

**\*Este texto não substitui o publicado do Diário Oficial da União\***

**DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
DIRETORIA COLEGIADA**

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

Publicada no D.O.U. de 09/12/2014

[Seção 01 - página]

**Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação  
de Insumos Farmacêuticos Ativos.**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, inciso V e §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, em reunião realizada em 20 de novembro de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

**TÍTULO I**

**DISPOSIÇÕES PRELIMINARES**

Art. 1º Os estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos devem cumprir as diretrizes estabelecidas na presente Resolução.

Art. 2º Para os efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - água-mãe: líquido residual que permanece após a cristalização ou processo de separação. A água-mãe pode conter materiais não reativos, intermediários, insumos farmacêuticos ativos e/ou impurezas;

II - amostra de retenção ou de referência: amostra de insumo farmacêutico ativo, conservada pelo fabricante, devidamente identificada para avaliação futura da qualidade do lote;

III - amostra representativa: quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise.

IV - área: espaço físico delimitado onde são realizadas operações sob condições ambientais específicas;

V - área dedicada: área destinada à produção de uma única classe de insumos farmacêuticos ativos;

VI - 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;

VII - banco de células: coleção de frascos contendo alíquotas de suspensão de células de composição uniforme e derivados de um único conjunto de células, preservados sob condições definidas que garantam estabilidade no armazenamento;

VIII - banco de células mestre: cultura derivada de uma única colônia ou uma única célula totalmente caracterizada, distribuída em frascos numa operação única. Possui composição uniforme e é preservado sob condições definidas;

IX - banco de células de trabalho: cultura de células preparada a partir do banco de células mestre sob condições de cultivo definidas, preservada sob condições definidas e usada para iniciar a cultura de células na produção;

X - calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões;

XI - CAS - Chemical Abstracts Service: referência internacional de substâncias químicas;

XII - contaminação: introdução indesejada de impurezas de natureza química, microbiológica ou corpo estranho na matéria-prima, intermediário ou no insumo farmacêutico ativo durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

XIII - contaminação-cruzada: contaminação de um material com outro material;

XIV - controle em processo: verificações realizadas durante a produção para monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o intermediário ou o insumo farmacêutico ativo esteja em conformidade com as suas especificações;

XV - crítico: define uma etapa do processo, uma condição do processo, uma exigência de teste, parâmetro ou item relevante que deve ser controlado, dentro dos critérios pré-determinados, para assegurar que o insumo farmacêutico ativo cumpra com sua especificação;

XVI - cultura de células: derivada de um ou mais frascos do banco de células de trabalho, usada na produção de produtos biológicos;

XVII - data de reteste: data estabelecida pelo fabricante do insumo farmacêutico ativo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas;

XVIII - data de validade: data presente na embalagem/rótulo que define o tempo durante o qual o insumo farmacêutico ativo poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas;

XIX - DCB - Denominação Comum Brasileira: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo Órgão Federal responsável pela Vigilância Sanitária;

XX - DCI - Denominação Comum Internacional: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pela Organização Mundial da Saúde;

XXI - derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal in natura ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros;

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

XXIII - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

XXIV - especificação: é a descrição detalhada dos requisitos a que devem atender os materiais usados ou obtidos durante a fabricação. Servem como base para a avaliação da qualidade;

XXV - extratos: preparações de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtidas a partir de matéria-prima de origem vegetal, preparados por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente etanol, água ou outro solvente adequado;

XXVI - fabricação: todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados;

XXVII - fermentação clássica: refere-se ao processo que usa microorganismo existente na natureza e/ou modificado por métodos convencionais (ex. irradiação ou mutagênese química) para produção de insumos farmacêuticos ativos;

XXVIII - fórmula padrão/mestra: documento ou conjunto de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem, com as quantidades a serem empregadas, incluindo descrição dos equipamentos, procedimentos e precauções necessárias para produzir e embalar uma determinada quantidade de insumo farmacêutico ativo e as instruções e controles que deverão ser cumpridos durante o processo;

XXIX - gerenciamento de risco: processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do insumo farmacêutico ativo;

XXX - impureza: qualquer componente não desejável, presente nas matérias-primas, nos materiais auxiliares, nos intermediários ou no insumo farmacêutico ativo;

XXXI - inativação viral: processo que aumenta a segurança do produto através da morte de eventuais vírus contaminantes;

XXXII - insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano;

XXXIII - instalação: espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar as atividades de fabricação;

XXXIV - intermediário: substância que sofre mudança molecular ou purificação, obtida durante as etapas de processamento antes de transformar-se em um insumo farmacêutico ativo;

XXXV - líquido extrator: líquido ou mistura de líquidos tecnologicamente apropriados e toxicologicamente seguros, empregados para retirar da forma mais seletiva possível as substâncias ou fração ativa contida na droga vegetal ou planta fresca;

XXXVI - lote: quantidade específica de produto obtido por um processo ou série de processos, de modo que seja homogêneo, dentro dos limites especificados. No caso de produção contínua, um lote pode corresponder a uma fração definida da produção. O tamanho do lote pode ser definido também por uma quantidade fixada ou por quantidade produzida em um intervalo de tempo fixo;

XXXVII - marcador: componente ou classe de compostos químicos, tais como, alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc., presente na matéria-prima vegetal, preferencialmente que tenha correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos;

XXXVIII - material: termo usado para denotar matéria-prima (materiais de partida, reagentes, solventes), materiais auxiliares, intermediários, insumos farmacêuticos ativos e materiais de embalagem e rotulagem;

XXXIX - material de embalagem: qualquer material, incluindo impresso, empregado na embalagem de um insumo farmacêutico ativo, mas excluindo qualquer outra embalagem usada para transporte ou envio. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contato com o produto;

XL - material de partida: substância química utilizada na produção de insumo farmacêutico ativo, que é normalmente incorporada como importante fragmento estrutural. Sua estrutura química, propriedades e características físicas e químicas, bem como o perfil de impurezas devem estar bem definidos;

XLI - materiais auxiliares: materiais, excluindo-se solventes, usados como auxiliares na produção de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo, que não participam da reação química ou biológica propriamente dita;

XLII - matéria-prima: termo usado para denotar material de partida, reagente, solvente e catalisador para uso na produção de intermediários e insumos farmacêuticos ativos;

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

XLIV - nomenclatura botânica: espécie;

XLV - nomenclatura botânica completa: espécie, autor do binômio, variedade, quando aplicável, e família;

XLVI - número de lote: qualquer combinação de números e/ou letras que identificam um determinado lote, por meio do qual se pode rastrear o histórico completo da fabricação;

XLVII - ordem de produção: documento, ou conjunto de documentos, a ser preenchido com os dados obtidos durante a produção de um insumo farmacêutico ativo e que contemple as informações da fórmula mestre/fórmula padrão;

XLVIII - padrão de referência primário: uma substância completamente caracterizada, cujo elevado grau de pureza e autenticidade foram demonstrados por meio de testes analíticos, podendo ser obtida de uma entidade oficialmente reconhecida ou preparada internamente;

XLIX - padrão de referência secundário: substância de qualidade e de pureza estabelecidas, comparada a um padrão de referência primário.

L - planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos;

LI - planta medicinal fresca: qualquer espécie vegetal com finalidade medicinal, usada logo após a colheita/coleta, sem passar por qualquer processo de secagem;

LII - procedimento operacional padrão: procedimento escrito e aprovado que estabelece instruções detalhadas para a realização de operações específicas na fabricação de insumo farmacêutico ativo e outras atividades de natureza geral;

LIII - processo: conjunto de operações unitárias, obedecendo a técnicas, normas e especificações;

LIV - processo biotecnológico: refere-se ao uso de células ou organismos que foram gerados ou modificados pela técnica de DNA recombinante, hibridoma ou outra tecnologia para produzir insumos farmacêuticos ativos. Os insumos farmacêuticos ativos produzidos por processos biotecnológicos normalmente são formados por substâncias de alta massa molecular, como as proteínas e polipeptídeos.

Certos insumos farmacêuticos ativos de baixa massa molecular, como os antibióticos, aminoácidos, vitaminas e carboidratos, podem também ser obtidos por tecnologia de DNA recombinante;

LV - produção: todas as operações envolvidas no preparo do insumo farmacêutico ativo, desde o recebimento dos materiais, passando pelo processamento e embalagem;

LVI - produção de insumos farmacêuticos ativos obtidos por cultura de células ou fermentação: envolve processos biológicos como o cultivo de células ou extração e purificação do produto de interesse.

Podem existir etapas de processo adicionais, tal como modificação físico-química, que fazem também parte do processo de fabricação.

As matérias-primas utilizadas (meio de cultura, tampão, antiespumantes, entre outros) podem ser fontes potenciais para crescimento de contaminantes microbiológicos. Dependendo da origem, do método de preparação e uso pretendido do insumo farmacêutico ativo, o controle de carga microbiana, da contaminação viral e/ou de endotoxinas durante a fabricação podem ser necessários;

LVII - qualificação: ação de provar e de documentar que equipamentos, ou os sistemas subordinados, estão devidamente instalados, operam corretamente e conduzem aos resultados esperados;

LVIII - quarentena: situação/condição de materiais isolados fisicamente ou por outros meios efetivos enquanto aguardam decisão subsequente de aprovação ou reprovação;

LIX - registro de lote: conjunto de registros das etapas de fabricação e controle da qualidade de um determinado lote;

LX - remoção viral: processo que aumenta a segurança do produto através da remoção ou separação de eventuais vírus do produto de interesse;

LXI - rendimento esperado: quantidade ou porcentagem do rendimento teórico do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo, estabelecida para uma fase da produção baseada em dados obtidos no desenvolvimento, na escala piloto ou na produção;

LXII - rendimento teórico: quantidade que seria produzida em uma fase da produção baseada na quantidade do material a ser usado, na ausência de qualquer perda ou erro na produção real;

LXIII - reprocesso: introdução de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo, incluindo aqueles que não se encontram dentro das especificações, de volta a uma ou mais operações unitárias (exemplo: cristalização, filtração, destilação, centrifugação, moagem, decantação etc.) que já fazem parte do processo de produção estabelecido;

LXIV - retrabalho: ato de submeter um intermediário ou um insumo farmacêutico ativo, que não está conforme aos padrões ou às especificações, a uma ou mais etapas de processamento, que são diferentes do processo de produção estabelecido, para atingir a qualidade aceitável;

LXV - revalidação: repetição parcial ou total das validações de processo, de limpeza ou de método analítico para assegurar que esses continuam cumprindo com os requisitos estabelecidos;

LXVI - rótulo: identificação impressa, litografada, pintada, gravada a fogo, a pressão ou auto-adesiva, aplicada diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do produto e durante o seu transporte ou armazenamento;

LXVII - substrato celular: células microbianas ou linhagens celulares de origem animal ou humana que possuem o potencial para a geração do produto biológico/biotecnológico de interesse;

LXVIII - testes indicativos de estabilidade: métodos analíticos quantitativos validados capazes de detectar, de forma específica, exata e sem interferências, as mudanças das propriedades químicas, físicas ou microbiológicas de um insumo farmacêutico ativo, de seus produtos de degradação e de outros componentes de interesse, ao longo do tempo;

LXIX - validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados;

LXX - validação concorrente: validação realizada durante a rotina de produção de intermediários e insumos farmacêuticos ativos destinados à venda;

LXXI - validação prospectiva: validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do intermediário e do insumo farmacêutico ativo, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais que, por sua vez, são avaliados para determinar se podem ocasionar situações críticas.

## **TÍTULO II**

### **REGULAMENTO TÉCNICO**

#### **CAPÍTULO I**

#### **CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Art. 3º Esta Resolução estabelece os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos.

Art. 4º O fabricante de insumos farmacêuticos ativos deve assegurar que estes sejam adequados para o uso pretendido e que estejam de acordo com os requisitos de qualidade e pureza.

Art. 5º O fabricante é responsável pela qualidade do insumo farmacêutico ativo por ele fabricado.

Art. 6º O fabricante deve apresentar evidências do cumprimento das boas práticas de fabricação, a partir das etapas em destaque na tabela descrita no anexo 1.

§ 1º Há incremento nas boas práticas de fabricação conforme o processo evolui das etapas iniciais para os estágios finais de fabricação.

§ 2º A empresa deve documentar a justificativa técnica para a definição do material de partida.

## **CAPÍTULO II**

### **DO GERENCIAMENTO DA QUALIDADE**

#### **Seção I**

##### **Princípios**

Art. 7º Cada fabricante deve estabelecer, documentar, implementar e manter um sistema eficaz para o gerenciamento da qualidade, que envolva a participação ativa da gerência e de todo pessoal envolvido na fabricação.

Art. 8º O sistema para o gerenciamento da qualidade deve abranger a estrutura organizacional, os procedimentos, os processos, os recursos e as atividades necessárias para assegurar que o insumo farmacêutico ativo esteja em conformidade com as especificações pretendidas.

Parágrafo único. Todas as atividades relacionadas ao gerenciamento da qualidade devem ser definidas e documentadas.

Art. 9º A empresa fabricante deve possuir uma unidade da qualidade que seja responsável por assegurar que insumos farmacêuticos ativos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos e que possam ser utilizados para os fins propostos.

Art. 10º A unidade da qualidade, mencionada no artigo 9º, deve ser independente da produção, e deve compreender as responsabilidades da garantia de qualidade e do controle da qualidade.

Parágrafo único. A unidade da qualidade pode ser representada por departamentos separados de controle de qualidade e garantia de qualidade ou por um indivíduo ou grupo, dependendo do tamanho e da estrutura da organização.

Art. 11º A liberação de um lote para comercialização deve ser realizada por pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a qual irá liberar o produto de acordo com procedimentos aprovados, por meio da revisão da documentação do lote.

Art. 12º Todas as atividades relacionadas à qualidade devem ser registradas no momento da sua execução.

Art. 13º Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para investigar desvios de um lote do insumo farmacêutico ativo fora das especificações.

Art. 14º Todos os desvios devem ser documentados e explicados e os desvios críticos devem ser investigados.

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

§ 2º A investigação deve ser estendida a outros lotes do mesmo produto e a outros produtos que possam estar associados ao desvio, quando necessário.

§ 3º Deve ser feito um registro sobre o resultado da investigação, o qual deve incluir as conclusões e as providências tomadas.

§ 4º Nenhum material deve ser liberado ou utilizado antes de conclusão satisfatória pela unidade da qualidade.

Art. 15º Deve haver procedimentos para notificar a unidade da qualidade sempre que ocorrerem desvios de qualidade, incluindo as ações relacionadas.

## **Seção II**

### **Gerenciamento de risco**

Art. 16º Quando o sistema de qualidade da empresa utilizar gerenciamento de risco, este deve ser projetado incorporando o preceito das boas práticas de fabricação.

Art. 17º O sistema de gerenciamento de risco deve assegurar que a avaliação do risco seja baseada em conhecimento científico e experiência com o processo.

Parágrafo único. Os níveis de formalidade e de documentação do processo de gerenciamento de riscos da qualidade são proporcionais ao nível de risco.

## **Seção III**

### **Responsabilidades**

Art. 18º Os postos principais da produção e da unidade da qualidade devem ser ocupados por pessoas pertencentes ao quadro efetivo da empresa, cujo turno de trabalho seja compatível com as atividades atribuídas à função.

Parágrafo único. Ainda que haja a necessidade de delegação de algumas funções, as responsabilidades da unidade da qualidade não podem ser delegadas.

Art. 19º A unidade da qualidade deve estar envolvida em todas as atividades relacionadas à qualidade.

Parágrafo único. A unidade da qualidade deve revisar e aprovar todos os documentos relacionados com o sistema da qualidade.

Art. 20º As responsabilidades da unidade da qualidade devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as atividades de:

I - estabelecer e monitorar um sistema para liberar ou rejeitar matérias-primas, intermediários, materiais de embalagem e rotulagem;

II - liberar ou rejeitar todos os insumos farmacêuticos ativos e/ou intermediários para a venda;

III - assegurar que os desvios críticos sejam investigados e as ações corretivas e preventivas implementadas;

IV - gerenciar as atividades para a guarda, armazenamento e documentação das amostras de retenção;

V - aprovar os procedimentos, especificações e instruções que impactam na qualidade do insumo farmacêutico ativo;

VI - aprovar o programa de auto-inspeção e certificar-se de sua execução;

VII - aprovar as especificações técnicas para contratação de serviços de terceirização relacionados à fabricação e controle da qualidade de insumos farmacêuticos ativos;

VIII - aprovar mudanças que afetem a qualidade do insumo farmacêutico ativo;

IX - aprovar plano mestre, protocolos e relatórios de validação e assegurar que sejam feitas as validações necessárias;

X - assegurar que as reclamações e devoluções relacionadas à qualidade sejam registradas, investigadas e, quando necessário, as ações corretivas e preventivas implementadas;

XI - assegurar que exista um sistema eficaz de manutenção e calibração de equipamentos e sua correta execução;

XII - assegurar que os estudos de estabilidade sejam conduzidos;

XIII - executar revisões de qualidade do produto;

XIV - avaliar o programa de monitoramento ambiental de áreas produtivas;

XV - aprovar o programa de treinamento e assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal;

XVI - avaliar a necessidade de recolhimento do insumo farmacêutico ativo;

XVII - elaborar, atualizar e revisar:

a) especificações e métodos analíticos para matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, controles em processo e materiais de embalagem;

b) procedimentos de amostragem;

c) procedimentos para monitoramento ambiental das áreas produtivas; e

d) procedimentos para avaliar e armazenar os padrões de referência.

XVIII - emitir certificado de análise de cada lote de material analisado;

XIX - assegurar a correta identificação dos reagentes, materiais, instrumentos e equipamentos de laboratório;

XX - assegurar a realização da validação das metodologias analíticas;

XXI - investigar os resultados fora de especificação, de acordo com procedimentos definidos;

XXII - executar todos os ensaios necessários; e

XXIII - revisar todos os registros das etapas críticas da produção e do controle de qualidade antes da liberação do insumo farmacêutico ativo para a venda.

Art. 21° As responsabilidades da produção devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as atividades de:

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

II - distribuir as ordens de produção dos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos de acordo com procedimentos definidos;

III - produzir intermediários e insumos farmacêuticos ativos de acordo com procedimentos aprovados;

IV - assegurar que os registros de produção sejam efetuados e revisados;

V - assegurar que todos os desvios da produção sejam registrados e avaliados, e que os desvios críticos sejam investigados e suas conclusões registradas;

VI - assegurar que as instalações e equipamentos encontremse devidamente identificados e sejam limpos de forma adequada; e

VII - assegurar que os equipamentos estejam calibrados e qualificados e a manutenção seja realizada.

#### **Seção IV**

##### **Revisão da qualidade**

Art. 22° Revisões regulares da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos devem ser conduzidas pelo menos anualmente, com o objetivo de verificar a consistência do processo.

Art. 23° As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos devem considerar todos os lotes fabricados e incluir no mínimo:

I - revisão dos controles em processos críticos realizados e dos resultados dos testes críticos do insumo farmacêutico;

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

III - revisão de todos os desvios críticos e não conformidades e as investigações relacionadas;

IV - revisão das mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;

V - revisão dos resultados do programa de monitoramento da estabilidade;

VI - revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade;

VII - efetividade das ações corretivas; e

VIII - análise das tendências que possam alterar o perfil de impurezas estabelecido.

Parágrafo único. As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos que não forem realizadas anualmente devem ser justificadas.

Art. 24° Os dados da revisão da qualidade do produto devem ser avaliados e, se necessário, ações pertinentes devem ser tomadas e documentadas.

## **Seção V**

### **Auto-Inspeção da Qualidade**

Art. 25° As auto-inspeções devem ser realizadas, no mínimo, anualmente e de acordo com um cronograma aprovado.

Art. 26° A equipe de auto-inspeção deve ser formada por profissionais qualificados e familiarizados com as boas práticas de fabricação.

Parágrafo único. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos e devem possuir o máximo de independência possível em relação à área que será inspecionada.

Art. 27° A auto-inspeção deve ser documentada e o relatório gerado deve conter, no mínimo:

I - resultado da auto-inspeção;

II - avaliações e conclusões;

III - não conformidades detectadas; e

IV - ações corretivas e preventivas recomendadas, responsáveis e prazos estabelecidos para o atendimento.

Art. 28° As ações corretivas para as não-conformidades observadas no relatório de auto-inspeção devem ser implementadas e concluídas no prazo informado.

## **CAPÍTULO III**

### **DO PESSOAL**

Art. 29° Deve haver pessoal qualificado em número adequado, com instrução, treinamento e experiência para executar, supervisionar e gerenciar as atividades de fabricação dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. As responsabilidades e autoridades individuais devem estar estabelecidas, registradas, compreendidas e aplicadas por todos os envolvidos.

Art. 30º A empresa deve possuir um organograma, e os funcionários não devem acumular responsabilidades de forma que a qualidade dos insumos farmacêuticos ativos seja colocada em risco.

Art. 31º O fabricante deve, mediante um programa escrito e definido, promover treinamento de todo o pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do insumo farmacêutico ativo.

§ 1º Todo o pessoal deve conhecer os princípios das Boas Práticas de Fabricação e receber treinamento inicial e contínuo.

§ 2º O treinamento deve ser conduzido regularmente por profissionais qualificados e deve cobrir, no mínimo, as operações que o funcionário executa e os requisitos de boas práticas de fabricação relacionados às suas funções.

§ 3º Devem ser mantidos registros dos treinamentos e estes devem ser avaliados periodicamente.

§ 4º Todos os funcionários devem ser motivados a apoiar a empresa na manutenção dos padrões da qualidade.

§ 5º O pessoal que trabalha em áreas limpas e em áreas onde há risco de contaminação, nas quais são manipulados materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, devem receber treinamento específico.

§ 6º Todas as pessoas devem ser treinadas nas práticas de higiene pessoal e segurança.

§ 7º O treinamento deve incluir informações sobre a conduta em caso de doenças contagiosas ou lesão exposta.

Art. 32º Todos os funcionários devem ser submetidos a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, de acordo com as atividades desempenhadas.

Parágrafo único. Todas as pessoas com suspeita ou confirmação de doença infecciosa ou lesão exposta não podem executar atividades que comprometam a qualidade do insumo farmacêutico ativo, e devem ser afastadas dessas atividades até que a condição de saúde não represente risco à qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Art. 33º O pessoal deve evitar o contato direto com intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

Art. 34º Para que seja assegurada a proteção dos insumos farmacêuticos ativos e dos intermediários contra contaminação, os funcionários devem vestir uniformes limpos e apropriados a cada área de produção.

§ 1º Os uniformes, quando forem reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes adequados e fechados, até que sejam lavados e quando for necessário, desinfetados ou esterilizados.

§ 2º Deve ser estabelecida a frequência de troca dos uniformes e os descartes dos uniformes devem seguir procedimentos operacionais.

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

Art. 35º Para que seja assegurada a proteção dos funcionários e do produto, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI), de acordo com as atividades desenvolvidas.

Art. 36º Fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais não pode ser permitido nas áreas de produção e controle de qualidade.

Art. 37º Não deve ser permitido uso de jóias, relógios, acessórios, bem como maquiagem em áreas onde há exposição do produto.

Art. 38º Pessoas não treinadas devem ser proibidas de entrar nas áreas de produção e, se isso for inevitável, essas pessoas devem ser orientadas e acompanhadas por profissional designado.

Art. 39º O fabricante deve tomar providências no sentido de evitar a entrada de pessoas não autorizadas nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade.

Parágrafo único. As pessoas que não trabalham nestas áreas não devem utilizá-las como passagem.

## **CAPÍTULO IV**

### **DOS EDIFÍCIOS E DAS INSTALAÇÕES**

Art. 40º Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas.

Parágrafo único. O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza adequada e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer situação que possa afetar a qualidade dos insumos farmacêuticos ativos, a preservação do meio ambiente e segurança dos funcionários. Art. 41º As instalações devem possuir ambientes que, quando considerados em conjunto com as medidas destinadas a proteger as operações de fabricação e fluxo produtivo, apresentem risco mínimo de contaminação dos materiais ou produtos neles manipulados.

Art. 42º As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza.

Art. 43º Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 44º O fornecimento de energia elétrica, a iluminação e o sistema de tratamento de ar devem ser apropriados de modo a não afetar direta ou indiretamente a fabricação dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos e o funcionamento adequado dos equipamentos.

Art. 45º O laboratório de controle de qualidade deve ser separado das áreas de produção.

Parágrafo único. Áreas usadas para controles em processo podem estar localizadas nas áreas produtivas desde que as operações do processo produtivo não afetem adversamente a exatidão das medidas e desde que o laboratório e suas operações não afetem adversamente o processo produtivo dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 46º As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a permitirem a máxima proteção contra a entrada de insetos e outros animais.

Parágrafo único. Equipamentos alocados em locais abertos devem ser devidamente fechados para fornecer proteção adequada ao produto.

## **Seção I**

### **Áreas de armazenamento**

Art. 47º As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de várias categorias de materiais, tais como matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários e insumos farmacêuticos ativos, nas condições de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido e recolhido.

Art. 48º As áreas de armazenamento devem ser projetadas de forma que assegurem condições ideais de estocagem, não permitindo a contaminação cruzada e ambiental.

Parágrafo único. As áreas de armazenamento devem ser limpas e mantidas em temperatura e umidade compatível com os materiais armazenados. Estas condições, quando requeridas, devem ser controladas ou monitoradas e registradas.

Art. 49º Nas áreas de recebimento e expedição, os materiais devem ser protegidos das variações climáticas e ambientais.

Parágrafo único. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas de forma a permitir que os recipientes de materiais recebidos sejam limpos antes de serem estocados.

Art. 50º Os materiais em quarentena devem estar em área separada e demarcada na área de armazenamento.

§ 1º Os materiais devem ser identificados individualmente a fim de impedir trocas acidentais.

§ 2º Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer a mesma segurança, garantindo a não liberação para uso ou comercialização.

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

Parágrafo único. Se a amostragem for feita na área de armazenamento, esta deve possuir ambiente específico para essa finalidade com equipamentos de coleta de amostra que não venham a comprometer a qualidade da amostra ou do material amostrado.

Art. 52° O armazenamento de materiais devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área devidamente identificada.

Art. 53° Os materiais altamente reativos, as substâncias que apresentam riscos de dependência, incêndio ou explosão e outras substâncias perigosas devem ser estocados em áreas seguras e protegidas, devidamente segregados e identificados, de acordo com legislação específica vigente.

## **Seção II**

### **Sala de pesagem**

Art. 54° As salas e áreas de pesagem devem ser projetadas exclusivamente para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado, quando aplicável, que evite a ocorrência de contaminação cruzada.

## **Seção III**

### **Área de Produção**

Art. 55° As instalações físicas devem estar dispostas segundo o fluxo operacional, de forma a permitir que a produção corresponda à sequência das operações e aos níveis exigidos de limpeza.

Art. 56° As áreas de produção devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão, negligência ou aplicação errônea de qualquer etapa de produção.

Art. 57° Tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetados e instalados de modo a facilitar a limpeza.

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

Art. 58° Os ralos e canaletas devem ser de tamanhos adequados e projetados de forma a evitar os refluxos de líquidos ou gás, e mantidos fechados quando não interferir na segurança.

Art. 59° As áreas de produção, quando aplicável, devem possuir sistema de ventilação efetivo, com unidades de tratamento de ar com filtração apropriada aos produtos nela manipulados.

Parágrafo único. As áreas devem ser regularmente monitoradas durante o período de produção e em repouso, a fim de assegurar o cumprimento das especificações da área.

Art. 60° A secagem de intermediários e insumos farmacêuticos ativos deve ser feita em sistemas fechados ou em salas dedicadas a esse fim.

§ 1° As salas de secagem de intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem ser providas de sistemas de exaustão adequados, inclusive com a neutralização e coleta do resíduo, não permitindo a contaminação do ar externo.

§ 2º As superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável e resistente, livre de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, permitindo a sanitização e evitando a liberação de partículas.

Art. 61º As instalações físicas para a embalagem dos insumos farmacêuticos ativos devem ser projetadas de forma a evitar a ocorrência de misturas ou contaminação cruzada.

Art. 62º As atividades de produção de quaisquer materiais não farmacêuticos altamente tóxicos, tais como herbicidas e pesticidas não podem ser realizadas nas mesmas instalações e equipamentos usados para a produção de insumo farmacêutico ativo.

## **Seção IV**

### **Área de controle de qualidade**

Art. 63º Os laboratórios de controle da qualidade devem ser projetados de forma a facilitar as operações neles realizadas e devem dispor de espaço suficiente para evitar a ocorrência de mistura e de contaminação cruzada.

Art. 64º O laboratório deve ser projetado considerando a utilização de materiais de construção adequados e deve possuir um conjunto de dispositivos que assegurem as condições ambientais para a realização das análises e a proteção da saúde ocupacional.

Art. 65º Caso necessário, devem existir salas separadas para proteger determinados instrumentos e equipamentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

## **Seção V**

### **Áreas auxiliares**

Art. 66º As salas de descanso e refeitório devem ser separadas das demais áreas.

Art. 67º Vestiários, lavatórios e sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados ao número de usuários.

Parágrafo único. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento e devem estar sempre limpos e sanitizados.

Art. 68º As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção, controle da qualidade e almoxarifados.

Parágrafo único. Caso as ferramentas e as peças de reposição sejam mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em locais reservados e identificados.

## **Seção VI**

### **Áreas dedicadas**

Art. 69º Os insumos farmacêuticos ativos altamente sensibilizantes (tais como penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e demais derivados betalactâmicos) devem ser produzidos em área dedicada, incluindo instalações, sistemas de ar e equipamentos.

Art. 70° Os insumos farmacêuticos ativos de natureza infecciosa, alta atividade farmacológica ou alta toxicidade, tais como alguns esteroides e substâncias citotóxicas, devem ser produzidos em área dedicada, incluindo instalações, sistemas de ar e equipamentos. § 1º É permitido o compartilhamento de áreas e equipamentos para os produtos mencionados no caput deste artigo, desde que sejam estabelecidos e mantidos procedimentos de limpeza e/ou inativação validados.

§ 2º O compartilhamento deve ser precedido de análise de risco contemplando a identificação, análise, avaliação e mitigação dos riscos associados, bem como a decisão quanto à aceitabilidade dos riscos residuais.

Art. 71° Devem ser estabelecidas e implementadas medidas apropriadas para prevenir contaminação cruzada proveniente do movimento de pessoas, materiais, utensílios, entre outros, de áreas dedicadas para outras áreas.

## **Seção VII**

### **Utilidades**

Art. 72° Todas as utilidades que interferem na qualidade do produto, tais como vapor, gases, ar comprimido e sistema de tratamento de ar, devem ser identificadas, qualificadas e apropriadamente monitoradas, devendo ser adotadas ações corretivas quando estiverem fora dos limites especificados.

Art. 73° As plantas das utilidades devem estar atualizadas e ser disponibilizadas quando solicitadas.

Art. 74° Devem existir sistemas e equipamentos de ventilação, filtração de ar e de exaustão, quando apropriado, os quais devem ser projetados e construídos para minimizar riscos de contaminação e de contaminação cruzada, particularmente nas áreas onde os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos são expostos ao ambiente.

Art. 75° Quando o ar for recirculado nas áreas de produção, medidas adequadas devem ser tomadas para minimizar o risco de contaminação e contaminação cruzada.

Art. 76° As tubulações instaladas permanentemente devem ser apropriadamente identificadas individualmente, por documentação, sistemas computadorizados ou por meios alternativos.

Parágrafo único. As tubulações devem estar localizadas de maneira a evitar riscos de contaminação dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 77° Quando apropriado, devem ser utilizados drenos de tamanho adequado e com quebra de ar ou dispositivo adequado para evitar refluxo.

## **Seção VIII**

### **Água**

Art. 78° A água utilizada na produção dos insumos farmacêuticos ativos deve ser monitorada e adequada para o uso pretendido.

Art. 79° A qualidade mínima aceitável da água utilizada na produção de insumos farmacêuticos ativos deve ser potável.

Parágrafo único. Qualquer parâmetro de qualidade que não esteja na condição estabelecida no caput deste artigo deve ser justificado.

Art. 80° Quando a qualidade da água potável for insuficiente para assegurar a qualidade do insumo farmacêutico ativo e especificações químicas e/ou microbiológicas mais restritas da água forem necessárias, devem ser estabelecidas especificações adequadas para os atributos físico-químicos, contagem total de microrganismos e/ou endotoxinas.

Art. 81° Quando a água usada no processo for tratada pelo fabricante, o sistema de tratamento deve ser validado e monitorado.

Art. 82° Quando o fabricante de um insumo farmacêutico ativo não estéril pretende comercializá-lo para a fabricação de medicamentos estéreis, a água utilizada nas etapas finais de isolamento e purificação deve ser monitorada e controlada quanto à contagem microbiana total e endotoxinas.

Art. 83° Quando os resultados dos testes analíticos da água estiverem fora dos limites estabelecidos, as causas devem ser apuradas e ações preventivas e corretivas devem ser implementadas e registradas.

## **Seção IX**

### **Sanitização**

Art. 84° As áreas usadas na fabricação de insumos farmacêuticos ativos devem ser mantidas em condições de limpeza e sanitização adequadas.

Art. 85° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos contendo as responsabilidades, as programações de limpeza e sanitização, os métodos, os equipamentos e os materiais a serem usados na limpeza dos edifícios e instalações.

Art. 86° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para o uso de raticidas, inseticidas, fungicidas, fumegantes, sanitizantes e agentes de limpeza utilizados para prevenir a contaminação de equipamentos, matérias-primas, material de embalagem e rotulagem, intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

## **Seção X**

### **Gerenciamento de Resíduos**

Art. 87° Devem existir procedimentos escritos para o destino de efluentes sólidos, líquidos ou gasosos, de acordo com as normas ou legislações que regulem o controle da poluição do meio ambiente, as quais devem ser de conhecimento prévio de todos os funcionários que trabalham com os efluentes.

Art. 88° Os efluentes sólidos, líquidos ou gasosos resultantes da fabricação, dos edifícios e das áreas circunvizinhas devem estar dispostos de maneira segura e sanitária até a sua destinação.

Parágrafo único. Os recipientes e as tubulações para o material de descarte devem estar identificados.

Art. 89º Os efluentes e resíduos devem ser identificados e classificados segundo a sua natureza.

§ 1º Devem ser estabelecidos a destinação, os controles efetuados e o local de lançamento dos resíduos e efluentes tratados.

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

Art. 99º O estabelecimento de critérios de aceitação para resíduos e a escolha de procedimentos e agentes de limpeza devem ser definidos e justificados.

Art. 100º O equipamento deve ser identificado de acordo com a sua situação de limpeza.

## **Seção II**

### **Calibração**

Art. 101º Os equipamentos críticos devem ser calibrados de acordo com procedimentos escritos e uma programação estabelecida.

Art. 102º As calibrações do equipamento devem ser executadas utilizando padrões certificados ou padrões rastreáveis aos padrões certificados e seus registros mantidos.

Art. 103º A condição atual da calibração deve ser conhecida e passível de verificação.

Art. 104º Instrumentos que não se encontram adequados aos critérios de calibração não devem ser utilizados.

Art. 105º Os desvios dos padrões de calibração para instrumentos críticos devem ser investigados para determinar se estes podem ter tido um impacto sobre a qualidade do(s) intermediário(s) ou insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) fabricado(s) com este equipamento desde a última calibração bem sucedida.

## **CAPÍTULO VI**

### **DA DOCUMENTAÇÃO E DOS REGISTROS**

Art. 106º Os dados devem ser registrados de modo confiável, por meio manual, sistema de processamento eletrônico ou outros meios.

§ 1º As fórmulas padrão/mestre e os procedimentos escritos relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis, assim como a exatidão dos dados registrados deve ser conferida.

§ 2º Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, deve ser assegurado que:

I somente pessoas designadas possam modificar os dados arquivados nos computadores;

II haja registro das alterações realizadas;

III o acesso aos computadores seja restrito por senhas ou outros meios;

IV a entrada de dados considerados críticos seja conferida por uma pessoa designada, diferente daquela que fez os registros ou conferida pelo próprio sistema; e

V os registros eletrônicos dos dados dos lotes sejam protegidos por transferência de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outro meio.

## **Seção I**

### **Sistema de documentação e especificações**

Art. 107º Toda a documentação relacionada à fabricação de insumos farmacêuticos ativos deve ser preparada, revisada, aprovada, atualizada e distribuída de acordo com os procedimentos escritos.

Parágrafo único. Os documentos originais podem ser arquivados por meio de formulário em papel, meio eletrônico ou outras formas adequadas de arquivamento de documentos.

Art. 108º Documentos não devem ter rasuras e devem estar disponíveis e assinados pelos respectivos responsáveis.

Parágrafo único. Os registros alterados devem possibilitar a identificação do dado anterior e estar assinados e datados pelo responsável.

Art. 109º Os dados devem ser registrados nos espaços respectivos imediatamente após executadas as atividades e devem identificar a pessoa responsável pela execução.

Parágrafo único. Correções devem estar datadas, assinadas e os registros originais devem permanecer legíveis.

Art. 110º A emissão, a revisão, a substituição, a retirada e a distribuição dos documentos devem ser controladas.

§ 1º Os documentos devem ser revisados e atualizados, mantendo o histórico das revisões.

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

Art. 111º Os documentos e registros devem ser retidos e o período de retenção deve ser estabelecido em procedimento.

§ 1º Todos os registros de produção, controle e distribuição devem ser retidos por no mínimo 1 (um) ano após o vencimento da data de validade e, no caso de data de reteste, os registros devem ser mantidos por, no mínimo, 3 (três) anos após a completa distribuição do lote.

§ 2º Durante o período de retenção, documentos e registros devem ser retidos como originais ou como cópias no caso de documentos de terceiros.

Art. 112º Quando as assinaturas eletrônicas forem utilizadas em documentos, essas devem ser autenticadas e seguras.

## **Seção II**

### **Registros de limpeza, sanitização, esterilização, manutenção e uso dos equipamentos**

Art. 113º Os registros de uso, limpeza, sanitização e/ou esterilização e manutenção dos equipamentos devem conter:

I - data e a hora;

II - produto anterior;

III - produto atual, quando aplicável;

IV - número do lote de cada insumo farmacêutico ativo processado; e

V - identificação da pessoa que executou cada operação.

Parágrafo único. Os registros devem ser rastreáveis e estar prontamente disponíveis.

Art. 114º Se o equipamento é utilizado na produção contínua de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo e os lotes seguem uma sequência rastreável, não são necessários registros individuais.

Parágrafo único Os registros de limpeza, manutenção e uso podem compor o registro de lote ou ser mantidos separadamente.

## **Seção III**

### **Especificações de matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, materiais de embalagem e rotulagem**

Art. 115º As especificações, metodologias analíticas e critérios de aceitação devem ser estabelecidos e documentados para matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, materiais de embalagem, rotulagem e outros materiais utilizados durante a produção dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 116º A especificação dos materiais de embalagem e rotulagem deve incluir, no mínimo:

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

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

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

Art. 117º A especificação das matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos deve possuir:

I - nome da matéria-prima, intermediário ou insumo farmacêutico ativo de acordo com a DCB, DCI ou CAS, quando aplicável e seu respectivo código de identificação;

II - referência da monografia farmacopeica, observado o disposto no parágrafo único deste artigo, quando aplicável;

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

IV - forma física.

Parágrafo único. Caso não exista referência em compêndios oficiais, deve-se identificar que as especificações e metodologias foram desenvolvidas internamente.

## **Seção IV**

### **Rota de síntese**

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

Art. 119° O comportamento estereoquímico das moléculas da rota de síntese, quando aplicável, deve ser conhecido.

Art. 120° É necessário identificar os centros quirais da molécula e as diferenças farmacológicas entre os isômeros, quando aplicável.

Parágrafo único. Havendo um isômero com efeito farmacológico adverso, deve ser apresentada uma metodologia de análise validada, capaz de detectar que esse isômero esteja dentro dos limites especificados.

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

Art. 122° Devem existir as seguintes informações técnicas referentes aos insumos farmacêuticos ativos:

I - rota de síntese;

II - descrição das moléculas intermediárias e purificação;

III - catalisadores utilizados;

IV - quantificação e limite dos principais contaminantes;

V - relação dos solventes orgânicos e inorgânicos utilizados;

VI - limite de resíduos de solventes no insumo farmacêutico ativo;

VII - descrição das etapas críticas;

VIII - parâmetros de controle da síntese;

IX - métodos analíticos utilizados;

- X - dados sobre os teores de isômeros, quando aplicável;
- XI - formas de detecção utilizadas para os isômeros, quando aplicável;
- XII - prováveis polimorfos e métodos de detecção utilizados, quando aplicável;
- XIII - rendimento;
- XIV - parâmetros de controle da matéria-prima;
- XV - tipo de água utilizada;
- XVI - estado físico;
- XVII - atendimento à legislação sanitária vigente quanto à encefalopatia espongiforme bovina, quando aplicável; e
- XVIII - atendimento à legislação sanitária vigente quanto a outros contaminantes cujos riscos ou efeitos maléficos sejam comprovados, quando aplicável.

## **Seção V**

### **Fórmula padrão/mestra**

Art. 123° Para assegurar a uniformidade lote a lote deve ser preparada uma fórmula padrão/ mestra para cada insumo farmacêutico ativo.

Art. 124° A fórmula-padrão/mestra de cada insumo farmacêutico ativo deve ser elaborada, datada, assinada por um responsável e ser aprovada, assinada e datada pela unidade da qualidade.

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

- I - nome do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo e um código interno de referência, se aplicável;
- II - tamanho de lote;
- III - lista completa das matérias-primas, intermediários e materiais de embalagem designados por nomes e/ou códigos específicos;
- IV - indicação da quantidade ou relação de cada matéria prima e intermediário a serem utilizados, incluindo a unidade de medida;
- V - local e os equipamentos de produção a serem usados; e
- VI - instruções detalhadas da produção, incluindo:
  - a) sequências a serem seguidas;
  - b) parâmetros operacionais;

c) instruções da amostragem e controles em processo com seus respectivos critérios de aceitação;

d) tempo limite para a conclusão das etapas individuais de processamento e/ou do processo total, quando aplicável;

e) rendimentos esperados em fases ou períodos apropriados do processo;

f) observações e precauções especiais a serem seguidas, ou respectivas referências relativas a essas; e

g) instruções para o armazenamento do insumo farmacêutico ativo para assegurar seu uso apropriado, incluindo os materiais de embalagem, rotulagem e as condições especiais de armazenamento com definição do tempo limite para a operação, quando aplicável.

Parágrafo único. Na hipótese de variações das quantidades indicadas conforme inciso IV deste artigo, essas devem ser justificadas.

Art. 126º Fórmulas-padrão/mestras obsoletas devem ser retiradas do uso como documento vigente, porém devem ser arquivadas como referência segundo critérios estabelecidos.

## **Seção VI**

### **Registros de produção de lotes**

Art. 127º Cada lote de intermediário e insumo farmacêutico ativo deve ter o seu registro de produção.

§ 1º A ordem de produção de lote deve ser verificada antes da emissão, para assegurar que seja a versão correta da fórmulapadrão/mestra.

§ 2º O registro de produção do lote de intermediário e insumo farmacêutico ativo deve possibilitar a sua rastreabilidade.

Art. 128º Os registros de produção de lotes devem ser codificados com um número único de lote e ser datados e assinados quando emitidos.

Parágrafo único. Na produção contínua, o código de produto, acrescido de data e hora, pode servir como o identificador, até que o número final esteja definido.

Art. 129º A documentação de cada etapa nos registros de produção de lotes deve incluir:

I - datas e horários de início e término de cada uma das etapas, quando aplicável;

II - identificação dos equipamentos utilizados;

III - quantidade, controle em processo analítico e números de lote de matéria-prima, de intermediários ou de algum material reprocessado usado durante a produção;

IV - resultados registrados para parâmetros de processos críticos;

V - qualquer amostragem executada;

VI - qualquer material recuperado e os procedimentos aplicados;

VII - assinaturas das pessoas que executam cada etapa e, nas etapas críticas, também das que supervisionam ou verificam;

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

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

X - descrição da embalagem realizada de acordo com a ordem de produção do lote;

XI - rótulo representativo do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo;

XII - resultados dos testes de liberação;

XIII - número de lote e quantidade de qualquer material requisitado e não utilizado; e

XIV - qualquer ocorrência relevante observada na produção.

## **Seção VII**

### **Registros de controle de qualidade**

Art. 130° Os registros do controle da qualidade devem incluir os dados completos obtidos de todos os testes, contendo:

I - descrição das amostras recebidas para teste, incluindo o nome, número de lote ou outro código distinto, a data da coleta, a quantidade, data de teste, fabricante e origem, fornecedor e procedência (se houver);

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

III - registro completo de todos os dados gerados durante cada teste, incluindo cálculos, gráficos, extratos impressos e espectros da instrumentação, com identificação do material e lote analisado;

IV - resultados dos testes e limites de aceitação estabelecidos;

V - identificação da pessoa que executou cada análise e data de execução da análise; e

VI - data e identificação do responsável pela revisão dos registros.

Art. 131° Devem ser mantidos registros para:

I - modificação de um método analítico estabelecido;

II - calibração periódica de instrumentos e equipamentos;

III - testes de estabilidade dos intermediários e insumos farmacêuticos ativos; e

IV - investigação dos resultados fora de especificação.

## **Seção VIII**

### **Revisão do registro de lote**

Art. 132° Os registros de produção e controle de qualidade devem ser revisados lote a lote antes da disposição final, conforme procedimentos escritos.

Art. 133° A avaliação dos registros de lotes deve englobar todos os fatores relevantes, incluindo as condições de produção, os resultados do controle em processo, os documentos de fabricação, o cumprimento das especificações e embalagem final.

Art. 134° Os registros das etapas críticas do processo e os resultados analíticos críticos devem ser revistos e aprovados pela unidade da qualidade antes que um lote de um insumo farmacêutico ativo seja liberado ou expedido.

Parágrafo único. Os registros de processo e controles analíticos das etapas não críticas podem ser revisados pela produção e controle de qualidade seguindo os procedimentos aprovados pela unidade da qualidade.

Art. 135° A investigação dos desvios da qualidade e os resultados fora de especificação deverão ser contemplados na revisão do registro do lote.

## **CAPÍTULO VII**

### **DO CONTROLE DE MATERIAIS**

#### **Seção I**

##### **Controles Gerais**

Art. 136° Os materiais devem ser recebidos, identificados, armazenados, colocados em quarentena, amostrados, manuseados, analisados conforme especificações estabelecidas e identificados quanto a sua situação de acordo com procedimentos escritos.

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

§ 1º Os materiais críticos somente devem ser adquiridos de acordo com o procedimento de qualificação de fornecedores.

§ 2º . A qualificação dos fornecedores a que se refere o § 1º é responsabilidade da unidade da qualidade.

Art. 138° Os materiais devem ser adquiridos de fornecedores aprovados pela unidade da qualidade.

Art. 139° A identificação dos materiais adquiridos deve conter, no mínimo:

I - nome, Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica - CNPJ, quando aplicável, endereço e telefone do fabricante do material;

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

III - nome do material, utilizando nomenclaturas DCB, DCI ou CAS, quando possível;

IV - número do lote do fabricante;

V - número do lote do fornecedor, quando aplicável;

VI - data de fabricação;

VII - data de validade ou reteste, quando aplicável;

VIII - quantidade e sua respectiva unidade de medida;

IX - condições de armazenamento, quando aplicável; e

X - advertências de segurança, quando aplicável.

Art. 140° Alterações de fornecedores de materiais críticos devem fazer parte do sistema do controle de mudanças conforme

Capítulo XIII desta Resolução.

## **Seção II**

### **Recebimento e quarentena**

Art. 141° Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.

Parágrafo único. Após a verificação e antes da entrada no estoque, cada recipiente ou grupo de recipientes dos materiais deve ser inspecionado visualmente quanto à correta identificação e correlação entre o nome usado internamente e pelo fabricante (ou fornecedor se houver), às condições do recipiente, aos lacres rompidos e a outras evidências de adulteração ou de contaminação.

Art. 142° Todo material deve ser mantido em quarentena, imediatamente após o recebimento, até que seja definida sua disposição pela unidade da qualidade.

Art. 143° Quando uma entrega de material é composta de diferentes lotes, cada lote deve ser considerado separadamente para recebimento.

Art. 144° Materiais a serem misturados a estoques pré-existentes devem ser identificados, amostrados, analisados e somente podem ser incorporados ao estoque após aprovação.

Art. 145° Quando as entregas forem transportadas em recipientes não dedicados, deve haver garantia de que não haja contaminação cruzada, por meio de certificado de limpeza e/ou sanitização.

Art. 146° Grandes recipientes de armazenamento e local de descarga devem ser apropriadamente identificados.

Art. 147° Os recipientes de materiais devem estar identificados individualmente, ou conforme outro sistema adotado pela empresa de modo a garantir a rastreabilidade contendo, no mínimo, as seguintes informações:

I - nome do material e o respectivo código interno de referência, caso a empresa tenha estabelecido o sistema;

II - número do lote atribuído pelo fabricante e/ou fornecedor quando existir e o número dado pela empresa quando do recebimento; e

III - situação de cada lote.

### **Seção III**

#### **Amostragem e análise de materiais antes da produção**

Art. 148º Deve ser realizado teste para verificar a identidade de cada lote de material recebido.

Parágrafo único. Materiais que não podem ser analisados devido à sua periculosidade devem estar acompanhados pelo certificado de análise do fabricante, que ficará arquivado nos registros do controle de qualidade.

Art. 149º O número dos recipientes amostrados e o tamanho de amostra devem ser baseados em um plano de amostragem.

Art. 150º Somente os materiais aprovados podem ser usados para a produção de um insumo farmacêutico ativo.

Art. 151º A amostragem deve ser conduzida em locais definidos, sob condições ambientais adequadas, de forma a impedir a contaminação cruzada, conforme procedimento escrito.

Art. 152º Todos os utensílios utilizados no processo de amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos e, se necessário, sanitizados e esterilizados e guardados em locais apropriados.

Art. 153º Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:

I - nome do material amostrado;

II - número do lote;

III - número do recipiente amostrado;

IV - nome da pessoa que coletou a amostra; e data em que a amostra foi coletada.

### **Seção IV**

#### **Armazenamento**

Art. 154° Os materiais devem ser armazenados em condições estabelecidas pelo fabricante e/ou fornecedor.

Art. 155° Os materiais devem ser manuseados e armazenados de forma a prevenir a degradação e a contaminação.

Art. 156° Os materiais devem ser armazenados afastados do piso e das paredes, com espaçamento apropriado para permitir a limpeza e a inspeção.

Art. 157° Materiais armazenados em tanques e tambores podem ser estocados em áreas externas, desde que devidamente identificados e apropriadamente limpos antes de serem abertos e utilizados.

Art. 158° Os materiais devem ser armazenados sob condições e períodos adequados, de modo a preservar a sua integridade e identidade e o estoque deve ser normalmente controlado de forma que o material mais antigo seja usado primeiro.

Art. 159° Os materiais reprovados devem ser identificados, segregados e controlados de forma a impedir o seu uso.

## **CAPÍTULO VIII**

### **DA PRODUÇÃO E DOS CONTROLES EM PROCESSO**

Art. 160° As operações de produção devem ser registradas e seguir procedimentos claramente definidos.

Parágrafo único. Antes de se iniciar a produção, deve ser verificado e registrado:

I - se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos;

II - se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis; e

III - se os equipamentos estão limpos e adequados para uso. Art. 161° A produção deve ser conduzida de acordo com a Fórmula-Padrão/Mestra.

Art. 162° As etapas críticas para a qualidade do intermediário e do insumo farmacêutico ativo devem ser definidas.

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

Art. 164° Durante toda a produção, quando aplicável, materiais, equipamentos e área devem estar identificados com o nome do produto, o número do lote e a etapa de produção.

Art. 165° A ocorrência de qualquer problema que possa colocar em risco a qualidade dos materiais deve ser registrada e informada ao responsável da produção para a adoção das medidas pertinentes.

Art. 166° A conferência dos materiais deve ser realizada antes do uso e registrada.

Art. 167º O acesso às áreas de produção deve ser restrito às pessoas autorizadas.

Art. 168º Os rendimentos reais devem ser comparados com os rendimentos esperados em etapas especificadas do processo produtivo.

§ 1º Os rendimentos esperados e os limites de aceitação devem ser estabelecidos com base no desenvolvimento, escala piloto, validação do processo e histórico da produção.

§ 2º Os desvios dos rendimentos devem ser investigados para determinar seu potencial impacto na qualidade do insumo farmacêutico ativo.

## **Seção I**

### **Matérias-Primas**

Art. 169º As matérias-primas devem ser pesadas ou medidas sob condições definidas em procedimentos.

Parágrafo único. As balanças e dispositivos de medição devem ser adequados para o uso pretendido.

Art. 170º Quando um material for subdividido para mais tarde ser usado na produção, deve ser acondicionado em recipiente compatível e identificado com as seguintes informações:

I - nome do material e código de identificação, quando aplicável;

II - quantidade do material no recipiente; e

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

Art. 171º Pesagens, medidas ou operações de subdivisões críticas devem ser testemunhadas ou submetidas a um controle equivalente.

Parágrafo único. Antes do uso, o pessoal da produção deve conferir os materiais especificados na ordem de produção para intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.

Art. 172º Materiais devem ser reavaliados, quando apropriado, para determinar sua conformidade para o uso pretendido.

## **Seção II**

### **Tempo Limite**

Art. 173º Os tempos limites para as etapas de produção devem estar especificados na fórmula-padrão/mestra e ser controlados para assegurar a qualidade dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. Os tempos limites não se aplicam quando a conclusão das reações ou das etapas do processo é determinada por meio de amostragem e controles em processo.

Art. 174° Os intermediários utilizados em processamento futuro devem ser armazenados em condições que assegurem sua integridade.

### Seção III

#### Amostragem e controle em processo

Art. 175° Deve haver procedimentos escritos para o monitoramento e o controle do desempenho das etapas do processo que causam variabilidade nas características da qualidade de intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. Os controles em processo e seus limites de aceitação devem ser definidos com base na informação adquirida durante o estágio de desenvolvimento ou a partir de dados históricos.

Art. 176° Os controles e o monitoramento dos pontos críticos em processo, incluindo os pontos de controle e os métodos, devem ser definidos e documentados e os documentos devem ser aprovados pela unidade da qualidade.

Art. 177° Os controles em processo devem ser executados por pessoal qualificado da produção ou do controle de qualidade.

§ 1º Os ajustes em processo devem ser feitos dentro dos limites estabelecidos pela unidade da qualidade.

§ 2º Todas as análises e resultados devem ser inteiramente documentados como parte do registro da produção do lote.

Art. 178° Deve haver procedimentos operacionais padrão para os métodos de amostragem dos controles em processo.

Parágrafo único. Os planos de amostragem e os procedimentos devem ser definidos com base em práticas de amostragem cientificamente fundamentadas.

Art. 179° A amostragem em processo deve ser realizada de forma a evitar a contaminação do material amostrado e assegurar a integridade das amostras após a coleta.

### Seção IV

#### Mistura de lotes

Art. 180° Mistura de lotes é a homogeneização de lotes distintos de intermediários ou insumos farmacêuticos ativos com as mesmas especificações, caracterizando-o como um novo lote.

Parágrafo único. O lote deve ser analisado pela unidade da qualidade e os registros da mistura devem ser mantidos.

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

Parágrafo único. A validação deve incluir teste de atributos críticos que podem ser afetados pelo processo de mistura.

Art. 182° Os lotes fora de especificação não devem ser misturados com outros lotes com a finalidade de atingir as especificações adequadas.

Art. 183° Cada lote incorporado na mistura deve ser produzido usando um mesmo processo e deve ser analisado individualmente para verificar se está dentro das especificações antes da mistura.

Art. 184° A ordem de produção da mistura de lotes deve permitir a rastreabilidade dos lotes individuais.

Art. 185° A data de validade ou de reteste do lote resultante da mistura deve ser determinada com base na data de fabricação do lote mais antigo.

Art. 186° Se o processo de mistura afetar a estabilidade do produto, deve ser feito estudo de estabilidade do lote resultante da mistura.

## **Seção V**

### **Controle de contaminação**

Art. 187° Quando forem fabricados lotes de um mesmo produto em sistema contínuo ou campanha, devem ser estabelecidos critérios de controle para determinar a periodicidade da limpeza dos equipamentos de forma que os materiais residuais passíveis de serem carregados para lotes sucessivos não alterem a qualidade do produto.

Parágrafo único. Este processo deve ser validado.

Art. 188° As operações da produção devem ser conduzidas de forma que previna a contaminação dos intermediários ou do insumo farmacêutico ativo.

## **CAPÍTULO IX**

### **DA EMBALAGEM E DA ROTULAGEM**

#### **Seção I**

##### **Material de embalagem e rotulagem**

Art. 189° Os materiais de embalagem não devem interferir na qualidade de um intermediário ou do insumo farmacêutico ativo, e devem assegurar proteção adequada contra influências externas, deterioração e eventuais contaminações.

Art. 190° Deve existir um sistema de controle e conferência de rótulos, para evitar mistura ou troca.

Parágrafo único. Quando a conferência for realizada por meios eletrônicos, devem ser feitas verificações para conferência do perfeito funcionamento dos leitores de códigos eletrônicos, contadores de rótulos e outros instrumentos.

Art. 191º As embalagens devem estar claramente identificadas com as seguintes informações:

I - nome do produto utilizando nomenclaturas DCB, DCI ou CAS, quando possível;

II - número do lote;

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

IV - quantidade e sua respectiva unidade de medida;

V - advertências, se necessárias;

VI - condições de armazenamento;

VII - nome, identificação e endereço do fabricante;

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

IX - outros requisitos conforme a categoria do insumo farmacêutico ativo, de acordo com a legislação vigente.

Parágrafo único. Quando a empresa somente efetuar etapas físicas de micronização, moagem, mistura, dentre outras etapas físicas, deverá constar também, conforme inciso VII, a informação do fabricante responsável pela síntese, fermentação, extração etc do insumo farmacêutico ativo com indicação das etapas efetuadas por cada fabricante de forma que a rastreabilidade da cadeia de produção seja assegurada.

Art. 192º Os recipientes devem estar limpos e, se necessário, sanitizados para assegurar o uso pretendido.

Art. 193º Quando os recipientes forem passíveis de reutilização, devem ser limpos de acordo com procedimentos escritos e os rótulos anteriores devem ser removidos e destruídos.

Art. 194º O material de embalagem primário ou secundário fora de uso deve ser destruído.

## **Seção II**

### **Emissão e controle de rótulos**

Art. 195º O acesso às áreas de armazenamento de rótulos deve ser limitado ao pessoal autorizado.

Art. 196º Os rótulos devem ser armazenados em condições seguras.

Art. 197º Os rótulos obsoletos e em excesso devem ser destruídos.

Art. 198º Toda impressão de rótulos nas operações de embalagem deve ser controlada conforme procedimentos escritos.

Art. 199º Os rótulos emitidos para um lote devem ser conferidos quanto à identidade e à conformidade, e a conferência deve ser registrada.

### **Seção III**

#### **Operações de embalagem e rotulagem**

Art. 200° Deve haver procedimentos escritos para promover o uso correto de materiais de embalagem e rotulagem.

Art. 201° Deve haver procedimentos escritos de reconciliação entre as quantidades de rótulos emitidos, usados e retornados.

Parágrafo único. Os desvios devem ser registrados, investigados e ações corretivas e preventivas implementadas pela unidade da qualidade.

Art. 202° O local de embalagem e de rotulagem deve ser inspecionado imediatamente antes do uso para assegurar que outros materiais não necessários para a operação tenham sido removidos.

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

Art. 203° Os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos embalados e rotulados devem ser conferidos para assegurar que as embalagens do lote estejam corretamente rotuladas, e a conferência deve ser registrada.

Art. 204° Os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos envolvidos em ocorrências anormais, durante a operação de embalagem, somente devem ser retornados ao processo após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada.

Parágrafo único. A inspeção, investigação e aprovação de que trata este artigo devem ser registradas.

Art. 205° Um rótulo impresso representativo deve ser incluído no registro da produção do lote.

Art. 206° Informações adicionais como proteger da luz, manter em lugar seco e outras, com base no estudo de estabilidade, devem ser incluídas, quando necessário.

### **CAPÍTULO X**

#### **DA EXPEDIÇÃO**

Art. 207° Nas áreas de expedição, os materiais devem ser mantidos sob as mesmas condições de armazenagem especificadas no rótulo.

Art. 208° Intermediários que serão comercializados ou insumos farmacêuticos ativos somente podem ser expedidos após liberação pela unidade da qualidade.

Art. 209° Intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem ser transportados de forma que a qualidade não seja alterada.

Art. 210° O contratante deve assegurar que a empresa contratada para o transporte dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos conheça e siga as condições apropriadas para o transporte e armazenamento.

Art. 211° Deve haver procedimentos escritos para conferir e avaliar se as condições do veículo atendem às especificações estabelecidas para o transporte dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros da realização desses procedimentos.

Art. 212° As empresas que realizam transporte de insumos farmacêuticos devem possuir as autorizações e licenças previstas em legislação específica.

Art. 213° Deve haver um sistema de rastreabilidade implantado que permita a pronta identificação e localização de cada lote de intermediário e de insumo farmacêutico ativo expedido, de forma a assegurar seu pronto recolhimento.

Art. 214° Deve haver procedimentos escritos para conferir os dados de expedição com a identificação dos intermediários e insumos farmacêuticos ativos a serem expedidos.

## **CAPÍTULO XI**

### **DO LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE**

Art. 215° A empresa deve possuir laboratório de controle de qualidade próprio e independente da produção.

Art. 216° Os procedimentos dos ensaios devem ser aprovados pela unidade da qualidade e estar disponíveis onde os ensaios são executados.

Art. 217° Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações conforme atualizações da literatura de referência.

Art. 218° As farmacopeias, os manuais dos equipamentos, os padrões de referência e outros materiais e literaturas necessários devem estar à disposição do laboratório de controle de qualidade.

Art. 219° Especificações adequadas devem ser estabelecidas para intermediários e insumos farmacêuticos ativos de acordo com padrões de aceitação e ser consistentes com o processo de produção.

§ 1º As especificações devem incluir controle das impurezas. § 2º Caso o insumo farmacêutico ativo tenha especificação para pureza microbiológica, os limites de ação para contagem total de microorganismos e microorganismos patogênicos devem estar estabelecidos.

§ 3º Quando o insumo farmacêutico ativo tiver especificações para endotoxinas, os limites de ação devem estar especificados.

Art. 220° Qualquer resultado fora de especificação deve ser investigado e documentado de acordo com procedimentos escritos.

Parágrafo único. O procedimento deve requerer a avaliação do resultado obtido, possíveis reamostragens e reanálises, ações corretivas e conclusões.

Art. 221º Os reagentes e as soluções padrão devem ser preparados e identificados de acordo com procedimentos escritos e a validade de uso determinada.

Art. 222º Os padrões de referência devem ser apropriados para a realização das análises dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos, com origem documentada e mantidos nas condições de armazenamento recomendadas pelo fabricante.

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

Art. 232º Quando um padrão de referência primário de uma fonte oficialmente reconhecida não estiver disponível, um padrão de referência primário deve ser estabelecido internamente.

Parágrafo único. Na hipótese descrita no "caput", deve ser realizada completa caracterização e teste de pureza do padrão, e a documentação dos testes deve ser mantida.

Art. 224º Os padrões de referência secundários devem ser corretamente preparados, identificados, analisados, aprovados e armazenados.

§ 1º A adequabilidade de cada lote de padrão de referência secundário deve ser determinada comparando com o padrão de referência primário.

§ 2º Cada lote do padrão de referência secundário deve ser periodicamente reanalisado contra o padrão de referência primário, de acordo com um procedimento escrito.

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

- I - testes executados de acordo com procedimentos escritos e as metodologias analíticas;
- II - instrumentos calibrados em intervalos definidos;
- III - equipamentos necessários para a realização dos ensaios; e
- IV - pessoal qualificado e treinado.

Art. 226º As amostras de retenção do insumo farmacêutico ativo devem:

- I - possuir rótulo contendo identificação do seu conteúdo, número de lote e data da amostragem;
- II - ter quantidade suficiente para permitir, no mínimo, duas análises completas;
- III - ser mantidas numa embalagem equivalente à de comercialização, ou de melhor proteção, e armazenadas em condições especificadas; e
- IV - ser retidas por 1 (um) ano após a data de validade estabelecida pelo fabricante.

Parágrafo único. Para insumos farmacêuticos ativos com data de reteste, as amostras devem ser retidas por 3 (três) anos após o lote ter sido completamente distribuído pelo fabricante.

## Seção I

### **Análises dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.**

Art. 227° Análises de controle de qualidade devem ser conduzidas para determinar a conformidade com as especificações de cada lote de intermediário e de insumo farmacêutico ativo.

Art. 228° Para cada insumo farmacêutico ativo obtido por um processo específico controlado, deve ser estabelecido um perfil de impurezas, que descreva as identificadas e as não identificadas.

Parágrafo único. O perfil das impurezas deve incluir a identidade ou alguma designação analítica qualitativa, a variação de cada impureza observada e classificação de cada impureza identificada.

Art. 229° Os dados do perfil de impurezas do insumo farmacêutico ativo devem ser comparados a intervalos definidos em relação ao histórico do perfil de impurezas, para detectar mudanças resultantes de modificações na matéria-prima, nos parâmetros de operação de equipamentos ou no processo de produção.

Art. 230° Testes microbiológicos devem ser conduzidos em cada lote do intermediário e do insumo farmacêutico ativo, quando especificado.

## **Seção II**

### **Certificado de análise**

Art. 231° Certificados de análise devem ser emitidos para cada lote expedido de intermediário e de insumo farmacêutico ativo.

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

I - nome do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo, utilizando nomenclaturas DCB, DCI ou CAS, quando possível;

II - número de lote;

III - data de fabricação;

IV - data de validade ou de reteste;

V - cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;

VI - data da emissão do certificado, identificação e assinatura por pessoa autorizada da unidade da qualidade; e

VII - identificação do fabricante.

## **CAPÍTULO XII**

### **DA VALIDAÇÃO**

Art. 233° O cumprimento das boas práticas de fabricação requer a validação dos processos de produção e das atividades de suporte: utilidades, métodos analíticos, sistemas computadorizados e operações de limpeza.

Art. 234° As operações que são críticas para a qualidade e pureza do insumo farmacêutico ativo devem ser validadas.

Art. 235° Os parâmetros e atributos críticos devem ser identificados durante o estágio do desenvolvimento ou a partir de dados históricos de escalas industriais.

Art. 236° O processo de validação deve incluir a identificação das etapas e parâmetros críticos e estabelecer seus limites.

## **Seção I**

### **Documentação**

#### **Subseção I**

#### **Plano Mestre de Validação (PMV)**

Art. 237° O PMV deve conter os elementos chave do programa de validação, ser conciso e claro, e conter, no mínimo:

I - política de validação;

II - estrutura organizacional das atividades de validação;

III - sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser validados, contendo situação atual e programação;

IV - modelos de documentos, tais como modelo de protocolo e de relatório;

V - planejamento e cronograma;

VI - controle de mudanças; e

VII - referências cruzadas.

Art. 238° O PMV deve abranger:

I - métodos analíticos;

II - limpeza;

III - processos produtivos;

IV - utilidades; e

V - sistemas computadorizados.

#### **Subseção II**

### **Protocolo de validação**

Art. 239° Deve ser estabelecido um protocolo de validação que especifique como o processo de validação será conduzido.

Art. 240° O protocolo de validação deve especificar as etapas críticas dos processos, os critérios de aceitação e o tipo de validação que vai ser conduzido.

### **Subseção III**

#### **Relatório de validação**

Art. 241° O relatório de validação deve fazer referência ao protocolo e ser elaborado contemplando os resultados obtidos, desvios, conclusões, mudanças e recomendações.

Art. 242° Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos.

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

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

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

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

Art. 243° Qualquer variação do protocolo de validação deve ser documentada e justificada.

### **Seção II**

#### **Qualificação**

Art. 244° Antes de iniciar as atividades do processo de validação, a qualificação dos equipamentos críticos, dos sistemas e das utilidades deve estar finalizada e documentada.

§ 1º A qualificação deve ser realizada conduzindo usualmente as atividades de:

I - qualificação de projeto: avaliação documentada da proposta do projeto de instalações, equipamentos ou sistemas de acordo com a finalidade pretendida.

II - qualificação de instalação (QI): avaliação documentada da conformidade dos equipamentos, sistemas e utilidades, instalada ou modificada, com o projeto aprovado, com as recomendações e/ou com os requerimentos do fabricante.

III - qualificação de operação (QO): evidências documentadas de que equipamentos, sistemas e utilidades operam de acordo com as especificações operacionais; e;

IV - qualificação de performance/Desempenho (QP): verificação de que os equipamentos, sistemas e utilidades, quando operando em conjunto, são capazes de executar com eficácia a reprodutibilidade dos processos de acordo com as especificações definidas no protocolo.

§ 2º Na Qualificação de Operação (QO) prevista no inciso III do parágrafo anterior, todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados.

### **Seção III**

#### **Validação de métodos analíticos**

Art. 245º Os métodos analíticos devem ser validados.

Parágrafo único. Os métodos farmacopéicos devem ser verificados quanto a sua adequação às condições reais de uso, e esta verificação deve ser documentada.

Art. 246º Deve haver registros de qualquer alteração em um método analítico validado.

Parágrafo único. Tais registros devem incluir a razão para a modificação e dados apropriados para comprovar que a alteração não irá afetar a confiabilidade dos resultados.

### **Seção IV**

#### **Validação de limpeza**

Art. 247º A validação de limpeza deve ser direcionada para situações ou etapas do processo onde a contaminação ou a contaminação cruzada de materiais coloca em risco a qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Art. 248º A validação dos procedimentos de limpeza deve refletir a condição de uso real dos equipamentos.

§ 1º Caso vários intermediários ou insumos farmacêuticos ativos sejam produzidos no mesmo equipamento utilizando-se o mesmo procedimento de limpeza, podem ser selecionados intermediários ou insumos farmacêuticos ativos representativos para a validação de limpeza.

§ 2º A seleção do insumo farmacêutico ativo ou intermediário definido como pior caso, deve ser baseada, dentre outros, na solubilidade, na dificuldade da limpeza e no cálculo dos limites do resíduo com base na potência, na toxicidade e na estabilidade.

Art. 249º Em caso de produção de lotes de um mesmo produto em produção por campanha, em equipamento dedicado, ou de uso contínuo, devem ser definidos na validação os critérios para estabelecer os intervalos e métodos de limpeza.

Parágrafo único. Esses critérios devem ser embasados cientificamente, incluindo avaliação de impurezas e/ou crescimento microbiano.

Art. 250º Deve ser definido o método de amostragem para detectar resíduos insolúveis e solúveis.

Parágrafo único. O método de amostragem deve ser adequado para a obtenção de amostra representativa de resíduos encontrados nas superfícies do equipamento após a limpeza.

Art. 251° Os métodos analíticos a serem usados devem ter a sensibilidade para detectar resíduos ou contaminantes.

Parágrafo único. O limite de detecção para cada método analítico deve ser capaz de detectar o nível estabelecido de resíduo ou contaminante.

Art. 252° A validação do processo de limpeza e da sanitização do equipamento deve abranger a redução da contaminação microbológica ou endotoxinas, de acordo com os limites estabelecidos, nos processos onde tal contaminação possa afetar a especificação do insumo farmacêutico ativo.

Parágrafo único. A existência de condições favoráveis à reprodução de microorganismos e o tempo de armazenamento devem ser considerados.

Art. 253° Os processos de limpeza e sanitização devem ser monitorados em intervalos apropriados, depois da validação, para assegurar a continuidade da sua efetividade.

## **Seção V**

### **Validação de processo**

Art. 254° Para a validação prospectiva e concorrente, três lotes consecutivos aprovados da produção devem ser utilizados como referência, mas pode haver situações onde lotes de processos adicionais são requeridos para provar a consistência do processo.

Art. 255° Os parâmetros críticos do processo devem ser controlados e monitorados durante os estudos do processo de validação.

Art. 256° A validação do processo deve confirmar que o perfil da impureza para cada insumo farmacêutico ativo está dentro dos limites especificados.

## **Seção VI**

### **Validação de sistemas computadorizados**

Art. 257° Os sistemas computadorizados que impactam nas boas práticas de fabricação devem ser validados.

Parágrafo único. O escopo da validação depende da diversidade, complexidade e criticidade da aplicação computadorizada.

Art. 258° Deve existir cooperação entre o pessoal chave e as pessoas responsáveis pelo sistema informatizado.

§ 1º As pessoas que ocupam posições de responsabilidade devem ter treinamento para o gerenciamento e utilização dos sistemas que se encontram sob sua responsabilidade.

§ 2º Deve-se assegurar que pessoas com conhecimento necessário estejam disponíveis para assessorar nos aspectos de projeto, validação e operação do sistema informatizado.

Art. 259° A validação de sistemas computadorizados depende de vários fatores incluindo o uso para o qual se destina e a incorporação de novos elementos.

Parágrafo único. A validação deve ser considerada como uma parte do ciclo de vida completo de um sistema computadorizado, que deve incluir os estágios de planejamento, especificação, programação, teste de aceitação, documentação, operação, monitoramento, modificações e descontinuação.

Art. 260° Os equipamentos devem ser instalados em condições adequadas, onde fatores externos não interfiram no sistema.

Art. 261° Deve existir uma descrição atualizada e detalhada do sistema, contendo os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, e a interface com outros sistemas e procedimentos.

Art. 262° Deve ser assegurado de que todos os passos de construção do software foram realizados de acordo com o sistema de garantia da qualidade.

Art. 263° Antes de um sistema computadorizado ser colocado em uso, ele deverá ser testado para que seja confirmada a capacidade de atingir os resultados esperados.

Parágrafo único. Quando houver substituição de um sistema manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelo como parte dos testes de validação.

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

§ 1º Os métodos adequados que impeçam a manipulação não autorizada de dados incluem:

I - uso de chaves;

II - senhas;

III - códigos pessoais; e

IV - acesso restrito aos terminais de computadores.

§ 2º Deve haver procedimentos definidos para o cancelamento, para alterações da autorização e para inserção ou edição de dados, incluindo a alteração das senhas pessoais.

§ 3º Deve-se considerar a utilização de sistemas que registrem tentativas de acesso por pessoas não autorizadas.

Art. 265° Quando dados críticos são inseridos manualmente, deve haver uma verificação adicional que comprove a exatidão do registro, realizada por uma segunda pessoa ou por meio eletrônico validado.

Art. 266° A alteração de dados críticos deve ser restrita e realizada somente por pessoas autorizadas.

Parágrafo único. Deve haver registros de qualquer alteração realizada, a razão da mudança, quem efetuou e quando a alteração foi realizada, bem como os dados anteriores.

Art. 267º Por questões de auditoria da qualidade, deve ser possível obter cópias físicas e claras dos dados armazenados eletronicamente.

Art. 268º A segurança dos dados contra danos intencionais ou acidentais deve estar garantida por meios físicos ou eletrônicos.

Art. 269º O meio utilizado para o armazenamento de dados deve ser avaliado quanto a sua acessibilidade, durabilidade e segurança.

Art. 270º Os dados devem estar protegidos por procedimentos regulares de segurança.

Parágrafo único. As cópias de segurança devem ser mantidas por um período previamente determinado e em local seguro.

Art. 271º Deve haver alternativas adequadas para os sistemas que necessitem estar operando em casos de falha (contingência).

Parágrafo único. O tempo necessário para colocar em funcionamento o sistema alternativo deve estar de acordo com a possibilidade de urgência de uso.

Art. 272º Os procedimentos a serem seguidos em casos de falha do sistema ou queda de energia devem estar definidos e validados.

Parágrafo único. Qualquer falha, assim como qualquer atitude tomada para correção da falha, deve estar registrada.

## **Seção VII**

### **Revalidação**

Art. 273º A necessidade de revalidação deve ser avaliada por meio do processo de controle de mudança.

§1º A revalidação é necessária para assegurar que as alterações, intencionais ou não, nos processos de produção, sistemas, métodos analíticos e equipamentos, não afetaram adversamente a qualidade do insumo farmacêutico ativo.

§2º O escopo da revalidação depende da natureza das mudanças e de como elas afetam os diferentes aspectos da produção, previamente validados.

## **CAPÍTULO XIII**

### **DO CONTROLE DE MUDANÇAS**

Art. 274º A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

Art. 275º Os procedimentos devem contemplar a identificação, a documentação, a revisão apropriada e a aprovação das mudanças.

Art. 276° Qualquer proposta de mudança deve ser avaliada e aprovada pela unidade da qualidade.

Art. 277° A unidade da qualidade deve avaliar se a mudança pretendida requer revalidação e/ou novo estudo de estabilidade.

Art. 278° Ao executar mudanças aprovadas deve-se assegurar que todos os procedimentos afetados pela mudança sejam revisados.

Art. 279° As mudanças significativas no processo produtivo que causem modificações na especificação do produto devem ser notificadas aos clientes.

Art. 280° Após a implementação da mudança, deve haver uma avaliação dos primeiros lotes produzidos ou testados durante a mudança.

## **CAPÍTULO XIV**

### **DA REPROVAÇÃO E DA REUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS**

#### **Seção I**

##### **Reprovação**

Art. 281° Os materiais que não se encontram em conformidade com as especificações estabelecidas devem ser identificados como tal e armazenados de forma a evitar a sua utilização até que seja definida sua destinação final.

#### **Seção II**

##### **Reutilização**

##### **Subseção I**

##### **Reprocessamento**

Art. 282° Um intermediário ou insumo farmacêutico ativo poderá ser reprocessado por meio da repetição de uma ou mais operações unitárias.

Art. 283° O reprocessamento de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo deve ser precedido da avaliação e autorização da unidade da qualidade para assegurar que a qualidade do produto não seja adversamente afetada.

##### **Subseção II**

##### **Retrabalho**

Art. 284° Antes de iniciar o processo de retrabalho deve ser realizada uma investigação criteriosa para identificar a razão da não conformidade aos padrões ou às especificações estabelecidas.

Art. 285° Deve ser estabelecido um documento de retrabalho do lote, que descreva materiais, equipamentos, etapas a serem retrabalhadas, testes e resultados esperados.

Parágrafo único. O lote retrabalhado deve ser avaliado para assegurar que esse tenha atendido às especificações estabelecidas.

Art. 286° O perfil de impurezas do lote retrabalhado deve levar em consideração o meio reacional utilizado.

Art. 287° Quando os métodos analíticos em uso forem inadequados para caracterizar o lote retrabalhado, métodos analíticos adicionais devem ser validados antes da sua utilização.

Art. 288° O lote retrabalhado somente poderá ser comercializado após realização do estudo de estabilidade ou justificativa científica consistente sobre a não necessidade de realização do estudo.

Parágrafo único. O lote retrabalhado deve ser identificado como tal no rótulo da embalagem de comercialização.

### **Subseção III**

#### **Recuperação de Materiais**

Art. 289° Devem existir procedimentos para a recuperação de matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos a partir de soluções águas-mães e outros.

§ 1º O material recuperado deve atender às especificações estabelecidas para seu uso.

§ 2º Nos processos contínuos, a qualidade dos materiais recuperados pode ser garantida por controle em processo.

Art. 290° Os solventes podem ser recuperados e reutilizados nos mesmos processos ou em processos diferentes, contanto que os procedimentos de recuperação sejam controlados e monitorados para assegurar que os solventes atendam aos padrões de qualidade apropriados.

Art. 291° Os solventes ou matérias-primas novos e recuperados podem ser misturados se estiverem dentro das especificações definidas.

## **CAPÍTULO XV**

### **DA ESTABILIDADE**

#### **Seção I**

##### **Estudo de Estabilidade**

Art. 292° Deve ser implantado um programa documentado para monitorar a estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, com indicação dos métodos analíticos a serem empregados.

Art. 293° Os métodos analíticos utilizados no estudo de estabilidade devem ser validados e indicadores de estabilidade.

Art. 294° As amostras destinadas ao estudo de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos devem ser acondicionadas em recipientes com a mesma composição química e características físicas da embalagem de comercialização.

Art. 295° O estudo de estabilidade deve ser conduzido com, no mínimo, três lotes de insumos farmacêuticos ativos.

Art. 296° As condições climáticas do Brasil devem ser consideradas no estudo de estabilidade.

## **Seção II**

### **Data de reteste e data de validade**

Art. 297° Datas de reteste ou de validade preliminares do insumo farmacêutico ativo podem ser baseadas no estudo de estabilidade dos lotes de escala piloto, quando este empregar um método e procedimento de produção que simule o processo final usado em escala de fabricação industrial.

Art. 298° Para insumos farmacêuticos ativos representados por moléculas instáveis, biológicos e certos antibióticos, deve ser estabelecida a data de validade.

## **CAPÍTULO XVI**

### **DA RECLAMAÇÃO, DO RECOLHIMENTO E DAS DEVOLUÇÕES**

Art. 299° Todas as reclamações relacionadas à qualidade, referentes a insumos farmacêuticos ativos, devem ser registradas e investigadas, de acordo com procedimentos escritos.

Art. 300° Deve ser designada área responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas.

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

- I - nome e endereço do reclamante;
- II - nome do insumo farmacêutico ativo e número do lote;
- III - natureza da reclamação;
- IV - data do recebimento da reclamação;
- V - resposta fornecida ao reclamante, incluindo data da resposta emitida;
- VI - investigação completa, com relato das ações tomadas, assinadas e datadas; e
- VII - decisão final para o lote de insumo farmacêutico ativo.

Art. 302° Qualquer reclamação referente a desvio de qualidade, bem como as medidas tomadas, deve ser citada ou anexada ao registro de produção do lote.

Art. 303° As autoridades sanitárias competentes devem ser imediatamente informadas quando houver algum evento ou situação de potencial ameaça à saúde ou sobre qualquer intenção de recolhimento.

Art. 304° Deve haver um procedimento escrito que defina as situações em que o insumo farmacêutico ativo deva ser recolhido e um sistema capaz de recolhê-lo do mercado, pronta e eficientemente.

Art. 305° O procedimento deve estabelecer a pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento no mercado.

Art. 306° Os insumos farmacêuticos ativos devolvidos pelo mercado somente podem ser considerados para comercialização ou reutilização, após terem sido analisados e liberados pela unidade da qualidade, de acordo com procedimentos escritos.

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

I - nome e endereço do cliente;

II - insumo farmacêutico ativo, número de lote e quantidade devolvida;

III - razão para a devolução; e

IV - destino do insumo farmacêutico ativo devolvido.

## **CAPÍTULO XVII**

### **DO CONTRATO DE FABRICAÇÃO E/OU DO CONTROLE DE QUALIDADE**

Art. 308° O contrato de fabricação e/ou de análise deve ser mutuamente acordado entre as partes, de modo a evitar equívocos que possam resultar em um processo, produto ou análise de qualidade insatisfatória.

Art. 309° Deve ser firmado um contrato escrito entre o contratante e o contratado, que defina em detalhes as responsabilidades de boas práticas e estabeleça claramente as atribuições de cada parte, incluindo as medidas de qualidade, quanto à liberação de cada lote de produto para venda ou quanto à emissão de certificado de análise.

Art. 310° Todos os envolvidos no contrato devem cumprir com as boas práticas, com consideração especial à prevenção da contaminação cruzada e à rastreabilidade.

Art. 311° Mudanças no processo, equipamento, métodos de análise, especificações, ou outras exigências contratuais não devem ser feitas, a menos que ambas as partes sejam informadas e as mudanças aprovadas.

Art. 312° O contrato escrito firmado deve estabelecer os procedimentos de fabricação e/ou de análise do intermediário ou insumo farmacêutico com todas as atividades técnicas a ambos relacionadas.

Art. 313° O contrato deve estabelecer que o contratante pode fazer auditoria nas instalações do contratado, para verificar a conformidade com as boas práticas.

Art. 314° Em caso de contratação de análise, prevista na legislação vigente, a aprovação final para a liberação do intermediário e insumo farmacêutico deve ser realizada pela pessoa autorizada do contratante.

Art. 315° O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para que as operações contratadas sejam realizadas de acordo com as especificações do intermediário ou do insumo farmacêutico bem como quaisquer outras exigências legais.

Art. 316° O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao intermediário ou insumo farmacêutico, serviço ou ensaios, que coloquem em risco suas instalações, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais ou outros intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.

Art. 317° O contratante deve garantir que todos os intermediários e insumos farmacêuticos ativos, entregues pelo contratado, cumpram com suas especificações e que o produto tenha sido liberado pela pessoa autorizada.

Art. 318° O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante.

Art. 319° A contratação de fabricação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária para a atividade de fabricação de insumos farmacêuticos.

Art. 320° O contratado deve abster-se de realizar qualquer atividade que possa afetar adversamente a qualidade do produto fabricado e/ou analisado para o contratante.

Art. 321° O contrato firmado entre o contratante e o contratado deve especificar as responsabilidades das respectivas partes quanto à fabricação e ao controle.

Art. 322° Aspectos técnicos do contrato devem ser redigidos por pessoas qualificadas que detenham conhecimentos necessários em tecnologia de produção, análise de controle de qualidade e boas práticas de fabricação.

Parágrafo único. O contrato deve ser acordado por ambas as partes.

Art. 323° O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, liberação dos materiais, produção, controle de qualidade, incluindo os controles em processo e amostragem.

Art. 324° O contrato deve estabelecer que os registros de fabricação, os registros analíticos e as amostras de referência devam ser mantidos pelo contratante ou estar a sua disposição.

Parágrafo único. Os registros de fabricação e analíticos, originais ou cópias, devem estar a disposição no local onde a atividade ocorra.

Art. 325° O contrato deve estabelecer que a expedição do insumo farmacêutico ativo seja realizada pelo contratante, e os registros mantidos.

Art. 326° O contrato deve prever as ações a serem adotadas quando houver reprovação de matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

## **CAPÍTULO XVIII**

### **INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS OBTIDOS POR CULTURAS DE CÉLULAS/FERMENTAÇÃO**

Art. 327° Este capítulo tem por objetivo direcionar o controle específico para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos obtidos por cultura de células ou fermentação usando organismos naturais ou recombinantes.

§ 1º Os princípios da fermentação por processo clássico para produção de pequenas moléculas e para processos usando organismos recombinantes e não-recombinantes para produção de proteína e/ou polipeptídios têm pontos em comum, embora o grau de controle seja diferenciado.

§ 2º Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca. Por esta razão, na fabricação de produtos biológicos é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas boas práticas de fabricação, durante todas as fases de produção.

Art. 328° O controle de qualidade dos produtos biológicos quase sempre implica no emprego de técnicas biológicas que têm uma variabilidade maior que as determinações físico-químicas.

Parágrafo único. O controle durante o processo adquire grande importância na produção dos produtos biológicos, porque certos desvios de qualidade não são detectados nos ensaios de controle de qualidade realizados no produto terminado.

#### **Seção I**

##### **Requisitos Gerais**

Art. 329° Devem ser estabelecidos controles adequados em todas as etapas de fabricação a fim de assegurar a qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Art. 330° Devem ser realizados controles ambientais e dos equipamentos a fim de minimizar o risco de contaminação.

Parágrafo único. Os critérios de aceitação para a qualidade do ambiente e a frequência de seu monitoramento dependerão da etapa de produção e das condições em que se realiza a produção (sistema fechado, aberto ou de contenção)

Art. 331° Os controles do processo devem considerar:

I - manutenção do banco de células;

II - inoculação e expansão adequada do cultivo;

III - controle dos parâmetros operacionais críticos durante o cultivo e a fermentação, recuperação e purificação do produto de interesse;

IV - monitoramento do processo em relação ao crescimento celular e viabilidade;

V - implementação de procedimentos de recuperação e purificação que removam células, resíduos celulares, componentes do meio e outras impurezas relacionadas ao processo ou ao produto, bem como outros contaminantes, a fim de proteger o insumo farmacêutico ativo de alterações na qualidade e de contaminação, principalmente microbiológica;

VI - monitoramento da carga biológica e quando necessário, dos níveis de endotoxinas, nas etapas apropriadas da produção; e

VII - garantir segurança do produto em relação à contaminação viral, quando aplicável.

## **Seção II**

### **Pessoal**

Art. 332° O pessoal não deve passar das áreas onde se manipulam microrganismos ou animais vivos para instalações onde se trabalha com outros produtos ou organismos, a menos que se apliquem

medidas de descontaminação definidas, inclusive a troca de uniforme e calçados.

Art. 333° Quando se fabricam vacinas BCG, o acesso às áreas de produção deve ser restrito ao pessoal cuidadosamente monitorado por exames médicos periódicos.

## **Seção III**

### **Instalações e equipamentos**

Art. 334° Deve-se evitar a disseminação pelo ar, dos microrganismos patogênicos manipulados na produção.

Art. 335° Nas áreas utilizadas para a produção de produtos em campanha, as instalações e a disposição dos equipamentos devem permitir limpeza e sanitização rigorosas após a produção, e quando necessário, a descontaminação eficaz através de esterilização e/ou fumigação.

Parágrafo único. Todos os processos e equipamentos utilizados devem ser validados/qualificados.

Art. 336° Os microrganismos vivos devem ser manipulados em equipamentos e com procedimentos que assegurem a manutenção da pureza das culturas, bem como, proteja o operador da contaminação com o referido microrganismo.

Art. 337° Produtos biológicos provenientes de microrganismos esporulados devem ser manipulados em instalações exclusivas para este grupo de produtos, até que se termine o processo de inativação.

Parágrafo único. Quando se tratar de *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*, devem ser utilizadas instalações isoladas e destinadas exclusivamente, para cada um desses produtos.

Art. 338° Quando em uma instalação ou conjunto de instalações se realizam preparações de microrganismos esporulados para produção em campanha, deve ser produzido somente um produto de cada vez.

Art. 339° A contaminação cruzada pode ser evitada através da adoção das seguintes medidas, quando aplicável:

I - transferir os materiais biológicos com segurança;

II - trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes;

III - limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos e elementos filtrantes, quando aplicável;

IV - tomar precauções contra os riscos de contaminação causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno acidental do ar eliminado;

V - utilizar "sistemas fechados" na produção;

VI - tomar precauções para prevenir a formação de aerossóis (principalmente por centrifugação e misturas); e

VII - proibir a entrada de amostras de espécimes patológicas não utilizadas no processo de produção nas áreas utilizadas para a produção de substâncias biológicas.

Art. 340° A preparação de produtos estéreis deve ser realizada em área limpa com pressão positiva de ar.

Parágrafo único. Todos os organismos considerados patogênicos devem ser manipulados com pressão negativa de ar, em locais especialmente reservados para esse propósito, de acordo com as normas de contenção e biossegurança para o produto em questão.

Art. 341° As áreas onde se manipulam micro-organismos patogênicos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar e este não deve ser recirculado.

Parágrafo único. O ar deve ser eliminado através de filtros esterilizantes cujo funcionamento e eficiência devem ser verificados periodicamente. Os filtros utilizados devem ser incinerados após o descarte.

Art. 342° Quando forem utilizados na produção micro-organismos patogênicos, a área de produção deve possuir sistemas específicos de descontaminação dos efluentes.

Art. 343° As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos equipamentos devem ser projetados de forma a facilitar sua limpeza e esterilização.

Art. 344° Os filtros de ventilação devem ser hidrofóbicos e devem ser adequados para seu uso proposto.

## **Seção IV**

### **Manutenção do banco de células e registros**

Art. 345° É responsabilidade do fabricante a qualidade de cada banco de células, garantindo a rastreabilidade, identidade, pureza, viabilidade e demais testes a serem realizados em cada banco, conforme as características biológicas das células.

Art. 346° Os bancos de células mestre e de trabalho utilizados na fabricação de produtos biológicos devem ser estabelecidos conforme os princípios de Boas Práticas de Fabricação.

Parágrafo único. Devem ser armazenados separados de outros materiais com acesso restrito a pessoas autorizadas

Art. 347° Para garantir a produção contínua do insumo biológico, os fabricantes devem ter planos para prevenir que algum evento não desejado como incêndio, queda de energia ou erro humano, possa inutilizar o banco de células.

Parágrafo único. Tais planos podem incluir armazenamento dos frascos do banco de células em múltiplos locais.

Art. 348° O banco de células deve ser mantido sob as condições de armazenagem adequadas para manter a viabilidade celular e evitar contaminação.

Art. 349° Deve haver procedimentos para evitar contaminação do banco de células, principalmente durante sua manipulação.

Art. 350° Os bancos de células de trabalho recém preparados devem ser qualificados através de caracterização e testes apropriados.

Art. 351° Devem ser mantidos registros das condições de armazenagem e do uso dos frascos do banco de células, de forma a permitir sua rastreabilidade.

Art. 352° Deve ser feito o monitoramento da estabilidade do banco de células (quando apropriado) sob condições de armazenagem definidas, para determinar sua adequação para uso.

Art. 353° Deve haver controle e registro do número de repiques/passagens das cepas utilizadas.

## **Seção V**

### **Cultura de células/Fermentação**

Art. 254° Quando é necessária a adição asséptica de substrato celular, meio de cultura, tampões, gases, ou outros componentes, sistemas fechados ou de contenção devem ser usados, se possível.

Parágrafo único. Se a inoculação inicial, transferências ou adições posteriores (meio, tampões e outros componentes) são realizadas em recipientes abertos, deve haver controles e procedimentos para minimizar o risco de contaminação.

Art. 355° Quando a qualidade do produto pode ser afetada por contaminação microbiana, manipulações usando recipientes abertos devem ser realizadas sob fluxo unidirecional ou em ambientes semelhantemente controlados.

Art. 356° O pessoal deve estar adequadamente paramentado e deve ter precauções especiais no manuseio das culturas.

Art. 357° Parâmetros operacionais críticos (como por exemplo, temperatura, pH, velocidade de agitação, concentração de gases, pressão) devem ser monitorados para garantir consistência com o processo estabelecido.

Parágrafo único. Crescimento celular, viabilidade (para a maioria dos processos de cultura celular), e, quando apropriado, produtividade e rendimento também devem ser monitorados

Art. 358° Os equipamentos para cultivo celular devem ser limpos e quando apropriado esterilizados após o uso.

Art. 359° Quando apropriado, o meio de cultura deve ser esterilizado antes do uso a fim de preservar a qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Parágrafo único. O procedimento de esterilização deve ser validado.

Art. 360° Deve haver procedimentos para detectar contaminações e estabelecer a ação a ser tomada, incluindo procedimentos para determinar o impacto da contaminação no produto.

Art. 361° Microorganismos estranhos observados durante o processo de fermentação devem ser identificados e o efeito de sua presença na qualidade do produto deve ser avaliado.

Parágrafo único. Os resultados de tais verificações devem ser levados em consideração na disposição do produto fabricado.

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

Art. 363° Deve haver procedimentos para descontaminação dos equipamentos.

Art. 364° Os procedimentos de limpeza dos equipamentos devem ser validados.

## **Seção VI**

### **Recuperação e Purificação**

Art. 365° As etapas de recuperação, seja para remoção de células ou componentes celulares, ou para coletar componentes celulares após ruptura, devem ser realizadas em equipamento e áreas apropriadas de forma a minimizar o risco de contaminação.

Art. 366° Os procedimentos de recuperação e purificação que removem ou inativam o organismo produtor, restos celulares e componentes do meio de cultura e do processo devem ser adequados para assegurar que o insumo farmacêutico ativo seja recuperado consistentemente.

Art. 367° Quando for realizado um processo de inativação durante a produção devem ser tomadas medidas para evitar o risco de contaminação cruzada entre os produtos ativos e inativos.

Art. 368° Todos os equipamentos devem ser limpos e quando aplicável esterilizados, de forma a garantir que a qualidade do insumo farmacêutico ativo não seja comprometida.

Art. 369° Quando forem utilizados sistemas abertos, a purificação deverá ser realizada em condições ambientais apropriadas para a preservação da qualidade do produto.

Art. 370° A(s) coluna(s) cromatográfica(s) e membranas utilizada(s) no processo de purificação deve(m) ser dedicada(s) por produto quando apropriado, devendo ser esterilizada(s) ou sanitizada(s) após cada lote.

§ 1º Deve-se definir a vida útil da resina utilizada e estipular o prazo de validade para a esterilização e/ou sanitização.

§ 2º Deve-se estabelecer limites máximos de carga microbiana e endotoxinas da coluna e monitorá-los.

## **Seção VII**

### **Etapas de remoção ou inativação viral**

Art. 371° Deve ser demonstrado através de evidências documentais que as etapas de inativação ou remoção viral são efetivas.

Art. 372° Precauções apropriadas devem ser tomadas para prevenir contaminação viral das etapas pós remoção/inativação viral pelas etapas pré remoção/inativação viral.

Parágrafo único. Os processos realizados em sistemas abertos deverão ser separados e ter unidades de tratamento de ar separadas.

Art. 373° Se o mesmo equipamento for utilizado para diferentes etapas do processo de purificação, procedimentos apropriados de limpeza e sanitização devem ser empregados antes da reutilização.

Parágrafo único. Precauções apropriadas devem ser tomadas para evitar a contaminação viral advinda de etapas anteriores.

Art. 374° Quando utilizados produtos químicos para a inativação, estes não devem interferir na qualidade do insumo farmacêutico ativo."

## **CAPÍTULO XIX**

### **INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DE ORIGEM VEGETAL**

Art. 375° Este capítulo não contempla os fabricantes de insumos farmacêuticos de origem vegetal destinados ao isolamento de substâncias puras, e não abrange a combinação de

matéria-prima vegetal com materiais de origens animal e mineral, substâncias químicas isoladas, entre outras.

## **Seção I**

### **Sanitização e higiene**

Art. 376° Devido a sua origem, as matérias-primas vegetais podem conter contaminantes microbiológicos. Para evitar alterações e reduzir a contaminação em geral, são necessárias sanitização e higiene durante a fabricação.

Art. 377° O resíduo proveniente da fabricação deve ser descartado regularmente, em recipientes claramente identificados, que devem ser mantidos fechados, de modo a manter a higiene na área de produção.

## **Seção II**

### **Reclamações**

Art. 378° O responsável pelas reclamações e decisões quanto às medidas a serem tomadas deve ter treinamento apropriado e experiência nos aspectos específicos relacionados a insumos farmacêuticos de origem vegetal.

## **Seção III**

### **Auto-inspeção**

Art. 379° Ao menos um membro da equipe de auto-inspeção deve ter conhecimentos específicos relacionados a insumos farmacêuticos de origem vegetal.

## **Seção IV**

### **Pessoal**

Art. 380° A liberação dos produtos deve ser autorizada por funcionário que tenha conhecimento dos aspectos específicos de produção e de controle de qualidade relacionados a insumos farmacêuticos de origem vegetal.

Art. 381° O pessoal da produção e do controle de qualidade deve ter treinamento adequado nas questões específicas relevantes a insumos farmacêuticos de origem vegetal.

Art. 382° Todo pessoal deve ser protegido do contato com matérias-primas vegetais potencialmente alergênicas por meio de roupas e equipamentos de proteção individual adequados.

## **Seção V**

### **Instalações**

Art. 383° Para proteger o material armazenado sem embalagem e reduzir o risco de ataques por pragas, o tempo de armazenagem da matéria-prima vegetal deve ser mínimo e atender a especificação da matéria-prima.

Art. 384° O armazenamento de matéria-prima vegetal pode exigir condições especiais de umidade, temperatura e proteção da luz, conforme especificações técnicas. Devem ser tomadas medidas apropriadas para garantir que essas condições sejam mantidas, monitoradas e registradas.

Art. 385° Na produção deve ser dada atenção particular às áreas onde se realiza o processamento das etapas que geram poeira, devendo ser providas de sistema de exaustão adequado, inclusive com coleta do produto de exaustão, não permitindo que o pó contamine o ar externo.

Art. 386° Nas etapas de produção que gerem vapores deve ser empregado um mecanismo adequado de exaustão de ar para evitar o seu acúmulo, de forma a minimizar a contaminação cruzada e ambiental.

## **Seção VI**

### **Documentação**

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

I - nomenclatura botânica completa;

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

III - parte da planta utilizada;

IV - caracterização organoléptica;

V - descrição macroscópica;

VI - descrição microscópica; e

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

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

I - nomenclatura botânica completa;

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

III - parte da planta utilizada;

IV - caracterização organoléptica;

V - descrição macroscópica;

VI - descrição microscópica;

VII - prospecção fitoquímica ou perfil cromatográfico;

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

IX - estado de divisão da droga ou granulometria;

X - testes de pureza e integridade;

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

XII - testes quanto à contaminação microbiológica, resíduos de fumigantes (se aplicável), micotoxinas e radioatividade (se aplicável) e seus limites aceitáveis;

XIII - referência da monografia farmacopéica. Caso não tenha referência em compêndios oficiais, apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas; e.

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

Art. 389º As especificações referentes ao Derivado Vegetal devem incluir, ao menos, as seguintes informações, quando aplicável:

I - nomenclatura botânica completa;

II - parte da planta utilizada;

III - caracterização organoléptica;

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

V - teor alcoólico;

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

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

VIII - análise microbiológica;

IX - testes de pureza e integridade; e

X - referência da monografia farmacopéica. Caso não tenha referência em compêndios oficiais, apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas.

## **Seção VII**

### **Produção**

Art. 390º As instruções de produção devem descrever as diferentes operações a serem desempenhadas, incluindo o tempo e, se aplicável, as temperaturas exigidas no processo.

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

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

Art. 392° Para a produção de extratos, as instruções devem especificar detalhes do método e solventes utilizados, a temperatura e o tempo necessários à extração e quaisquer etapas e métodos de concentração utilizados.

## **Seção VIII**

### **Embalagem e rotulagem**

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

- I - nomenclatura botânica oficial;
- II - forma de apresentação do produto;
- III - número do lote;
- IV - prazo de validade e data de fabricação;
- V - quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- VI - advertências, se necessárias;
- VII - condições de armazenamento;
- VIII - nome, identificação e endereço do fabricante;
- IX - nome do fornecedor, se aplicável;
- X - nome do responsável técnico e inscrição no conselho de classe; e
- XI - outros requisitos conforme a categoria de produtos de acordo com a legislação específica.

## **CAPÍTULO XX**

### **DISPOSIÇÕES FINAIS**

Art. 394° Ficam revogadas as Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº. 249, de 13 de setembro de 2005, RDC nº 57, de 19 de novembro de 2012 e RDC nº 14, de 14 de março de 2013.

Art. 395° A inobservância ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, nos termos da Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas.

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

**JAIME CESAR DE MOURA OLIVEIRA**



## ANEXO 1

### Anexo 1

Síntese química	Produção dos materiais de partida para o insumo farmacêutico ativo	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Produção do(s) intermediário(s)	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos derivados de fontes animais	Coleta de órgãos, fluidos ou tecidos	Corte, mistura e/ou processamento inicial	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos extraídos de fontes vegetais	Coleta da planta e corte	Extração(ões) inicial(is)	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Extratos vegetais usados como insumos farmacêuticos ativos	Coleta da planta e corte	Extração inicial		Extrações posteriores	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos constituídos por vegetais fragmentados ou pulverizados	Coleta das plantas e/ou cultivo, colheita e corte	fragmentação			Processamento físico e embalagem
Biotecnologia: fermentação e cultura de células	Estabelecimento do banco mestre de células e banco de células de trabalho	Manutenção do banco de células de trabalho	Cultura de células e/ou fermentação	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Processo clássico de fermentação para produção de insumos farmacêuticos ativos	Estabelecimento do banco de células	Manutenção do banco de células	Introdução das células no processo fermentativo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem



Incremento nos requisitos de boas  
práticas de fabricação