no caso da existência destes.

§ 1º Devem ser adotadas medidas para o controle de contaminação, como retrolavagem, sanitização química ou térmica e regeneração freqüente, de forma a evitar a contaminação do sistema e formação de biofilmes.

§ 2º Deve-se considerar a possibilidade de todos os componentes de tratamento da água serem mantidos com fluxo contínuo para inibir o crescimento de microorganismos.

Art. 548. Devem ser adotados mecanismos de controle microbiológico e sanitização para os sistemas de água purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos ficarem estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água.

Seção IV

Produção de Água para Injetáveis

Art. 549. Os seguintes itens devem ser considerados no planejamento de um sistema de produção de água para injetáveis:

I - a qualidade da água de alimentação;

II - a especificação exigida de qualidade da água;

III - a otimização do tamanho do gerador de água, a fim de evitar freqüentes inícios/paradas do sistema; e

IV - as funções de descarga e esvaziamento.

CAPÍTULO IV

SISTEMAS DE PURIFICAÇÃO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA

Seção I

Geral

Art. 550. O sistema de armazenamento e distribuição deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitoramento online e offline para garantir que a especificação apropriada da água seja mantida.

Seção II

Materiais que Entram em Contato com Sistemas de Água para Uso Farmacêutico

Art. 551. Os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubulação, válvulas e armações, lacres, diafragmas e instrumentos devem ser selecionados para satisfazer os seguintes objetivos:

I - compatibilidade: todos os materiais usados devem ser compatíveis com a temperatura e as substâncias químicas utilizadas pelo sistema ou dentro dele;

II - prevenção de vazamento: todos os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico não podem apresentar vazamentos dentro da faixa de temperatura de trabalho;

III - resistência à corrosão: a água purificada e a água para injetáveis são altamente corrosivas. Para evitar falha do sistema e contaminação da água, os materiais selecionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubulação utilizada. O sistema deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificação. Quando a passivação é realizada, o sistema deve ser totalmente limpo antes do uso, e o processo de passivação deve ser realizado em consonância com um procedimento documentado claramente definido;

IV - acabamento interno liso: devem ser utilizadas superfícies internas lisas que ajudam a eviter aspereza e fissuras no sistema de água para uso farmacêutico;

V - soldagem: os materiais selecionados do sistema devem ser facilmente soldados, de forma controlada;

VI - desenho de flanges ou juntas: quando são utilizadas flanges ou juntas, devem ter desenho higiênico ou sanitário. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres corretos são usados e que estão encaixados e ajustados corretamente;

VII - documentação: todos os componentes do sistema devem ser plenamente documentados; e

VIII - materiais: devem ser utilizados materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários do sistema.

Seção III

Sanitização do Sistema e Controle da Carga Microbiológica

Art. 552. Os equipamentos de tratamento de água e os sistemas de armazenamento e distribuição utilizados para água purificada e água para injetáveis devem ser projetados a fim de evitar a contaminação microbiológica durante o uso e proporcionar o emprego de técnicas de sanitização ou esterilização do sistema após intervenções para manutenção ou modificação.

Parágrafo único. As técnicas de sanitização ou esterilização empregadas devem ser consideradas durante o planejamento do projeto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as atividades de qualificação.

Art. 553. Sistemas que funcionam e são mantidos em temperaturas elevadas, na faixa de 70-80ºC, em geral, são menos suscetíveis à contaminação microbiológica do que sistemas mantidos em temperaturas mais baixas.

Parágrafo único. Quando se exigem temperaturas mais baixas, devido aos processos de tratamento de água empregados ou às exigências de temperatura para a água em uso, devem ser tomadas precauções especiais pra evitar o ingresso e a proliferação de contaminantes microbiológicos.

Seção IV

Capacidade de Recipientes para Armazenamento

Art. 554. A capacidade do recipiente de armazenamento deve ser determinada com base nos seguintes requisitos:

I - é necessário estabelecer uma capacidade intermediária entre a capacidade de geração do sistema de água e o consumo nos diferentes pontos de uso;

II - o equipamento de tratamento da água deve funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com freqüência; e

III - a capacidade deve ser suficiente para oferecer reserva de curto prazo em caso de falha do equipamento de tratamento da água ou de incapacidade de produção devido à sanitização ou ciclo de regeneração.

Seção V

Controle de Contaminação de Recipientes para Armazenamento

Art. 555. Os seguintes itens devem ser considerados para o controle eficiente de contaminação:

I - o espaço entre a superfície da água e a tampa do reservatório é uma área de risco em que gotas de água e ar podem entrar em contato em temperaturas que incentivam a proliferação de microorganismos;

II - os reservatórios devem ser configurados para evitar zonas mortas em que possa haver contaminação microbiológica;

III - filtros de ventilação são colocados em reservatórios para permitir que o nível interno de líquido flutue. Os filtros devem reter bactérias, devem ser hidrofóbicos e devem ser configurados idealmente para permitir teste de integridade no local. Testes offline também são aceitáveis; e

IV - quando são utilizadas válvulas de alívio de pressão e discos de ruptura em reservatórios para protegê-los contra pressurizaçãoexcessiva, tais componentes devem ter desenho sanitário.

Seção VI

Exigências para a Tubulação de Distribuição de Água

Art. 556. A distribuição de água purificada e de água para injetáveis deve ser realizada utilizando preferencialmente um anel de circulação contínua.

Parágrafo único. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e do anel de distribuição deve ser controlada.

Art. 557. A filtração não deve ser utilizada nos anéis de distribuição ou em pontos de uso para controlar a biocontaminação. Tais filtros podem mascarar a contaminação do sistema.

Art. 558. Quando trocadores de calor são empregados para aquecer ou resfriar água para uso farmacêutico dentro de um sistema, devem ser tomadas precauções para evitar que o equipamento de aquecimento ou resfriamento contamine a água.

Art. 559. As bombas de circulação devem ter desenho sanitário que evitem a contaminação do sistema.

Art. 560. A utilização de técnicas de controle de biocontaminação deve ser considerada isoladamente ou em conjunto, a fim de evitar a utilização de água fora das especificações estabelecidas.

CAPÍTULO V

CONSIDERAÇÕES OPERACIONAIS

Seção I

Qualificação

Art. 561. Todos os sistemas de água para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto direto, portanto devem ser qualificados.

Art. 562. O processo de qualificação deve seguir procedimentos previamente escritos e aprovados. Os dados obtidos devem ser devidamente registrados e revisados para aprovação.

Art. 563. Devem ser consideradas no processo de qualificação possíveis variações sazonais que venham a afetar a qualidade da água para uso farmacêutico.

Seção II

Monitoramento Contínuo do Sistema

Art. 564. Após a conclusão da qualificação do sistema de água, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adotadas ações corretivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso necessário. Após a revisão, deve ser estabelecido um plano de monitoramento de rotina.

Art. 565. O monitoramento deve incluir uma combinação de monitoramento online de parâmetros de processo, bem como testes offline para verificação do atendimento às especificações químicas e microbiológicas.

§ 1º As amostras offline devem ser coletadas de pontos de uso e pontos específicos de amostragem.

§ 2º As amostras dos pontos de uso devem ser coletadas de forma similar à adotada quando a água está sendo utilizada.

Art. 566. Devem ser realizados testes para garantir o cumprimento da especificação farmacopéica.

Art. 567. Deve ser realizada análise de tendência dos dados de monitoramento.

CAPÍTULO VI

MANUTENÇÃO DE SISTEMAS DE ÁGUA

Art. 568. Deve ser estabelecido um programa de manutenção do sistema de água, que considere os seguintes itens:

I - freqüência definida para equipamentos e instrumentos do sistema;

II - programa de calibração;

III - procedimentos para tarefas específicas;

IV - controle das peças a serem utilizadas;

V - cronograma e instruções de manutenção;

VI - registro, revisão e aprovação do serviço executado; e

VII - registro e revisão de problemas e falhas durante a manutenção.

CAPÍTULO VII

REVISÕES DO SISTEMA

Art. 569. Os sistemas de água (água purificada e água para injetáveis) devem ser revisados em intervalos regulares adequados.

§ 1º A equipe de revisão deve incluir representantes das áreas de engenharia, garantia da qualidade, operações e manutenção.

§ 2º A revisão deve considerar tópicos tais como:

I - mudanças realizadas desde a última revisão;

II - desempenho do sistema;

III - confiabilidade;

IV - tendências de qualidade;

V - falhas;

VI - investigações;

VII - resultados fora de especificação obtidos durante monitoramento;

VIII- alterações na instalação;

IX - atualização da documentação de instalação;

X - livros de registros; e

XI - situação da lista atual de procedimentos operacionais.

TÍTULO VII

SISTEMAS DE INFORMAÇÃO COMPUTADORIZADOS

Art. 570. A introdução de um sistema de informação computadorizado na cadeia produtiva, incluindo armazenagem, distribuição e controle de qualidade não exime a necessidade de atender a outros itens da norma.

§ 1º Quando sistemas computadorizados substituirem operações manuais, não pode haver impacto na qualidade do produto.

§ 2º Deve-se considerar o risco de perder aspectos de qualidade do sistema anterior pela redução do envolvimento dos operadores.

Art. 571. Deve existir cooperação entre o pessoal chave e as pessoas responsáveis pelo sistema computadorizado.

§ 1º As pessoas que ocupam posições de responsabilidade devem possuir 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, desenvolvimento, validação e operação do sistema computadorizado.

Art. 572. A extensão da validação depende de uma série de fatores, incluindo o uso pretendido do sistema, o tipo de validação a ser realizada (retrospectiva, concorrente e prospectiva) e inserção de novos elementos.

Art. 573. A validação deve ser considerada parte do ciclo de vida de um sistema computadorizado, que compreende as etapas de planejamento, especificação, programação, teste, documentação, operação, monitoramento, manutenção e mudança.

Art. 574. Os sistemas computadorizados devem ser instalados em locais onde fatores externos não interfiram em seu funcionamento.

Art. 575. Deve existir uma documentação detalhada do sistema e essa deve ser mantida atualizada. Esta descrição pode incluir diagramas do sistema e sua infra-estrutura tecnológica (hardware, software etc.).

Parágrafo único. Devem estar descritos os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, interface com outros sistemas e procedimentos.

Art. 576. O software é um componente crítico do sistema informatizado. O usuário do sistema computadorizado deve garantir que todos os passos de construção do software foram realizados de acordo com o sistema de garantia da qualidade.

Art. 577. O sistema deve incluir, quando aplicável, a verificação da entrada de dados e seu processamento.

Art. 578. Antes de iniciar a utilização de um sistema informatizado, deve-se testar e confirmar a capacidade do sistema em armazenar os dados desejados, assegurando infra-estrutura tecnológica necessária ao seu pleno funcionamento.

Parágrafo único. Quando houver substituição de um sistema manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelocomo parte dos testes e validação.

Art. 579. As entradas e modificações de dados somente podem ser realizadas por pessoas autorizadas.

§ 1º Devem ser tomadas medidas que não permitam que pessoas não autorizadas incluam, excluam ou alterem dados no sistema, podendo ser utilizadas medidas de segurança, tais como utilização de senhas, código pessoal, perfis de acesso, chaves ou acesso restrito aos terminais do sistema.

§ 2º Deve ser estabelecido um procedimento de gerenciamento de acesso, definindo como emitir, alterar e cancelar as senhas das pessoas que não são mais autorizadas a entrar ou alterar dados no sistema, incluindo a alteração da senha pessoal.

§ 3º Deve ser dada preferência a sistemas que permitam registrar a tentativa de acesso de pessoas não autorizadas.

Art. 580. Quando dados críticos são inseridos manualmente (exemplo: valor pesado, número de lote de um insumo pesado) deve haver uma conferência adicional assegurando a precisão dos dados inseridos.

Parágrafo único. A conferência pode ser realizada por um segundo operador ou por meios eletrônicos validados.

Art. 581. O sistema deve registrar a identificação dos operadores que entrem ou confirmem dados críticos. A autorização para alteração de dados deve ser restrita.

§ 1º Qualquer alteração de dados críticos deve ser documentada, descrevendo a razão da alteração.

§ 2º Quando houver alteração de dados, devem ser mantidos os registros de todas as entradas, alterações, usuários e datas.

Art. 582. As alterações em sistemas ou programas devem ser realizadas de acordo com procedimentos e metodologias de desenvolvimento de sistemas.

§ 1º Os procedimentos devem definir a validação, verificação, aprovação e implementação da mudança.

§ 2º Qualquer alteração deve ser registrada e implementada somente com a concordância da pessoa responsável pela parte envolvida do sistema.

§ 3º Qualquer alteração significativa deve ser validada.

Art. 583. Nos casos de auditorias de qualidade deve ser possível a obtenção de cópias impressas dos dados armazenados eletronicamente.

Art. 584. Os dados devem ser armazenados de forma segura, por meios físicos ou eletrônicos contra danos acidentais ou intencionais.

§ 1º Os dados armazenados devem ser verificados quanto à acessibilidade, durabilidade e exatidão.

§ 2º Caso seja proposta mudança nos equipamentos ou softwares, as verificações mencionadas devem ser realizadas em uma freqüência apropriada para o meio de armazenamento em uso.

Art. 585. Os dados devem ser protegidos por meio da realização de cópias de segurança (backup) em intervalos regulares.

§ 1º Os dados de backup devem ser armazenados por um tempo definido e em local separado e seguro.

§ 2º Devem existir procedimentos que assegurem o processo de restauração e manutenção dos dados da cópia de segurança.

§ 3º Dados perdidos devem ser tratados como desvios.

Art. 586. Devem existir alternativas para os sistemas que estejam em operação, no caso de incidentes em seu funcionamento.

§ 1º O tempo necessário para implementar o uso destas alternativas deve estar relacionado com a possível urgência da necessidade em utilizá-los.

§ 2º A informação necessária para efetuar um recolhimento deve estar disponível em um curto espaço de tempo.

Art. 587. Os procedimentos a serem seguidos no caso de falhas ou interrupção do funcionamento do sistema devem ser definidos e validados.

Parágrafo único. Quaisquer falhas e medidas corretivas adotadas devem ser registradas.

Art. 588. Devem ser estabelecidos procedimentos para registrar e analisar os erros do sistema e permitir que sejam adotadas as medidas corretivas.

Art. 589. No caso da contratação de serviços de desenvolvimento e manutenção de sistemas computadorizados deve haver um contrato formal incluindo as responsabilidades do contratado.

Art. 590. Quando a liberação de lotes para a venda é realizada utilizando sistema computadorizado, o sistema deve reconhecer que somente a(s) pessoa(s) designada(s) pode(m) liberar os lotes e que seja registrado o responsável por efetuar esta operação.

TÍTULO VIII

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃODE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Art. 591. Este Título complementa as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, considerando a necessidade de direcionamento específico do controle de medicamentos fitoterápicos.

Parágrafo único. Este Título trata exclusivamente de medicamentos fitoterápicos e não abrange a combinação de materiais de origem vegetal com os de origens animal e mineral, substâncias ativas isoladas, entre outras.

CAPÍTULO I

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 592. Devido à complexidade inerente às plantas medicinais, a produção e o processamento exercem influência direta sobre a qualidade dos medicamentos fitoterápicos.

Parágrafo único. A aplicação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Fitoterápicos é uma ferramenta essencial para garantir a qualidade do produto.

CAPÍTULO II

GARANTIA DE QUALIDADE

Art. 593. Além do uso de adequadas técnicas analíticas para caracterizar os medicamentos fitoterápicos, a garantia de qualidade também exige o controle das matérias-primas vegetais bem como

processos e metodologias analíticas validadas.

Parágrafo único. Um sistema apropriado de garantia de qualidade deve ser aplicado na fabricação de medicamentos fitoterápicos.

CAPÍTULO III

SANITIZAÇÃO E HIGIENE

Art. 594. Devido à sua origem, os materiais vegetais podem conter contaminantes microbiológicos.

Parágrafo único. Para evitar alterações e reduzir qualquer tipo de contaminação, é necessário um nível adequado de sanitização e higiene em todas as etapas do processo de fabricação.

CAPÍTULO IV

VALIDAÇÃO

Art. 595. A empresa deve apresentar justificativa técnica para a determinação dos testes a serem utilizados durante a validação de limpeza e de processo.

CAPÍTULO V

AUTO- INSPEÇÃO

Art. 596. Ao menos um membro da equipe de auto-inspeção deve ter experiência e /ou qualificação técnica na área de medicamentos fitoterápicos.

CAPÍTULO VI

PESSOAL

Art. 597. A liberação de medicamentos fitoterápicos para o mercado deve ser autorizada por pessoa que tenha experiência e qualificação técnica nos aspectos específicos do processamento e do controle de qualidade de medicamento fitoterápicos.

CAPÍTULO VII

TREINAMENTO

Art. 598. Todo pessoal envolvido na fabricação deve ter treinamento adequado e periódico em Boas Práticas de Fabricação e em áreas de conhecimento específico, apropriadas a medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais.

CAPÍTULO VIII

HIGIENE PESSOAL

Art. 599. Todo pessoal envolvido na fabricação deve ser treinado em Boas Práticas de higiene pessoal, bem como ser protegido do contato com matérias-primas vegetais potencialmente alergênicas, por meio de roupa e equipamento de proteção individual adequados.

CAPÍTULO IX

EQUIPAMENTOS

Art. 600. Os equipamentos devem ser higienizados por meio de procedimentos específicos de limpeza adequados ao processo e devidamente validados, a fim de evitar contaminação.

CAPÍTULO X

AMOSTRAS E PADRÕES DE REFERÊNCIA

Seção I

Padrão de Referência para Identificação de Droga Vegetal

Art. 601. Na inexistência de monografia contendo descrição da droga vegetal em farmacopéias reconhecidas pela ANVISA, pode ser utilizado como referência, o laudo de identificação emitido por profissional habilitado ou a descrição em publicação técnico-científica indexada e perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica.

Seção II

Padrão de Referência para Controle de Qualidade da Matéria-Prima Ativa e do Medicamento Fitoterápico

Art. 602. O padrão de referência pode ser uma substância definida quimicamente (por exemplo, um componente ativo conhecido ou uma substância marcadora ou uma classe de compostos químicos presentes na matéria-prima vegetal) ou um extrato padrão.

§ 1º Deve-se utilizar padrões de referência oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou outros códigos autorizados pela legislação vigente, ou ainda padrões de referência devidamente caracterizados.

§ 2º O padrão de referência deve ter qualidade apropriada para este fim.

§ 3º Todos os padrões de referência devem ser armazenados em condições apropriadas para evitar a degradação.

§ 4º Para os padrões de referência caracterizados deve-se apresentar laudo de análise completo, incluindo ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas (alta resolução), infravermelho, ponto de fusão e/ou HPLC (pureza com base na área relativa do pico).

§ 5º O extrato padrão deve ser referenciado em relação a um padrão primário, para comprovação da identidade e do teor de marcador.

CAPÍTULO XI

DOCUMENTAÇÃO

Seção I

Especificações

Art. 603. As especificações para matérias-prima vegetais e medicamentos fitoterápicos têm o objetivo de definir a qualidade, e garantir a segurança e eficácia. As especificações devem incluir, ao menos, as seguintes informações, quando aplicável:

I - matéria-prima vegetal:

a) Nomenclatura botânica oficial;

b) parte da planta utilizada;

c) testes de identificação para princípios ativos ou marcadores conhecidos. Uma amostra de padrão deve ser disponibilizada para fins de identificação;

d) descrição com base em exame visual (macroscópico) e/ou microscópico;

e) testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, perda por secagem, pesquisa de matérias estranhas e metais pesados;

f) testes para determinação de contaminação microbiológica, resíduos de pesticidas e fumigantes, radioatividade e micotoxinas, se aplicável;

g) outros testes apropriados, incluindo solventes residuais utilizados na extração do derivado; e

h) análises qualitativas e quantitativas sobre os princípios ativos e/ou marcadores quando conhecidos, ou classes de compostos químicos característicos da espécie.

II - medicamentos fitoterápicos:

a) Testes para determinação de contaminação microbiológica;

b) uniformidade de peso, tempo de desintegração, dureza e friabilidade, viscosidade, consistência e tempo de dissolução, quando aplicável;

c) aparência física tais como, cor, odor, forma, tamanho e textura;

d) perda por secagem ou conteúdo de água;

e) testes de identificação, determinação qualitativa de substâncias relevantes das plantas (por exemplo, cromatogramas fingerprint);

f) quantificação dos marcadores, e métodos analíticos disponíveis; e

g) testes limite para solventes residuais.

Art. 604. As matérias-primas vegetais derivadas que contenham organismos geneticamente modificados devem cumprir as normas específicas vigentes.

Art. 605. Os testes de controle de qualidade e especificações para medicamentos fitoterápicos devem contemplar a determinação qualitativa e quantitativa dos principais componentes ativos.

§ 1º Se a atividade terapêutica dos constituintes for conhecida, esta informação deve constar da documentação.

§ 2º Nos casos em que a atividade terapêutica dos constituintes não puder ser determinada quantitativamente, as especificações devem ser baseadas na determinação de marcadores.

§ 3º Em ambos os casos a especificação de teor deve estar definida.

Art. 606. Quando o medicamento fitoterápico possuir associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não for possível, poderá ser apresentado o perfil cromatográfico que contemple a presença de ao menos uma substância característica de cada espécie do medicamento, complementado pelo doseamento de pelo menos um marcador, desde que seja devidamente justificado.

CAPÍTULO XII

CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 607. Todo pessoal do controle de qualidade deve ter o conhecimento, experiência, qualificação técnica e ser treinado para realização de análises em droga vegetal, derivado de droga vegetal e medicamentos fitoterápicos.

TÍTULO IX

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 608. Fica concedido o prazo de um ano para elaboração de todos os protocolos e outros documentos necessários para a validação dos sistemas computadorizados que já se encontrem instalados, devendo a conclusão dos estudos de validação ocorrer no prazo máximo de 3 (três) anos a partir da data de publicação dessa resolução.

Parágrafo único. Para os sistemas adquiridos a partir da data de publicação desta resolução, a validação deverá ser realizada antesdo seu uso na rotina em que é aplicado.

Art. 609. A Diretoria Colegiada publicará atualizações desta resolução, com vistas ao acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias do setor farmacêutico.

Art. 610. A inobservância ao disposto na presente resolução configura infração de natureza sanitária, na forma da Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.

Art. 611. Ficam revogadas a Portaria SVS/MS Nº 500, de 09 de outubro de 1997 e a Resolução RDC Nº 210, de 04 de agosto de 2003.

Art. 612. Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

Comentários Pesquisar

Luciana Santos - RDC 17 |14/10/2010 08:56:16

Arquivo

Somente usuários registrados podem escrever comentários!