RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. 249, DE 13 DE SETEMBRO DE 2005.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto n° 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1°, do Regimento Interno aprovado pela Portaria n° 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 5 de setembro de 2005,
considerando a Lei nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976;
considerando o Decreto nº. 79.094, de 5 de janeiro de 1977;
considerando a Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999;
considerando a necessidade de atualizar as Boas Práticas de Fabricação de Produto Intermediário e Insumo Farmacêutico;
considerando a necessidade de padronizar as ações de vigilância sanitária adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:
adotou a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no REGULAMENTO TÉCNICO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS, conforme anexo I da presente Resolução.
Art. 2º Para efeito do regulamento fica valendo as definições constante no glossário do Anexo I
Art. 3° Fica revogada a Portaria n° 15, de 4 de abril de 1995.
Art. 4° A inobservância ou desobediência ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, na forma da Lei n° 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.
Art. 5° Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO I
REGULAMENTO TÉCNICO DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS
INDICE
GLOSSÁRIO
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS
2. GERENCIAMENTO DA QUALIDADE
2.1. Princípios
2.2. Responsabilidades
2.2.1. Introdução
2.2.2. Responsabilidades da Unidade da Qualidade
2.2.3. Responsabilidades do Controle da Qualidade
2.2.4. Responsabilidades da Produção
2.3. Revisão da Qualidade do Produto
2.4. Auto-inspeções da Qualidade
3. PESSOAL
3.1. Generalidades
3.2. Treinamento
3.3. Consultores
3.4. Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta
4. EDIFÍCIOS E INSTALAÇÕES
4.1. Generalidades
4.2. Áreas de Armazenamento
4.3. Sala de Pesagem
4.4. Área de Produção

4.5. Área de Controle da Qualidade
4.6. Áreas Auxiliares
4.7. Áreas Exclusivas
4.8. Utilidades
4.9. Água
4.10. Sanitização
4.11. Gerenciamento de Resíduos
5. EQUIPAMENTOS
5.1. Generalidades
5.2. Manutenção de Equipamento e Limpeza
5.3. Calibração
5.4. Sistemas Computadorizados
6. DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS
6.1. Generalidades
6.2. Sistema de Documentação e Especificações
6.3. Registros de Limpeza, Sanitização, Esterilização, Manutenção e Uso dos Equipamentos
6.4. Especificações de Matérias-Primas, Produto Intermediários, Insumos farmacêuticos ativos, Materiais de Embalagem e Rotulagem
6.5. Rota de Síntese
6.6. Fórmula Padrão
6.7. Registros dos Lotes de Produção
6.8. Registros de Controle da Qualidade
6.9. Revisão do Registro de Lote
7. CONTROLE DE MATERIAIS
7.1. Controles Gerais
7.2. Recebimento e Quarentena
7.3. Amostragem e Análise de Materiais antes da Produção
7.4. Armazenamento
8. PRODUÇÃO E CONTROLES EM PROCESSO
8.1. Procedimentos para Produção
8.2. Matérias-Primas
8.3. Produtos Intermediários e Insumos farmacêuticos ativos
8.4. Tempo Limite
8.5. Amostragem e Controle em Processo
8.6. Processamento Conjunto de Lotes
8.7. Mistura de Lotes
8.8. Controle de Contaminação
9. EMBALAGEM E ROTULAGEM DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS
9.1. Generalidades
9.2. Material de Embalagem e Rotulagem
9.3. Emissão e Controle de Rótulos
9.4. Operações de Embalagem e Rotulagem
10. EXPEDIÇÃO
11. LABORATÓRIO DE CONTROLE DA QUALIDADE
11.1. Generalidades
11.2. Análises dos Produtos Intermediários e dos Insumos farmacêuticos ativos
11.3. Certificado de Análise
12. VALIDAÇÃO
12.1 Generalidades
12.2. Política de Validação
12.3. Documentação
12.3.1. Plano Mestre de Validação
12.3.2. Protocolo de Validação
12.3.3. Relatório de Validação
12.4. Qualificação
12.5. Validação de Métodos Analíticos

12.6. Validação de Limpeza e Sanitização
12.7. Validação de Processo
12.8. Validação de Sistemas Computadorizados
12.9. Revalidação
12.9.1. Generalidades
12.9.2. Revalidação Periódica
13. CONTROLE DE MUDANÇA
14. REPROVAÇÃO E REUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS
14.1. Reprovação
14.2. Reutilização
14.2.1. Reprocessamento
14.2.2. Retrabalho
14.2.3. Recuperação de Materiais e Solventes
15. ESTABILIDADE
15.1. Estudo de Estabilidade dos Produtos Intermediários e Insumos farmacêuticos ativos
15.2. Validade
16. RECLAMAÇÃO, RECOLHIMENTO E DEVOLUÇÕES
17. CONTRATO DE FABRICAÇÃO E/OU CONTROLE DE QUALIDADE

GLOSSÁRIO

Água-mãe

Líquido residual que permanece após a cristalização ou processo de separação. A água-mãe pode conter materiais não reativos, produtos intermediários, níveis de ativos farmacêuticos e/ou impurezas.

Ambiente

Espaço fisicamente delimitado, específico para o desenvolvimento de atividades, caracterizado por dimensões e instalações diferenciadas. Um ambiente pode ser tanto uma sala quanto uma área.

Área

Espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sob condições ambientais específicas.

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.

Amostra de retenção

Amostra de matéria-prima, produto intermediário e insumo farmacêutico, conservada pelo fabricante, devidamente identificada para a potencial avaliação futura da qualidade do lote.

Amostra representativa

Quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise.

Calibração

Demonstração que um instrumento ou sistema de medição produz resultados dentro dos limites especificados por comparação com resultados obtidos a partir de padrões rastreáveis ou de referência na faixa apropriada de medida.

CAS

?Chemical Abstracts Service? - Referência Internacional de Substâncias Químicas.

Classe (para produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos)

Categoria ou classificação atribuída a diferentes requisitos da qualidade para produtos, que têm o mesmo uso funcional.

Contaminação

Introdução indesejada de impurezas de natureza química, microbiológica ou material estranho na matéria-prima, produto intermediário ou insumo farmacêutico durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte.

Contaminação-cruzada

Contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário ou insumo farmacêutico com outra matéria-prima, produto intermediário ou insumo farmacêutico, durante o processo de fabricação.

Controle em processo
Verificações realizadas durante a produção para monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle ambiental e dos equipamentos podem também ser considerados parte integrante do controle em processo.
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 produto intermediário e insumo farmacêutico cumpram com sua especificação.
DCB - Denominação Comum Brasileira
Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovado pelo Órgão Federal responsável pela Vigilância Sanitária.
DCI - Denominação Comum Internacional
Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovado pela Organização Mundial de Saúde.
Devolução
Retorno ao fabricante ou ao distribuidor de insumos, de um produto intermediário (aplicável a fabricantes) ou insumo farmacêutico, por estar em desacordo com as especificações dos compêndios oficiais ou outros motivos, excluindo exigências comerciais.
Desvio de qualidade
Afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.
Especificação
É a descrição detalhada dos requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. Servem como base para avaliação da qualidade.
Fabricação
Todas as operações que se fazem necessárias para a obtenção dos produtos abrangidos por este regulamento.
Fórmula padrão/mestra
Documento ou conjunto de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem, com as respectivas quantidades a serem empregadas, incluindo descrição dos equipamentos, procedimentos e precauções necessárias para produzir e embalar uma determinada quantidade de produto intermediário e insumo farmacêutico e as instruções e controles que deverão ser cumpridos durante o processo.
Gerenciamento de resíduos:
Atividade que engloba as etapas desde a formação dos resíduos até o destino final.
Impureza
Qualquer componente não desejável, presente no produto intermediário ou insumo farmacêutico.
Insumo farmacêutico
droga ou substancia aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamento.
Instalação
Espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos.
Lote
Uma 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.
Matéria-Prima para Produtos Intermediários e Insumos farmacêuticos ativos
Termo usado para denotar material de partida, reagente e solvente para uso na produção de intermediários e insumos farmacêuticos ativos.
Material
Termo usado para denotar matéria-prima (ex: reagentes, solventes), materiais auxiliares (ex: filtros, catalisadores, vidrarias), produto intermediário, insumo farmacêutico, material de embalagem e material impresso.

Material de embalagem
Invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger e manter os produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.
Material de Partida
Matéria química e/ou biológica que dará origem ao produto intermediário ou insumo farmacêutico.
Número de lote
Qualquer combinação de números e/ou letras que identificam um determinado lote, através do qual pode-se rastrear o histórico completo da fabricação.
Ordem de produção
Documento de referência para a produção de um lote de produto intermediário ou insumo farmacêutico, que contemple as informações da fórmula-padrão/mestra.
Padrão de referência primário
Uma substância cujo elevado grau de pureza e autenticidade foram demonstrados por meio de testes analíticos.
Padrão de referência secundário
Substância de qualidade e de pureza estabelecidas, comparada a um padrão de referência primário.
Polimorfismo
É a propriedade de certas substâncias apresentarem mais de uma forma de cristalização.
Prazo de validade
Tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentada nos estudos de estabilidade específicos, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas.
Procedimento Operacional Padrão (POP)
Procedimentos escritos e aprovados, que estabelecem instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção de insumo farmacêutico e outras atividades de natureza geral.
Processo
Conjunto de operações unitárias, obedecendo a técnicas, normas e especificações.
Produção
Todas as operações envolvidas no preparo do produto intermediário ou insumo farmacêutico, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado.
Produto intermediário
produzido durante as etapas de processamento de um insumo farmacêutico, que sofre mudança molecular ou purificação antes de transformar-se em um insumo farmacêutico ativo.
Produto terminado
Produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.
Qualificação
A ação de provar e de documentar que equipamentos ou os sistemas subordinados estão devidamente instalados e operam corretamente e conduzem aos resultados previstos. A qualificação é parte da validação, mas as etapas individuais da qualificação não constituem a validação do processo.
Quarentena
Retenção temporária de matéria-prima, material de embalagem, produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos, isolados fisicamente ou por outros meios que impeçam a sua utilização, enquanto aguardam decisão de aprovação ou rejeição.
Quirais
São moléculas de composição química idêntica, mas que não são superponíveis com sua imagem no espelho.
Reconciliação
Procedimento que tem como objetivo fazer uma comparação entre a quantidade real e a quantidade teórica estabelecida nas diferentes etapas de produção de um lote.
Recuperação

Adição de total ou frações de lotes anteriores, de qualidade comprovada, em outro lote, em um estágio definido de fabricação.

Registro de lote

Conjunto de documentos que descrevem os procedimentos de produção de produto intermediário e insumo farmacêutico e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote, incluindo o Certificado de Liberação.

Rendimento esperado

A quantidade do material ou a porcentagem do rendimento teórico estabelecida em alguma fase da produção baseada na escala piloto, ou nos dados de produção.

Rendimento teórico

A 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.

Reprocessamento

Repetição de uma ou mais operações unitárias que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido em um lote não conforme de produto intermediário ou insumo farmacêutico. As continuações de etapas após o controle de processo são consideradas parte do processo normal e não reprocessamento.

Retrabalho

Ato de submeter um produto intermediário ou um insumo farmacêutico, que não está conforme aos padrões ou às especificações, a uma ou mais etapas de processamento, que são diferentes do processo de fabricação estabelecido, para atingir a qualidade aceitável.

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.

sala

Ambiente envolto por paredes em todo seu perímetro e uma porta.

Sistema

Disposição das partes ou dos elementos de um todo, coordenados entre si, e que funcionam como estrutura organizada.

Solvente

Líquido orgânico ou inorgânico usado como veículo para preparação de soluções ou suspensões na fabricação de insumo farmacêutico.

Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

Validação retrospectiva

É um ato documentado, baseado na revisão e análise de registros históricos, atestando que um sistema, processo, equipamento ou instrumento, já em uso, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho.

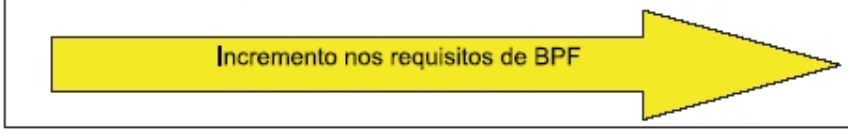
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. O fabricante de produto intermediário e insumo farmacêutico ativo deve ser detentor de autorização de funcionamento e licença sanitária, e suas atividades regularmente inspecionadas pelas Autoridades Sanitárias Competentes.

1.2. Este regulamento delineia 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 produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos sejam adequados de modo a garantir qualidade, permitindo seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos. Possui recomendações que devem adaptar-se aos diversos processos de fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, ou seja, processos químicos, físicos e/ou biológicos como a síntese química, extração, fermentação, sendo que, poderá sofrer atualização com a finalidade de acompanhar os avanços tecnológicos.

1.3. O fabricante de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos deve assegurar que esses sejam adequados para o uso pretendido e que estejam de acordo com os requisitos de identidade, pureza e segurança baseando-se nas políticas de qualidade pré-estabelecidas.
1.4. A política de Garantia da Qualidade e Controle da Qualidade e os conceitos de Boas Práticas de Fabricação estão inter-relacionados, assim, estão descritos com a finalidade de enfatizar suas relações e suas importâncias fundamentais para a produção e controle dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.
1.5. O fabricante é responsável pela qualidade do produto intermediário e insumo farmacêutico por ele produzido.
1.6. Deve haver uma evidência completa do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, a partir da etapa, na qual o processo, a matéria-prima ou o produto intermediário utilizado possua influência crítica na qualidade do insumo farmacêutico final.
1.7. Este regulamento é aplicável para os processos produtivos a partir das etapas em destaque na tabela abaixo, não excluindo a necessidade de controles específicos para as demais etapas descritas.

Síntese Química	Produção dos materiais de partida para o Intermedíario ou Insumo Farmacêutico	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Produção do(s) intermediário(s)	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Intermediário ou Insumo Farmacêutico derivado 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
Intermediário ou Insumo Farmacêutico extraído de fontes vegetais	Coleta da planta e Corte	Extração (ções) Inicial (is)	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Extratos vegetais usados como Intermediários ou Insumos farmacêuticos ativos	Coleta da planta e Corte	Extração Inicial	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Extrações Posteriores	Processamento físico e embalagem
Intermediários ou 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 Intermediários ou 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



2. GERENCIAMENTO DA QUALIDADE

Gerenciamento da Qualidade é o aspecto da função de gerenciamento que determina e implementa a "Política da Qualidade?, ou seja, as intenções e direções globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa.

2.1. Princípios

2.1.1. A qualidade deve ser de responsabilidade de todos os colaboradores da empresa.

2.1.2. 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.

2.1.3. 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 produto intermediário e o insumo farmacêutico estejam em conformidade com as especificações pretendidas de qualidade e pureza. Todas as atividades relacionadas devem ser definidas e documentadas.

2.1.4. Deve existir uma unidade de qualidade que seja responsável por assegurar que produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos e que possam ser utilizados para os fins propostos.

2.1.5. Deve existir uma Unidade da Qualidade independente da produção, que compreenda as responsabilidades de Garantia de Qualidade (GQ) e de Controle da Qualidade (CQ), que faça cumprir as responsabilidades da produção. A Unidade da Qualidade pode ser representada por um único indivíduo ou grupo ou departamento, dependendo do tamanho e da estrutura da organização.

2.1.6. Os funcionários autorizados a liberar produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem estar definidos.

2.1.7. Todas as atividades relacionadas à qualidade devem ser registradas depois de executadas.

2.1.8. Todos os desvios devem ser documentados e explicados. Os desvios críticos devem ser investigados, e a investigação e suas conclusões devem ser documentadas.

2.1.9. Nenhum material deve ser liberado ou usado antes da conclusão satisfatória da avaliação pela Unidade da Qualidade, salvo quando existirem sistemas apropriados implementados que permitam tal prática, excetuando produtos intermediários para a venda e insumos farmacêuticos ativos.

2.1.10. Devem existir procedimentos para notificar a Unidade da Qualidade, sempre que ocorrer desvios da qualidade incluindo as ações relacionadas.

2.2. Responsabilidades

2.2.1. Introdução

2.2.1.1. Os postos principais de Produção e unidade da Qualidade devem ser ocupados por pessoas que trabalhem em tempo integral na empresa. Pode haver necessidade de delegar algumas funções, entretanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

2.2.1.2. Os responsáveis pela Produção, controle de qualidade e unidade da qualidade, dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem estar habilitados conforme legislação vigente do respectivo conselho de classe e qualificado com a formação apropriada, experiência e/ou treinamento.

2.2.1.3. Os responsáveis pela Produção e unidade da qualidade devem exercer em conjunto, determinadas atividades relativas à qualidade, tais como:

a) elaboração e revisão dos procedimentos e documentos, inclusive suas atualizações;
b) monitoramento e o controle do ambiente de fabricação;
c) higiene;
d) validação de processo;
e) treinamento, incluindo a aplicação dos princípios das BPF;
f) qualificação de fornecedores;
g) aprovação e o monitoramento dos fornecedores contratados;
h) especificações das condições de armazenamento de materiais e produtos;
i) arquivo de documentos e registros;
j) monitoramento do cumprimento das BPF;

k) inspeção e investigação de fatores que possam afetar a qualidade do produto intermediário e insumo farmacêutico.
2.2.2. Responsabilidades da Unidade da Qualidade
2.2.2.1. A Unidade da Qualidade deve gerenciar todas as atividades relacionadas à qualidade.
2.2.2.2. As responsabilidades principais da Unidade da Qualidade não devem ser delegadas. Estas responsabilidades devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as seguintes atividades:
a) liberar ou rejeitar todos os produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos;
b) estabelecer e monitorar um sistema para liberar ou rejeitar matérias-primas, produtos intermediários, materiais de embalagem e rotulagem utilizados na fabricação;
c) revisar a documentação do registro de produção e Controle da Qualidade do lote produzido, antes de sua liberação para a expedição;
d) certificar-se de que os desvios de qualidade sejam investigados e as ações corretivas implementadas;
e) gerenciar as atividades para a guarda, armazenamento e documentação das amostras de retenção;
f) aprovar todos os procedimentos, especificações e instruções que impactam na qualidade do produto intermediário e do insumo farmacêutico;
g) Aprovar o Programa de auto inspeção e certificar-se de que as estas são executadas;
h) aprovar as especificações técnicas contratação de serviços de terceirização relacionados à fabricação e Controle da Qualidade de produtos intermediários e insumo farmacêuticos ativos;
i) aprovar mudanças que afetam e que potencialmente afetariam a qualidade do produto intermediário e do insumo farmacêutico;
(j) aprovar plano mestre, protocolos e relatórios de validação e assegurar que sejam feitas as validações necessárias;
(k) certificar-se que as reclamações e devoluções relacionadas à qualidade devem ser registradas, investigadas e, quando necessário, as ações corretivas implementadas;
(l) certificar-se de que existe sistema eficaz de manutenção e calibração de equipamentos;
m) certificar-se que estudos de estabilidade sejam conduzidos; de forma a garantir que os dados obtidos suportem o prazo de validade e as condições de armazenamento e transporte definidos para os produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos;
(n) executar revisões de qualidade do produto;
(o) avaliar o programa de monitoramento ambiental de áreas produtivas.
(p) aprovar o Programa de treinamento e certificar-se que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal e
q) avaliar a necessidade de recolhimento de produto intermediário e insumo farmacêutico
r) aprovar o programa de calibração e manutenção preventiva e certificar de sua correta execução.
2.2.3. Responsabilidades do Controle da Qualidade
2.2.3.1. As responsabilidades principais do Controle da Qualidade não podem ser delegadas. Estas responsabilidades devem ser definidas e documentadas descrevendo claramente no mínimo estas atividades:
a) elaborar, atualizar e revisar:
I. especificações e métodos analíticos para matérias-primas, produtos intermediários, insumos farmacêuticos ativos, controles em processo e materiais de embalagem;
II. procedimentos de amostragem;
III. procedimentos para monitoramento ambiental das áreas produtivas;
IV. procedimentos para avaliar e armazenar os padrões de referência;
b) aprovar ou reprovar matérias-primas, produtos intermediários, insumos farmacêuticos ativos e materiais de embalagem;
c) emitir laudo analítico de cada lote de material analisado;
d) executar as análises do estudo de estabilidade dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos;
e) participar da investigação das reclamações e devoluções dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos;
f) assegurar a correta identificação dos reagentes, materiais, instrumentos e equipamentos de laboratório;

g) validar as metodologias analíticas;
h) investigar os resultados fora de especificação, de acordo com procedimentos;
i) executar todos os ensaios necessários;
j) verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos;
k) certificar-se da execução da calibração dos equipamentos do laboratório;
l) promover treinamentos iniciais e contínuos do pessoal da área de Controle da Qualidade;
m) executar as analises de monitoramento ambiental
2.2.4. Responsabilidades da Produção
2.2.4.1. As responsabilidades da produção devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as seguintes atividades:
a) participar da elaboração e revisão da fórmula-padrão/mestre para a produção dos produtos intermediários ou dos insumos farmacêuticos ativos de acordo com procedimentos escritos;
b) distribuir as ordens de produção dos produtos intermediários ou dos insumos farmacêuticos ativos de acordo com procedimentos escritos;
c) produzir insumos farmacêuticos ativos e, quando apropriado, produtos intermediários de acordo com instruções pré-aprovadas;
d) revisar todos os registros do lote e assegurar de que estejam completos e assinados;
e) certificar-se de que todos os desvios da produção sejam registrados, avaliados e que os desvios críticos sejam investigados e as conclusões registradas;
f) certificar-se de que as instalações e equipamentos encontram-se limpos, quando necessários sanitizados, e devidamente identificadas;
g) certificar-se de que as calibrações necessárias sejam executadas e os registros mantidos;
h) certificar-se de que os protocolos e os relatórios de validação estejam revisados e aprovados;
i) propor mudanças no processo ou no equipamento;
j) avaliar mudanças propostas para o produto, o processo ou os equipamentos;
k) certificar-se de que instalações e equipamentos (quando novos ou modificados) estejam qualificados, quando necessário e;
l) certificar-se que a manutenção das instalações e equipamentos seja realizada e os registros mantidos.
2.3. Revisão da Qualidade do Produto
2.3.1. Revisões regulares da qualidade dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem ser conduzidas com o objetivo de verificar a consistência do processo. Tais revisões devem ser conduzidas e documentadas anualmente e incluindo no mínimo:
a) revisão dos controles em processos críticos e resultados dos testes críticos do produto intermediário e insumo farmacêutico;
b) revisão de todos os lotes que não se encontram como estabelecido na especificação;
c) revisão de todos os desvios críticos e investigações relacionadas;
d) revisão de mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos validados;
e) revisão dos resultados do programa de monitoramento da estabilidade;
f) revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade;
g) revisão de ações corretivas.
2.3.2. Os resultados devem ser analisados e, se necessário for, ações corretivas devem ser tomadas, registradas, acompanhadas e concluídas.
2.4. Auto-inspeções da Qualidade
2.4.1. Tem como finalidade verificar a conformidade do fabricante de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos com os princípios de BPF, desde a aquisição de materiais até a expedição do produto intermediário ou insumo farmacêutico. As auto-inspeções devem ser realizadas, no mínimo, anualmente.
2.4.2. Deve ser elaborado procedimento escrito sobre auto-inspeções. A auto-inspeção deve englobar:
a) pessoal;
b) instalações;
c) manutenção de prédios e equipamentos;
d) armazenamento de matéria-prima, material de embalagem e produto terminado;
e) equipamentos;
f) produção e controle em processo;

g) Controle da Qualidade;
h) documentação;
i) sanitização e higiene;
j) programas de validação e revalidação;
k) calibração de instrumentos e de sistemas de medidas;
l) recolhimento de produto intermediário e insumo farmacêutico do mercado;
m) reclamações;
n) controle de rótulos;
o) gerenciamento dos resíduos;
p) resultados das auto-inspeções anteriores e ações corretivas adotadas.
2.4.3. A equipe de auto-inspeção deve ser formada por profissionais qualificados, peritos em suas áreas de atuação e familiarizados com as BPF. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.
2.4.4. A auto-inspeção deve ser documentada e conter no mínimo:
a) resultado da auto-inspeção;
b) avaliações e conclusões;
c) não conformidades detectadas;
d) ações corretivas recomendadas e prazos estabelecidos para o atendimento.
2.4.5. Ações corretivas para as não-conformidades observadas no relatório de auto-inspeção devem ser implementadas e concluídas no prazo informado.

3. PESSOAL

3.1. Generalidades
3.1.1. O estabelecimento e a manutenção da qualidade e a fabricação de produto intermediário e insumo farmacêutico ativo, dependem dos funcionários que os realizam. Deve haver um número adequado de pessoal qualificado pela instrução, pelo treinamento, e/ou pela experiência, para executar, supervisionar e gerenciar as atividades de fabricação dos produtos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos pelas quais o fabricante é responsável. As responsabilidades e autoridades individuais devem estar estabelecidas em procedimentos escritos, compreendidas e aplicadas por todos os envolvidos.
3.1.2. A empresa deve possuir um organograma. Os funcionários não devem acumular responsabilidades a fim de evitar que a qualidade dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos seja colocada em risco. Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, desde de que possuam nível de qualificação satisfatório. Não pode haver ausência ou acúmulo nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPF.
3.1.3. Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo. Regularmente, o treinamento deve ser conduzido por profissionais qualificados e deve cobrir, no mínimo, as operações que o empregado executa, as BPF relacionadas às funções do colaborador e as instruções de higiene de acordo com a necessidade. Devem ser mantidos registros dos treinamentos. O treinamento deve ser avaliado periodicamente. Todos os funcionários devem ser motivados a apoiar a empresa na manutenção dos padrões da qualidade.
3.2. Treinamento
3.2.1. O fabricante deve, mediante um programa escrito e definido, promover treinamentos de todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto intermediário e insumo farmacêutico ativos.
3.2.2. Além de treinamento básico sobre a teoria e a prática das BPF, o pessoal recém-contratado deve participar do programa de integração e receber treinamento apropriado quanto às suas atribuições e ser treinado e avaliado continuamente.
3.2.3. Os programas de treinamento devem contemplar todo pessoal, bem como aprovados pelos responsáveis da produção, da unidade da qualidade e do Controle da Qualidade, e os registros mantidos.
3.2.4. 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.

3.3. Consultores
3.3.1. Para os consultores atuarem na fabricação e controle de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem possuir escolaridade, treinamento e experiência ou a combinação dessas, compatíveis com as atividades para as quais foram contratados.
3.3.2. Registros devem ser mantidos com nome, endereço, qualificação e tipo de serviço prestado pelos consultores.
3.4. Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta
3.4.1. Todos os funcionários devem ser submetido a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, necessários às atividades desempenhadas, de acordo com legislação especifica em vigor.
3.4.2. Todas as pessoas devem ser treinadas nas práticas de higiene pessoal e segurança. Todo pessoal deve cumprir com as normas de higiene e segurança. O treinamento deve incluir situações de conduta em caso de doenças contagiosas ou lesão exposta.
3.4.3. Todas as pessoas com suspeita ou confirmação de doença infecciosa ou lesão exposta não podem executar atividades que comprometam a qualidade dos produtos intermediário e insumos farmacêutico ativo. Devem ser excluídas das atividades até que a condição de saúde não represente risco à qualidade e a segurança do produto intermediário e insumo farmacêutico ativo.
3.4.4. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições fora dos procedimentos estabelecidos, que possam interferir na fabricação dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.
3.4.5. O pessoal deve evitar o contato direto com os produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.
3.4.6. Para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação, os funcionários devem vestir uniforme limpos e apropriado a cada área de produção. Os uniformes, quando forem reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes adequados e fechados, até que sejam lavados e quando for necessário, desinfetados ou esterilizados. Os descartes dos uniformes devem seguir procedimentos operacionais.
3.4.7. Os uniformes devem ser fornecidos pela empresa. A lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa.
3.4.8. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.
3.4.9. Fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais deve ser restrito a determinadas áreas designadas, separadas das áreas de fabricação.
3.4.10. Visitantes e pessoas não treinadas, devem ser proibidas de entrar nas áreas de produção. Se isso for inevitável, essas pessoas devem ser orientadas e acompanhadas por profissional designado.
3.4.11. Devem ser tomadas providências no sentido de evitar a entrada de pessoas não autorizadas nas áreas de produção, armazenamento e Controle da Qualidade. As pessoas que não trabalham nestas áreas não devem utilizá-las como passagem.

4. EDIFÍCIOS E INSTALAÇÕES

4.1. Generalidades
4.1.1. Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas. Seu 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 efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos a preservação do meio ambiente e segurança dos funcionários.
4.1.2. 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.
4.1.3. Os edifícios e as instalações devem ter espaço adequado para a colocação ordenada de equipamentos e materiais de modo a evitar a contaminação e facilitar a limpeza.

4.1.4. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.
4.1.5. O fornecimento de energia elétrica, iluminação, ar condicionado (temperatura e umidade) e ventilação devem ser apropriados de modo a não afetar direta ou indiretamente a fabricação dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos e o funcionamento adequado dos equipamentos.
4.1.6. O laboratório deve ser separado das áreas da produção. 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 do laboratório e, o laboratório e suas operações, não afetem adversamente o processo produtivo dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.
4.1.7. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a permitirem a máxima proteção contra a entrada de insetos e outros animais.
4.2. Áreas de Armazenamento
4.2.1. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de várias categorias de materiais e produtos: matérias-primas; materiais de embalagem; produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, nas condições de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido e recolhido.
4.2.2. As áreas de armazenamento devem ser projetadas de forma que assegurem condições ideais de estocagem. Devem ser limpas, secas e mantidas em temperatura e umidade compatível com os materiais armazenados, não permitindo a contaminação cruzada e ambiental. Estas condições, quando requeridas devem ser verificadas, monitoradas e registradas.
4.2.3. Nas áreas de recebimento e expedição os materiais devem ser protegidos das variações climáticas e ambientais, quando requerido. 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.
4.2.4. Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento. Essa área deve ser claramente demarcada e o acesso somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas. Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer a mesma segurança, garantindo a não liberação para uso ou comercialização. Os produtos devem ser identificados, individualmente quanto ao seu status a fim de impedir trocas acidentais.
4.2.5. Deve existir área para a coleta de amostras das matérias-primas, quando aplicável. Se a amostragem for feita na área de armazenamento, esta deve ser realizada em ambiente específico para essa finalidade com equipamentos de coleta de amostra que não venham a comprometer a qualidade da amostra ou do produto amostrado (ex: amostragem de caminhão tanque, tanque de solventes). Quando fora da área de armazenamento, a amostragem deve ser realizada de forma que não haja possibilidade de contaminação microbiológica e/ou contaminação cruzada.
4.2.6. O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área segregada e identificada.
4.2.7. Os materiais altamente ativos, 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 especifica vigente.
4.2.8. O armazenamento de materiais impressos relacionados com BPF deve ser efetuado de forma segura, com acesso restrito, evitando misturas e desvios; devendo ser manuseado por pessoal designado, seguindo procedimentos definidos e escritos.
4.3. Sala de Pesagem
4.3.1. As salas ou áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção. As salas devem ser projetadas exclusivamente para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado, quando aplicável, que evite a ocorrência de contaminação cruzada.
4.4. Área de Produção

4.4.1. Para minimizar a probabilidade de ocorrência de contaminação cruzada, devem existir instalações separadas para a produção de determinados produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, como preparações biológicas (microrganismos vivos), hormônios, substâncias citotóxicas, imunosupressores. Deve haver áreas separadas e exclusivas para produção de substâncias altamente sensibilizantes (penicilina, cefalosporina e seus respectivos derivados). As instalações devem possuir sistemas de fluxo de ar completamente independentes, projetados especificamente para esse fim.
4.4.2. As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional, de forma a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.
4.4.3. As áreas de produção devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos ou seus componentes, e a evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão, negligência ou aplicação errônea de qualquer etapa de fabricação ou controle.
4.4.4. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetados e instalados de modo a facilitar a limpeza. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente as áreas de produção.
4.4.5. Os ralos e canaletas devem ser de tamanho adequado e projetado de forma a evitar os refluxos de líquidos ou gás, e mantidos fechados quando não interferir na segurança.
4.4.6. As áreas de produção, quando aplicável, devem possuir sistema de ventilação efetivo, com unidades de controle de ar, incluindo o controle de temperatura e, quando necessário, de umidade e filtração apropriados aos produtos nela manipulados. Essas áreas devem ser regularmente monitoradas durante o período de produção e em repouso, a fim de assegurar o cumprimento das especificações da área.
4.4.7. As instalações físicas para a embalagem dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem ser projetadas de forma a evitar a ocorrência de misturas ou contaminações cruzadas.
4.4.8. As áreas de produção devem ser iluminadas, de acordo com a necessidade de cada operação, especialmente nos locais onde for realizado o controle visual na linha de produção.
4.5. Área de Controle da Qualidade
4.5.1. Os laboratórios de Controle da Qualidade devem ser projetados de forma a facilitar as operações neles realizadas. Devem dispor de espaço suficiente para evitar a ocorrência de misturas e de contaminação cruzada.
4.5.2. O laboratório deve ser projetado considerando a utilização de materiais de construção adequados e deve possuir conjunto de dispositivos que assegurem as condições ambientais para a realização das análises e a proteção da saúde do pessoal.
4.5.3. Se necessário devem existir salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.
4.6. Áreas Auxiliares
4.6.1. As salas de descanso e refeitório devem ser separadas das demais áreas.
4.6.2. Vestiários, lavatórios e sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados para o número de usuários. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento. Devem estar sempre limpos e sanitizados.
4.6.3. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção, Controle da Qualidade e demais áreas. Caso as ferramentas e as peças de reposição sejam mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em locais reservados e perfeitamente identificados para este fim.
4.7. Áreas Exclusivas
4.7.1. As empresas fabricantes de insumos altamente sensibilizantes, tais como penicilínicos ou cefalosporínicos devem possuir instalações dedicadas e segregadas, possuindo sistemas de fluxo de ar completamente independentes, projetados especificamente para este fim.
4.7.2 As empresas fabricantes de insumos de natureza infecciosa com microorganismos vivos ou com substâncias altamente ativas, tais como citotóxicos, hormônios e imunossupressores devem possuir instalações dedicadas e segregadas, possuindo sistemas de fluxo de ar completamente independentes, projetadas especificamente para este fim.

4.7.3 A existência de uma área segregada não necessariamente implica na existência de um edifício produtivo dedicado; contudo, deve garantir a existência de salas totalmente independentes e segregadas a partir da obtenção do insumo farmacêutico ativo citado nos itens 4.7.1 e 4.7.2. O fluxo operacional deve ser contínuo e racional.
4.7.4. A secagem de um produto intermediário e insumo farmacêutico deve ser feita em sistemas fechados ou em salas separadas, pois quando na forma de pó, aumenta o risco de contaminação do ambiente. Essas salas devem estar providas de sistemas de exaustão adequados, inclusive com a neutralização e coleta do produto de exaustão, não permitindo que o pó contamine o ar externo. Nas salas separadas as superfícies interiores (paredes, piso, teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livre de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, permitindo a sanitização e não devendo liberar partículas.
4.7.5. Medidas adequadas devem ser estabelecidas e executadas para evitar a contaminação cruzada decorrente da circulação de pessoas e de materiais.
4.7.6. As atividades da produção de quaisquer materiais não farmacêuticos altamente tóxicos, tais como herbicidas e pesticidas não devem ser realizadas nas mesmas instalações e equipamentos usados para a produção de produto intermediário e insumo farmacêutico.
4.8. Utilidades
4.8.1. Todas as utilidades que interferem na qualidade de produto (vapor, gases, ar comprimido e aquecido, ventilação e ar condicionado) devem ser identificadas qualificadas, e apropriadamente monitoradas, devendo ser adotadas ações corretivas quando estiverem fora dos limites especificados.
4.8.2. As plantas das utilidades devem estar atualizadas e disponibilizadas quando solicitadas.
4.8.3. Devem existir sistemas e equipamentos de ventilação, filtração de ar e de exaustão, quando apropriado. Esses sistemas devem ser projetados e construídos para minimizar riscos de contaminação e de contaminação cruzada, particularmente, nas áreas onde os produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos são expostos ao ambiente.
4.8.4. Quando o ar for recirculado nas áreas de produção, medidas adequadas devem ser tomadas para minimizar o risco de contaminação e contaminação cruzada.
4.8.5. As tubulações instaladas permanentemente devem ser corretamente identificadas. Isto pode ser realizado por identificação de linhas individuais, documentação, sistemas de controle computadorizados ou meios alternativos. As tubulações devem estar localizadas de maneira a evitar riscos de contaminação de produtos intermediários ou dos insumos farmacêuticos ativos.
4.9. Água
4.9.1. A qualidade mínima aceitável da água utilizada na fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos deve ser potável.
4.9.2. A água utilizada na fabricação dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos deve ser monitorada e adequada para seu uso pretendido, de acordo com a legislação vigente.
4.9.3. Quando a água usada no processo for tratada pelo fabricante, o sistema de tratamento deve ser validado e monitorado.
4.9.4. 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.
4.9.5. Quando os resultados dos testes analíticos da água potável estiverem acima dos limites estabelecidos pela legislação vigente, as causas devem ser apuradas e ações preventivas e corretivas identificadas e registradas.
4.10. Sanitização
4.10.1. Os edifícios usados na fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem ser mantidos em condições de limpeza e sanitização adequada.
4.10.2. 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.
4.10.3. 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, produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

4.11. Gerenciamento de Resíduos
4.11.1. 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.
4.11.2. 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. Os recipientes e as tubulações para o material de descarte devem estar identificados.
4.11.3. Os efluentes e resíduos devem ser identificados e classificados segundo a sua natureza. Devem ser estabelecidos a destinação, os controles efetuados e o local de lançamento dos resíduos e efluentes tratados. Devem ser registrados os controles realizados e sua freqüência.

5. EQUIPAMENTOS

5.1. Generalidades
5.1.1. Os equipamentos utilizados na produção dos produtos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos devem ser projetados, ter dimensões adequadas e localização que facilite o uso, limpeza, sanitização e manutenção.
5.1.2. Os equipamentos devem ser construídos de modo que as superfícies que entrem em contato com as matérias-primas e os produtos intermediários não alterem a qualidade dos insumos farmacêuticos ativos.
5.1.3. Deve ser estabelecida a qualificação dos equipamentos.
5.1.4. Os equipamentos da unidade de produção devem ser identificados.
5.1.5. Substâncias envolvidas com a operação dos equipamentos e que possam alterar a qualidade dos produtos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos não devem entrar em contato com estes. Qualquer desvio dessa prática deve ser avaliado e assegurado de modo que não prejudique a fabricação e a qualidade dos produtos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.
5.1.6. Sempre que possível equipamentos e recipientes devem ser utilizados fechados. Quando forem abertos, devem ser adotados procedimentos para evitar o risco de contaminação.
5.1.7. Equipamentos em desuso e/ou com defeito devem ser imediatamente identificados, devendo ser retirados das áreas de Produção e Controle da Qualidade assim que se comprove a sua inutilidade.
5.2. Manutenção de Equipamento e Limpeza
5.2.1. Devem ser estabelecidos as programações e os procedimentos para a manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos, incluindo a responsabilidade pela manutenção. A manutenção deve ser registrada.
5.2.2. Devem ser estabelecidos procedimentos escritos de limpeza e sanitização de equipamentos e sua liberação subseqüente para o uso na produção. Os procedimentos devem conter instruções que permitam limpeza de maneira reprodutível e eficaz. Devem estar incluídos nos procedimentos, no mínimo:
(a) atribuição da responsabilidade para a limpeza e sanitização do equipamento;
(b) programações da limpeza, incluindo, quando apropriado, sanitização;
(c) descrição completa dos métodos e dos materiais, incluindo a diluição dos agentes de limpeza utilizados;
(d) quando apropriadas instruções para desmontar e remontar cada peça do equipamento para assegurar a limpeza e sanitização;
(e) instruções para a liberação para limpeza do equipamento após a produção de um lote;
(f) instruções para a proteção do equipamento após a limpeza;
(g) verificação e liberação do equipamento antes do uso;
(h) estabelecer o tempo máximo entre a conclusão do processo e a limpeza do equipamento desde que este seja significativo para o procedimento de limpeza;
(i) estabelecer o tempo máximo entre a limpeza do equipamento e o próximo uso assim como quais os parâmetros devem ser reavaliados.

5.2.3. Os utensílios devem ser limpos, armazenados e, quando apropriado, sanitizados ou esterilizados para prevenir a contaminação.
5.2.4. Deve ser realizada limpeza dos equipamentos em intervalos apropriados, quando ocorrer à produção contínua do mesmo produto de lotes diferentes.
5.2.5. O equipamento não dedicado deve ser limpo entre a produção de produtos diferentes para impedir a contaminação cruzada.
5.2.6. Devem ser estabelecidos critérios de aceitação para limites de resíduos e seleção de agentes de limpeza.
5.2.7. O equipamento deve ser identificado de acordo com a sua condição de limpeza.
5.3. Calibração
5.3.1. Os equipamentos utilizados no Controle da Qualidade, pesagem, medida e monitoramento devem ser calibrados de acordo com procedimentos escritos e uma programação estabelecida.
5.3.2. As calibrações do equipamento devem ser executadas utilizando padrões certificados ou padrões rastreáveis aos padrões certificados.
5.3.3. Os registros das calibrações devem ser mantidos.
5.3.4. A condição atual da calibração deve ser conhecida e passível de verificação
5.3.5. Os instrumentos de peso e medida só devem ser utilizados quando estiverem calibrados.
5.3.6. Os desvios originados de padrões de calibração de instrumentos aprovados devem ser investigados, para determinar se estes podem ter efeito na qualidade do produto intermediário e insumo farmacêutico.
5.4. Sistemas Computadorizados
5.4.1. Os sistemas computadorizados relacionados com as Boas Práticas de Fabricação devem ser validados, considerando os parâmetros de diversidade, complexidade e criticidade da aplicação informatizada.
5.4.2. Devem ser mantidas instalações e qualificações operacionais apropriadas de acordo com o hardware e software de computador utilizado.
5.4.3. Os sistemas computadorizados devem ter controles suficientes para impedir acesso ou mudanças não autorizadas ao banco de dados. Os controles devem impedir omissões nos dados e processar registro de toda a mudança realizada incluindo entrada dos dados, responsáveis e quando essa foi feita.
5.4.4. Os procedimentos escritos devem estar disponíveis aos responsáveis pela operação e pela manutenção de sistemas computadorizados.
5.4.5. Os dados registrados manualmente devem ser verificados por um segundo responsável.
5.4.6. Os incidentes relacionados aos sistemas computadorizados que podem afetar a qualidade dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos e a confiabilidade dos registros ou dos resultados de teste devem ser registrados e investigados.
5.4.7. As mudanças nos sistemas computadorizados devem ser feitas de acordo com procedimento para alterações e devem ser formalmente autorizadas, documentadas e testadas. Os registros de todas as mudanças devem ser mantidos, incluindo as modificações e as melhorias realizadas no sistema. Estes registros devem demonstrar que o sistema está validado.
5.4.8. Quando ocorrer falhas no sistema e essas resultarem na perda dos registros, um sistema alternativo deve ser fornecido. Os meios de assegurar a proteção dos dados devem ser estabelecidos para todos os sistemas computadorizados.

6. DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS

6.1. Generalidades
6.1.1. A documentação constitui parte essencial do sistema da Qualidade e, deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF. Tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação conheça suas atribuições e tenha acesso às informações envolvidas. Além disso, tem a finalidade de garantir que a pessoa autorizada tenha todas as informações necessárias para decidir se libera ou não determinado lote de produto intermediário ou insumo farmacêutico para venda, além de possibilitar o rastreamento e investigação de qualquer lote sob suspeita de desvio de qualidade. Todos os documentos podem ser reunidos em uma única

pasta, ou permanecerem separados, facilmente disponíveis, constituindo o registro do lote de fabricação.
6.1.2. Os dados devem ser registrados de modo confiável, por meio manual, sistema de processamento eletrônico ou outros meios. As fórmulas padrão/mestre e os procedimentos relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis, assim como a exatidão dos dados registrados conferidos. Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados arquivados nos computadores. Deve haver registro das alterações realizadas. O acesso aos computadores deve ser restrito por senhas ou outros meios. A entrada de dados considerados críticos deve ser conferida por uma pessoa designada, diferente daquela que fez os registros. Os registros eletrônicos dos dados dos lotes devem ser protegidos por transferência de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outro meio.
6.2. Sistema de Documentação e Especificações
6.2.1. Toda a documentação relacionada à fabricação de produtos intermediários e/ou insumos farmacêuticos ativos deve ser preparada, revisada, aprovada, atualizada e distribuída de acordo com os procedimentos escritos. Documentos originais podem estar no formulário de papel, meio eletrônico ou outras formas adequadas de arquivamento de documentos.
6.2.2. Documentos não devem ter rasuras. Devem estar disponíveis assinados pelos respectivos responsáveis. Registros alterados devem possibilitar a identificação do dado anterior, estarem assinados e datados pelo responsável.
6.2.3. Os dados dos registros devem ser preenchidos nos espaços respectivos, imediatamente após executadas as atividades e devem identificar a pessoa responsável pela execução. Correções devem estar datadas, assinadas e os registros originais devem permanecer legíveis.
6.2.4. Emissão, revisão, substituição, retirada e distribuição dos documentos devem ser controladas. Os documentos originais devem ser regularmente revisados e atualizados, mantendo o histórico das revisões. Deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão anterior.
6.2.5. Documentos e registros devem ser retidos e o período de retenção deve ser estabelecido em procedimentos.
6.2.6. Todos os registros de produção, controle e distribuição devem ser retidos por no mínimo 1 (um) ano após o vencimento da validade do lote.
6.2.7. Durante o período de retenção, documentos e registros devem ser retidos como originais ou como cópias no caso de documentos de terceiros.
6.2.8. As especificações, metodologias analíticas e critérios de aceitação devem ser estabelecidos e documentados para matérias-primas, produtos intermediários, insumos farmacêuticos ativos, materiais de embalagem, rotulagem e outros materiais utilizados durante a produção dos produtos intermediários ou dos insumos farmacêuticos ativos.
6.2.9. Quando as assinaturas eletrônicas forem utilizadas em documentos, essas devem ser autenticadas e seguras.
6.3. Registros de Limpeza, Sanitização, Esterilização, Manutenção e Uso dos Equipamentos
6.3.1. Registro de uso, limpeza, sanitização e/ou esterilização e manutenção dos equipamentos devem conter a data, a hora, o produto anterior, produto atual (quando aplicável) e o número do lote de cada produto intermediário e insumo farmacêutico processado, bem como a identificação da pessoa que executou a limpeza e a manutenção. Os registros devem ser rastreáveis e estarem prontamente disponíveis.
6.3.2. Os registros de limpeza, sanitização e/ou esterilização e manutenção devem estar disponíveis no equipamento e transcritos e/ou anexados à ordem de produção, quando da sua utilização.
6.4. Especificações de Matérias-Primas, Produto Intermediários, Insumos farmacêuticos ativos, Materiais de Embalagem e Rotulagem
6.4.1. A especificação dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos, deve possuir uma descrição, incluindo, no mínimo:
(a) nome e o código interno de referência;
(b) requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação;
(c) modelo do material impresso e
(d) condições de armazenamento;

6.4.2. A especificação das matérias-primas, produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos deve possuir descrição:
(a) nome da matéria-prima ou insumo farmacêutico de acordo com a DCB, DCI ou CAS (obrigatoriamente nesta ordem), quando aplicável e seu respectivo código de identificação;
(b) referência da monografia farmacopéica. Caso não tenha referência em compêndios oficiais apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas;
(c) requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação;
(d) condições de armazenamento;
(e) estrutura química e fórmula molecular, quando aplicáveis;
(f) nome do produto intermediário, quando aplicável;
(g) forma física.
6.4.3. Os materiais de embalagem devem atender às especificações dando ênfase à compatibilidade dos mesmos com o produto intermediário e insumo farmacêutico que contêm.
6.4.4. Procedimentos de ensaio de controle devem indicar a freqüência com que devem ser feitos novos ensaios de cada matéria-prima dentro do seu prazo de validade.
6.4.5. As especificações dos produtos intermediários devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se quando os dados sobre os produtos intermediários tiverem de que ser utilizados na avaliação do produto final.
6.5. Rota de Síntese
6.5.1. É necessário definir a rota de síntese.
6.5.2. É necessário conhecer o comportamento estereoquímico das moléculas da rota de síntese, quando aplicável.
6.5.3. É necessário identificar os centros quirais da molécula e as diferenças farmacológicas entre os isômeros, quando aplicável.
6.5.4. Em caso de moléculas quirais, 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.
6.5.5. É necessário definir os controles em processo.
6.5.6. Devem existir informações técnicas referentes aos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos:
(a) rota de síntese;
(b) descrição das moléculas intermediárias e purificação;
(c) catalisadores utilizados;
(d) quantificação e limite dos principais contaminantes;
(e) relação dos solventes orgânicos e inorgânicos utilizados;
(f) limite de resíduo de solventes no insumo farmacêutico;
(g) descrição das etapas críticas;
(h) parâmetro de controle da síntese;
(i) métodos analíticos utilizados;
(j) dados sobre os teores de isômeros;
(k) formas de detecção utilizadas para os isômeros;
(l) prováveis polimorfos e métodos de detecção utilizados;
(m) rendimento;
(n) parâmetros de controle da matéria-prima;
(o) tipo de água utilizada;
(p) estado físico do produto acabado;
(q) atendimento à legislação sanitária vigente quanto a encefalopatia espongiforme bovina, quando aplicável;
(r) atendimento à legislação sanitária vigente quanto a outros contaminantes cujos riscos ou efeitos maléficos forem comprovados, quando aplicável.
6.6. Fórmula Padrão/Mestra
6.6.1. Deve existir uma fórmula padrão/mestra autorizada para cada tamanho de lote a ser fabricado.
6.6.2. A fórmula-padrão/mestra de cada produto intermediário ou insumo farmacêutico ativo deve ser elaborada, datada, assinada por um responsável e ser aprovada e datada pela Unidade da Qualidade.
6.6.3. A fórmula-padrão/mestra deve incluir:

(a) nome do produto intermediário ou do insumo farmacêutico que são fabricados e um código interno de referência;
(b) tamanho de lote;
(c) lista completa das matérias-primas, produtos intermediários e materiais de embalagem designados por nomes ou códigos específicos;
(d) indicação exata da quantidade ou relação de cada matéria-prima ou produto intermediário a ser utilizado, incluindo a unidade de medida. As variações às quantidades incluídas devem ser justificadas;
(e) local e os equipamentos de produção a serem usados e
(f) instruções detalhadas da produção, incluindo:
- seqüências a serem seguidas;
- parâmetros operacionais;
- instruções da amostragem e controles em processo com seus e respectivos critérios de aceitação;
- limites de tempo para a conclusão de etapas individuais do processo individuais e/ou do processo total;
- rendimentos esperados em fases apropriadas do processo;
- observações e precauções especiais a serem seguidas, ou respectivas referências relativas a estas e;
- instruções para o armazenamento do produto intermediário ou o insumo farmacêutico 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.
6.6.4. Fórmulas-Padrão/Mestras obsoletas devem ser retiradas do uso como documento vigente, porém devem ser arquivadas como referência segundo critérios estabelecidos.
6.7. Registros dos Lotes de Produção
6.7.1. Cada lote de produto intermediário e insumo farmacêutico deve ter o seu registro de produção. A ordem de produção de lote deve ser verificada antes da emissão, para assegurar que seja a versão correta da fórmula-padrão/mestra. O registro de lote de insumo farmacêutico deve possibilitar a sua rastreabilidade.
6.7.2. Os registros de produção do lote devem ser codificados com um número único de lote ou de identificação, datado e serem assinados quando emitidos. Na produção contínua, o código de produto junto com a data e a hora pode servir como o identificador até que o número final esteja alocado.
6.7.3. A documentação de cada etapa nos registros da produção de lote deve incluir:
(a) datas e horários de início e término de cada uma das etapas, quando aplicável.
(b) identificação dos equipamentos utilizados;
(c) quantidade, controle analítico e números de lote de matéria-prima, de produtos intermediários, ou de algum material reprocessado usado durante a produção;
(d) resultados registrados para parâmetros de processos críticos;
(e) qualquer amostragem executada;
(f) qualquer material recuperado e os procedimentos aplicados;
(g) assinaturas das pessoas que executam cada etapa e nas etapas críticas também dos que supervisionam ou verificam;
(h) resultados do controle em processo e dos testes laboratoriais;
(i) rendimento esperado e real em fases ou períodos apropriados;
(j) registro de embalagem realizada de acordo com a instrução de fabricação do lote;
(k) rótulo representativo do insumo farmacêutico ou do produto intermediário quando feito para comercialização;
(l) os registros de fabricação e controle devem ser revisados, e qualquer desvio deve ser analisado e investigado. Desvios críticos devem ser criteriosamente investigados. A investigação deve ser estendida a outros lotes do mesmo produto e outros produtos que possam estar associados ao desvio, quando necessário. deve ser feito um registro sobre o resultado da investigação, sendo que o mesmo deve incluir as conclusões e as providências tomadas;
(m) resultados dos testes de liberação;
(n) o número de lote e a quantidade de qualquer material requisitado e não utilizado;
(o) qualquer ocorrência relevante observada na produção.

6.7.4. Procedimentos escritos devem ser estabelecidos e seguidos para investigar desvios de um lote do produto intermediário ou do insumo farmacêutico fora das especificações. A investigação deve se estender aos outros lotes que podem ter sido atingidos com o desvio.
6.8. Registros de Controle da Qualidade
6.8.1. Os registros do Controle da Qualidade devem incluir os dados completos obtidos de todos os testes, contendo:
(a) 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);
(b) indicação ou referência de cada método do teste utilizado;
(c) 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;
(d) resultados dose testes e os limites de aceitação estabelecidos;
(e) identificação da pessoa que executou cada análise e data de execução da análise;
(f) data e identificação do responsável pela revisão dos registros.
6.8.2. Devem ser mantidos registros para:
(a) modificação de um método analítico estabelecido;
(b) calibração periódica de instrumentos e equipamentos;
(c) testes de estabilidade dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos;
(d) investigação dos resultados fora de especificação.
6.9. Revisão do Registro de Lote
6.9.1. A avaliação de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos 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 o exame da embalagem final.
6.9.2. Os registros das etapas críticas do processo e de controle do laboratório, devem ser revistos e aprovados pela Unidade da Qualidade antes que um lote do insumo farmacêutico seja liberado ou expedido.
6.9.3. O relatório de investigação de resultados fora de especificação e desvio de qualidade deve ser avaliado como parte da revisão dos registros de produção de lote.
6.9.4. A revisão do registro do lote deve contemplar a investigação dos desvios de qualidade.

7. CONTROLE DE MATERIAIS

7.1. Controles Gerais
7.1.1. As matérias-primas devem ser recebidas, identificadas, armazenadas, colocadas em quarentena, amostradas, analisadas conforme especificações estabelecidas e identificadas quanto a sua situação (aprovada ou reprovada), de acordo com procedimentos escritos.
7.1.2. As matérias-primas somente devem ser adquiridas de fornecedores qualificados e os mesmos devem constar na ficha de especificações.
7.1.3. Deve haver procedimentos escritos para recebimento, identificação, quarentena, armazenamento, amostragem, manuseio, testes e aprovação ou reprovação dos materiais.
7.1.4. Os fabricantes dos produtos intermediários e/ou insumos farmacêuticos ativos devem ter um programa para qualificar os fornecedores de materiais.
7.1.5. Os materiais devem ser adquiridos de acordo com uma especificação e de fornecedor (es) qualificado (s) pela Unidade da Qualidade.
7.1.6. A identificação dos materiais adquiridos deve constar, no mínimo:
a) nome, C.N.P.J. (quando aplicável), endereço e telefone do fabricante;
b) nome, C.N.P.J. (quando aplicável), endereço e telefone do fornecedor (quando houver);
c) nome do material (DCB, DCI ou CAS), obrigatoriamente nesta ordem, quando possível;
d) número do lote do fabricante;
e) número do lote do fornecedor, quando aplicável;
f) data de fabricação;
g) data de validade
h) quantidade e sua respectiva unidade de medida;
i) condições de armazenamento;

j) advertências de segurança, quando aplicável
7.2. Recebimento e Quarentena
7.2.1. Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurada que a entrega esteja em conformidade com o pedido. Após a verificação e antes da entrada no estoque, cada recipiente ou grupo de recipientes dos materiais devem ser inspecionados visualmente quanto à correta identificação e correlação entre o nome usado internamente e pelo fabricante (ou fornecedor se houver), as condições do recipiente, lacres rompidos e outras evidências de adulteração ou de contaminação.
7.2.2. Todos os materiais devem ser mantidos em quarentena, imediatamente após o recebimento, até que sejam aprovados pelo Controle da Qualidade.
7.2.3. Quando uma entrega de matéria-prima é composta de diferentes lotes do fabricante (ou fornecedor, se houver) cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem, análise e liberação.
7.2.4. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que ocorrerem que possam afetar a qualidade do material devem ser registradas e investigadas.
7.2.5. Materiais a serem misturados a estoque pré-existente devem ser identificados, amostrados, analisados e só podem ser incorporados ao estoque após aprovação.
7.2.6. Quando as entregas forem transportadas em recipientes não dedicados, deve haver uma garantia de que não haja contaminação cruzada, por meio:
(a) certificado de limpeza e/ou sanitização;
(b) teste de impurezas.
7.2.7. Grandes recipientes de armazenamento e local de descarga devem ser apropriadamente identificados.
7.2.8. Os recipientes de materiais devem estar identificados, individualmente, ou conforme outro sistema adotado pela empresa de modo a garantir a rastreabilidade. No mínimo, as seguintes informações devem estar disponíveis:
(a) nome do material e o respectivo código interno de referência, caso a empresa tenha estabelecido o sistema;
(b) número do lote atribuído pelo produtor/fornecedor quando existir e o número dado pela empresa quando do recebimento,
(c) status, condição de cada lote (em quarentena, aprovado ou reprovado).
7.3. Amostragem e Análise de Materiais antes da Produção
7.3.1. Deve ser realizado teste para verificar a identidade de cada lote do material recebido. As Matérias-primas que não podem ser analisadas devido à sua periculosidade devem estar acompanhadas pelo Certificado de Análise do fabricante, que ficará arquivado nos registros do Controle da Qualidade.
7.3.2. As amostras devem ser representativas do lote do material recebido.
7.3.3. O número dos recipientes amostrados e o tamanho de amostra devem ser baseados em um plano de amostragem.
7.3.4. Somente as matérias-primas liberadas pela Unidade da Qualidade podem ser usadas para a fabricação de um produto intermediário ou insumo farmacêutico.
7.3.5 A amostragem deve ser conduzida em locais definidos de forma a impedir a contaminação cruzada, sob condições ambientais adequadas e obedecendo a procedimentos aprovados.
7.3.6. Todos os equipamentos 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.
7.3.7. Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:
(a) nome do material amostrado;
(b) número do lote;
(c) número do recipiente amostrado;
(d) assinatura da pessoa que coletou a amostra;
(e) data em que a amostra foi coletada.
7.3.8. O recipiente amostrado deve ser identificado.
7.4. Armazenamento

7.4.1. Os produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem ser armazenados em condições estabelecidas pelo fabricante, baseando-se em estudos de estabilidade.
7.4.2. Os materiais devem ser manuseados e armazenados de forma a prevenir a degradação e a contaminação.
7.4.3. Os materiais devem ser armazenados afastados do piso e das paredes, com espaçamento apropriado para permitir a limpeza e inspeção.
7.4.4. Os materiais devem ser armazenados sob condições e períodos adequados de modo a preservar a sua integridade e identidade. O estoque deve ser controlado para que a rotatividade obedeça à regra: primeiro que expira, primeiro que sai (PEPS).
7.4.5.Os materiais altamente ativos, 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 especifica vigente.
7.4.6. Os materiais reprovados devem ser identificados, segregados e controlados de forma a impedir seu uso.

8. PRODUÇÃO E CONTROLES EM PROCESSO

As operações de produção devem seguir procedimentos claramente definidos. Antes de se iniciar a produção, deve ser verificado e registrado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, e se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis. Além disso, deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso.
8.1. Procedimentos para Produção
8.1.1. A produção deve ser conduzida de acordo com a Fórmula-Padrão/Mestra.
8.1.2. As etapas críticas para a qualidade do produto intermediário e do insumo farmacêutico devem ser definidas e validadas.
8.1.3. A produção deve ser conduzida por pessoal qualificado e treinado.
8.1.4. Durante toda a produção, os recipientes, materiais, equipamentos e área (quando aplicável) devem estar identificados, com o nome do produto, o número do lote e a etapa de produção.
8.1.5. Todo manuseio de material e produto deve ser executado de acordo com procedimentos escritos e estar registrado.
8.1.6. A ocorrência de qualquer problema que possa colocar em risco a qualidade dos materiais, deve ser registrada e informada ao responsável da produção para medidas pertinentes.
8.1.7. As reconciliações de materiais devem ser feitas e registradas. Qualquer desvio deve ser investigada e registrada.
8.1.8. O acesso às áreas de produção deve ser restrito as pessoas autorizadas.
8.1.9. Os rendimentos reais devem ser comparados com os rendimentos esperados nas etapas definidas do processo produtivo. Os rendimentos esperados e os limites de aceitação devem ser estabelecidos com base no desenvolvimento do produto, escala piloto, validação do processo e histórico da produção.
8.1.10. Todo o desvio deve ser documentado e investigado. Todo o desvio crítico deve ser investigado e ações corretivas implementadas e registradas.
8.1.11. As etapas do processo devem ser indicadas nos equipamentos individuais, pela documentação e/ou por sistemas computadorizados.
8.1.12. Os materiais a serem reprocessados ou retrabalhados devem ser adequadamente identificados quanto ao nome do produto, quantidade, situação, operação a ser executada, identificação do operador, data e armazenado em local definido. Deve haver um sistema ou procedimento de segurança que impeça seu uso não autorizado.
8.2. Matérias-Primas
8.2.1. As matérias-primas devem ser pesadas ou medidas sob condições definidas em procedimento. As balanças e dispositivos de medição devem ser adequados para o uso pretendido.
8.2.2. Quando um material for subdividido para mais tarde ser usado na produção, deve ser acondicionado em recipiente compatível e identificado com as seguintes informações:

(a) nome do material e/ou código de identificação;
(b) número de controle ou recebimento, quando aplicável;
(c) quantidade do material no recipiente;
(d) tempo máximo para uso;
(e) número do recipiente/número total de recipientes;
(f) identificação do lote de origem;
(g) condições e cuidados de armazenamento.

8.2.3. Pesagens, medidas ou operações de subdivisões criticas devem ser confirmadas ou submetidas a um controle equivalente. Antes do uso, o pessoal da produção deve conferir os materiais especificados na ordem de fabricação para produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.

8.2.4. Deve haver procedimento escrito para a prática de mistura de solventes durante a produção. Os mesmos devem ser previamente analisados e liberados antes da mistura. O material misturado deverá ser reavaliado em intervalos de tempo previamente estabelecidos.

8.3. Produtos Intermediários e Insumos farmacêuticos ativos

8.3.1. Os produtos intermediários devem ser analisados, identificados e armazenados de acordo com especificações estabelecidas.

8.3.2. Cada lote de produto intermediário e insumo farmacêutico ativo deve cumprir com as especificações estabelecidas para qualidade, pureza, identidade, teor ou potência, incluindo, especificações para os testes e os limites para resíduos de solventes e impurezas.

8.3.3. Os insumos farmacêuticos ativos devem seguir as especificações estabelecidas em compêndios oficiais aceitos pelo órgão sanitário federal brasileiro. Caso não tenha referência em compêndios oficiais A metodologia analítica empregada pode ser e utilizada , desde que seja validada.

8.3.4. Produtos Intermediários e Insumos farmacêuticos ativos mantidos em quarentena devem permanecer sob condições definidas pelo fabricante, até sua liberação final. Insumos farmacêuticos ativos estéreis devem ser fabricados de acordo com legislação vigente.

8.4. Tempo Limite

8.4.1. Os tempos limites para as etapas de fabricação devem estar especificados na fórmula-padrão/mestra, e serem controlados para assegurar a qualidade dos produtos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos. Os desvios devem ser documentados e analisados. Não se aplicam quando a conclusão das reações ou as etapas do processo são determinadas com a amostragem e controles em processo.

8.4.2. Os produtos intermediários para serem utilizados em processamento futuro devem ser armazenados em condições que assegurem sua integridade.

8.5. Amostragem e Controle em Processo

8.5.1 Devem ser realizados o monitoramento e controle do desempenho das etapas do processo que causam variabilidade nas características da qualidade de produtos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos. Os controles em processo e seus limites da aceitação devem ser definidos, baseados na informação adquirida durante o estágio de desenvolvimento ou os a partir de dados históricos.

8.5.2. Os limites de aceitação e as análises realizadas em controles em processos dependem da natureza do produto intermediário ou insumo farmacêutico, da reação ou etapa do processo que está sendo conduzida e seu impacto sobre a qualidade do produto.

8.5.3. Os controles críticos em processo e o monitoramento dos pontos críticos, incluindo os pontos de controle e os métodos, devem ser indicados por procedimentos escritos aprovados pela Unidade da Qualidade.

8.5.4. Os controles em processo devem ser executados por pessoal qualificado da produção ou Controle da Qualidade. Os ajustes em processo podem ser realizados sem aprovação prévia desde que sejam realizados dentro dos limites pré-estabelecidos e aprovados pela Unidade da Qualidade. Todas as análises e resultados devem ser inteiramente documentados como a parte do registro do lote de fabricação.

8.5.5. Os planos de amostragem e os procedimentos para os controles em processo devem ser escritos e referenciados em metodologias cientificas.

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

8.5.7. Investigações dos parâmetros fora de especificação não são necessárias para as análises em processo que são executados com a finalidade de monitorar e/ou de ajustar o processo produtivo.
8.6. Processamento Conjunto de Lotes
Considera-se processamento conjunto de lotes o processo de mistura de frações a partir de um lote único ou a combinação de vários lotes com a mesma especificação, para posterior processamento.
8.6.1. Toda operação de processamento conjunto de lotes deve estar prevista e aprovada pela Unidade da Qualidade.
8.6.2. Cada lote incorporado no processamento conjunto deve ser fabricado usando um processo produtivo estabelecido e deve ser testado individualmente para verificar se está dentro das especificações adequadas antes do processamento conjunto.
8.6.3. O processamento conjunto de lotes deve obrigatoriamente passar por uma ou mais etapas de processo, caracterizando-o como um lote e posteriormente analisados pelo Controle da Qualidade.
8.6.4. Os processamentos conjuntos devem ser controlados, documentados e o lote final deve ser analisado para confirmar as especificações estabelecidas.
8.6.5. A ordem de fabricação do processamento conjunto deve permitir a rastreabilidade dos lotes individuais.
8.6.6. As operações de processamento conjunto devem ser validadas.
8.7. Mistura de Lotes
8.7.1. Considera-se mistura a homogeneização de lotes produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos distintos com as mesmas especificações, caracterizando-o como um lote. O lote deve ser analisado pelo Controle da Qualidade e os registros da mistura devem ser mantidos.
8.7.2. Toda operação de mistura de lotes deve estar prevista e aprovada pela Unidade da Qualidade.
8.7.3. Onde atributos físicos de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos são críticos, as operações de mistura devem ser validadas para demonstrar a homogeneidade. A validação deve incluir teste de atributos críticos que podem ser afetados pelo processo de mistura.
8.7.4. Os lotes fora de especificação não devem ser misturados com outros lotes com a finalidade de atingir as especificações adequadas.
8.7.5. Cada lote incorporado na mistura deve ser fabricado usando um processo produtivo estabelecido e deve ser analisado individualmente para verificar se está dentro das especificações adequadas antes da mistura.
8.7.6. O prazo de validade do lote resultante da mistura deve ser baseado na data de fabricação do lote mais antigo.
8.8. Controle de Contaminação
8.8.1. 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. Este processo deve ser validado.
8.8.2. As operações da produção devem ser conduzidas de uma maneira que previna a contaminação dos produtos intermediários ou do insumo farmacêutico.

9. EMBALAGEM E ROTULAGEM DE PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

9.1. Generalidades
9.1.1. Devem existir procedimentos escritos que descrevam o recebimento, identificação, armazenamento, quarentena, amostragem, testes, liberação e o manuseio de materiais de embalagem e rotulagem, e que impeçam o uso inadvertido dos materiais reprovados.
9.1.2. Os materiais de embalagem e rotulagem devem estar conforme as especificações estabelecidas.
9.1.3. Os registros devem ser mantidos para cada lote de material de embalagem e rotulagem que comprovem recebimento, inspeção, análise e aprovação ou reprovação.

9.2. Material de Embalagem e Rotulagem
9.2.1. Os materiais de embalagem não devem interferir na qualidade do produto intermediário ou insumo farmacêutico e devem assegurar proteção adequada contra influências externas e eventuais contaminações. Devem estar disponíveis especificações escritas.
9.2.2. Deve existir um sistema de controle e conferência de rótulos, para evitar mistura/troca. Quando a conferência for realizada por meios eletrônicos, devem ser feitas verificações para conferência do perfeito funcionamento dos leitores eletrônicos de códigos, contadores de rótulos e outros instrumentos.
9.2.3. As embalagens devem estar claramente identificadas com as seguintes informações:
(a) nome do produto (DCB, DCI e CAS), obrigatoriamente nesta ordem, quando possível;
(b) teor e/ou potência, se aplicável;
(c) número do lote;
(d) prazo de validade e data de fabricação;
(e) quantidade e sua respectiva unidade de medida;
(f) advertências, se necessárias;
(g) condições de armazenamento;
(h) nome, identificação e endereço do fabricante;
(i) nome do fornecedor, se aplicável;
(j) nome do responsável técnico e inscrição no conselho de classe;
(k) outros requisitos conforme a categoria de produtos de acordo com a legislação vigente.
9.2.4. Os recipientes devem estar limpos e se necessário, sanitizados para assegurar o uso pretendido.
9.2.5. Quando os recipientes forem passíveis de reutilização, devem ser limpos de acordo com procedimentos documentados e todas as etiquetas precedentes devem ser removidas e destruídas. O processo de destruição deve ser registrado.
9.2.6. Material de embalagem primário ou secundário fora de uso deve ser identificado, retirado do estoque e registrada a sua destinação.
9.3. Emissão e Controle de Rótulos
9.3.1. O acesso às áreas de armazenamento de rótulos deve ser limitado ao pessoal autorizado.
9.3.2. Os materiais impressos devem ser armazenados em condições seguras e o acesso não autorizado deve ser impedido.
9.3.3. Os rótulos obsoletos devem ser destruídos.
9.3.4. Os dispositivos usados para imprimir rótulos nas operações de embalagem devem ser controlados para assegurar que toda a impressão esteja em conformidade com a cópia especificada no registro da produção do lote.
9.3.5. Os rótulos emitidos para um lote devem ser conferidos quanto à identidade e a conformidade. A conferência deve ser registrada.
9.4. Operações de Embalagem e Rotulagem
9.4.1. Deve haver procedimentos escritos para promover o uso correto de materiais de embalagem e rotulagem.
9.4.2. As operações de rotulagem devem ser executadas de modo a impedir misturas. Deve haver uma separação física ou espacial das operações que envolvam embalagem de produtos diferentes.
9.4.3. Devem existir procedimentos de reconciliação entre as quantidades dos rótulos emitidos, usados e retornados. Os desvios devem ser registrados, investigadas e as ações corretivas e preventivas implementadas pela Unidade da Qualidade.
9.4.4. O local de embalagem e de rotulagem deve ser inspecionado antes do uso para assegurar que todos os materiais de embalagem e rotulagem não necessários para essa operação tenham sido retirados. Esta inspeção deve ser registrada.
9.4.5. Os produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos embalados e rotulados devem ser conferidos para assegurar que os recipientes e as embalagens do lote estejam corretos. Os resultados devem ser registrados.
9.4.6. Os produtos 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. Devem ser mantidos registros.

9.4.7. Os materiais de embalagem e rótulos excedentes codificados com os números de lote que não forem utilizados devem ser destruídos, o processo de destruição deve ser registrado. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao estoque, devem ser seguidos procedimentos escritos.
9.4.8. As embalagens de produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos devem ser lacrados pelo fabricante antes de serem expedidos.
9.4.9. Um rótulo impresso representativo deve ser incluído no registro da produção do lote.

10. EXPEDIÇÃO

10.1. Nas áreas de expedição os materiais devem ser mantidos sob as mesmas condições de armazenagem especificadas no rótulo.
10.2. Os produtos intermediários e os insumos farmacêuticos ativos devem ser expedidos somente após liberação pela Unidade da Qualidade.
10.3. Insumos farmacêuticos ativos e os produtos intermediários devem ser transportados de forma que não altere sua qualidade.
10.4. No caso de transporte realizado por terceiros, documento deve ser firmado, estabelecendo as condições de transporte insumos farmacêuticos ativos e os produtos intermediários.
10.5. Deve haver procedimento para conferir e avaliar se as condições do veículo atendem às especificações estabelecidas para o transporte dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos. Registros devem ser mantidos.
10.6. As empresas que realizam transporte insumos farmacêuticos ativos e os produtos intermediários devem possuir autorização de funcionamento para esta atividade.
10.7. Deve haver um sistema de rastreabilidade implantado que permita a pronta identificação e localização de cada lote de produto intermediário e do insumo farmacêutico expedido, de forma a assegurar seu pronto recolhimento.
10.8. Deve haver procedimento para conferir os dados de expedição com a identificação dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos a serem expedidos.

11. LABORATÓRIO DE CONTROLE DA QUALIDADE

11.1. Generalidades
11.1.1. Os procedimentos dos ensaios devem ser aprovados pela Unidade da Qualidade e estar disponíveis nas unidades responsáveis pela execução dos ensaios.
11.1.2. Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações conforme atualizações da literatura de referência.
11.1.3. As farmacopéias, as literaturas, os manuais dos equipamentos, os padrões de referência e outros materiais necessários devem estar à disposição do laboratório de Controle da Qualidade.
11.1.4. A empresa deve possuir laboratório de Controle da Qualidade próprio e independente da produção, que integre a Unidade da Qualidade.
11.1.5. Os requisitos mínimos para o Controle da Qualidade são os seguintes:
(a) os testes devem ser executados de acordo com procedimentos escritos e as metodologias validadas;
(b) os instrumentos devem ser calibrados em intervalos definidos;
(c) possuir equipamentos necessários para a realização dos ensaios;
(d) pessoal qualificado e treinado;
e) procedimentos disponíveis na área para execução das atividades desenvolvidas;
f) devem existir registros de modo a demonstrar que todos os procedimentos tenham sido realmente executados e que quaisquer desvios tenham sido totalmente investigados e documentados
11.1.6. As amostras de retenção para referência futura devem:
(a) possuir rótulo contendo identificação do seu conteúdo, número de lote e data da amostragem e número de análise;
(b) ter quantidade suficiente para permitir, no mínimo, duas analises completas;

(c) as amostras de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos devem ser mantidas numa embalagem equivalente ao material de comercialização e armazenadas em condições especificadas.
11.1.7. Tempo de armazenamento das amostras de retenção para referência futura:
(a) amostras de matérias-primas: até o término do seu estoque e/ou até a verificação da conformidade do lote de produto intermediários ou insumo farmacêutico (exceto solventes, gases, matérias-primas instáveis e água);
(b) amostras de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos: devem ser retidas por 1 (um) ano após o prazo de validade do mesmo;
11.1.8. O Controle da Qualidade deve ter facilmente disponível no setor:
a) especificações;
b) procedimentos de amostragem;
c) métodos de análise e registros (incluindo folhas analíticas e/ou caderno de anotações);
d) boletins e/ou certificados analíticos;
e) registros de monitoramento ambiental, onde especificado;
f) registros de validação de métodos;
g) procedimentos e registros de calibração de instrumentos e manutenção de equipamentos.
11.1.9. Especificações adequadas devem ser estabelecidas para produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos de acordo com padrões de aceitação e consistentes com o processo de fabricação. As especificações devem incluir controle das impurezas. Caso o produto intermediário ou insumo farmacêutico ativo tenha uma especificação para pureza microbiológica, os limites de ação para contagem total de microorganismos e microorganismos indesejáveis (passíveis de reprovação) devem estar estabelecidos. Quando produto intermediário ou insumo farmacêutico ativo tiver especificações para endotoxinas, os limites de ação devem estar especificados.
11.1.10. Os reagentes e as soluções padrão devem ser preparados e identificados de acordo com procedimentos escritos e a validade de uso determinada.
11.1.11. Os padrões primários de referência devem ser apropriados para a realização das análises dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, com origem documentada e mantida nas condições de armazenamento recomendadas pelo fabricante.
11.1.12. Quando um padrão primário de referência de uma fonte oficialmente reconhecida não estiver disponível, um padrão interno deve ser estabelecido. Testes de identidade e pureza do padrão interno devem ser realizados. A documentação dos testes deve ser mantida.
11.1.13. Os padrões secundários de referência devem ser corretamente preparados, identificados, analisados, aprovados e armazenados. A adequabilidade de cada lote de padrão secundário de referência deve ser determinada comparando com o padrão primário de referência. Cada lote do padrão secundário de referência deve ser periodicamente reanalisado contra o padrão primário de acordo com um procedimento escrito.
11.2. Análises dos Produtos Intermediários e dos Insumos farmacêuticos ativos
11.2.1. Análises de Controle da Qualidade devem ser conduzidas para determinar a conformidade com as especificações de cada lote de produto intermediário e insumo farmacêutico ativo.
11.2.2. Para cada produto intermediário e insumo farmacêutico obtido por um processo específico controlado, deve ser estabelecido um perfil de impurezas, que descreva as identificadas e não identificadas. 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.
11.2.3. Dados do perfil de impureza de produto intermediário e insumo farmacêutico 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.
11.2.4. Testes microbiológicos devem ser conduzidos em cada lote do produto intermediário e do insumo farmacêutico, quando especificado.
11.3. Certificado de Análise
11.3.1. Certificados de análise devem ser emitidos para cada lote expedido de produto intermediário ou do insumo farmacêutico.
11.3.2. No certificado de análise devem constar no mínimo:

a) nome do produto intermediário ou do insumo farmacêutico, (DCB, DCI ou CAS, obrigatoriamente nesta ordem, quando aplicável),
b) número de lote;
c) data de fabricação;
d) data de validade;
e) cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;
f) data da emissão do certificado, identificação e assinatura por pessoa autorizada da Unidade da Qualidade e;
g) identificação do fabricante.

12. VALIDAÇÃO

12.1 Generalidades

O cumprimento das BPF requer a validação dos processos de produção, como também, a validação das atividades de suporte (utilidades, métodos analíticos, sistemas computadorizados e operações de limpeza).
Validação é uma evidência documentada de que o processo, operado através de parâmetros estabelecidos pode efetivamente e reprodutivelmente produzir um produto intermediário ou insumo farmacêutico reunindo especificações pré-determinadas e atribuições de qualidade.
Existem três tipos de validação: validação prospectiva, concorrente ou simultânea e retrospectiva. A validação prospectiva deve ser realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, através da análise dos riscos do processo de fabricação. A validação concorrente/simultânea deve ser realizada durante a produção de rotina. A validação retrospectiva deve ser baseada na revisão e análise de registros históricos das especificações funcionais.

12.2. Política de Validação

12.2.1. A política de validação deve definir o escopo de validação contemplando as etapas dos processos produtivos, metodologias analíticas, utilidades, operações de limpeza e sistemas computadorizados. A política de validação da empresa deve incluir pessoas responsáveis pelo planejamento, revisão, aprovação e documentação.
12.2.2. Os parâmetros críticos devem ser identificados durante o estágio do desenvolvimento ou a partir de dados históricos de escalas industriais, os limites necessários para uma operação devem ser definidos. Os parâmetros devem incluir a identificação das etapas críticas do processo e estabelecer seus limites.
12.2.3. As operações que são críticas para a qualidade e pureza do produto intermediário e insumo farmacêutico devem ser validadas.

12.3. Documentação

12.3.1. Plano Mestre de Validação
12.3.1.1. Deve existir um plano mestre de validação que contenha, no mínimo, os seguintes tópicos:
a) objetivo (e os requisitos prévios);
b) apresentação dos processos por meio de fluxograma, diagrama de blocos ou descritivo destacando etapas críticas;
c) estrutura organizacional das atividades de validação, evidenciando as responsabilidades;
d) motivo para inclusão ou exclusão de determinada validação;
e) sistema de rastreabilidade para referências e revisões;
f) indicação de Treinamentos necessários para o programa de validação;
g) planejamento e cronograma das atividades a serem realizadas;
(h) referência cruzada a outros documentos;
(i) periodicidade e critérios para Revalidação;
(j) apresentar relação de equipamentos e instalações que devem ser qualificados;
(k) previsão de elaboração de relatórios de validação.
12.3.1.2. O Plano Mestre de Validação deve abranger:
(a) Métodos analíticos
(b) Limpeza
(c) Processos Produtivos

(d) Utilidades
(e) Sistemas Computadorizados.
12.3.2. Protocolo de Validação
12.3.2.1. Deve ser estabelecido um protocolo de validação que especifique como o processo de validação será conduzido. O protocolo deve ser aprovado pela Unidade da Qualidade.
12.3.2.2. O protocolo de validação deve especificar:
a) descrição do processo;
b) descrição dos equipamentos e instalações;
c) variáveis a serem monitoradas;
d) amostras a serem coletadas (local, freqüência, quantidade e procedimento de amostragem);
e) características/atributos e desempenho a serem monitorados, especificando os métodos analíticos;
f) limites aceitáveis;
g) definição de responsabilidades;
h) descrição dos métodos utilizados para registro e avaliação dos resultados, incluindo análise estatística;
i) etapas críticas do processo;
j) critérios de aceitação;
k) tipo de validação a ser conduzida;
l) treinamentos necessários para o programa de validação.
12.3.2.3. Devem ser identificados os pontos críticos, estabelecendo probabilidade, extensão, origem, prioridades e avaliação final.
12.3.2.4. A validação deve ser prospectiva quando realizada no estágio de desenvolvimento do produto intermediário ou insumo farmacêutico. Deve ser detalhada cada etapa do processo, tendo como base experiências anteriores para determinar situações críticas.
12.3.2.5. A validação concorrente deve incluir análise de tendência e estudos de estabilidade ao longo da vida do produto, no mínimo em três lotes de produção industrial.
12.3.2.6. Na validação retrospectiva deve ser comprovado que processos produtivos, sistemas, procedimentos e equipamentos permaneceram inalterados, no mínimo nos últimos dez lotes produzidos; os resultados dos testes de controle em processo e final devem ser avaliados. As dificuldades e desvios registrados na produção devem ser analisados para determinar os limites dos parâmetros do processo. Deve ser realizada uma análise de tendência para determinar a extensão da faixa aceitável.
12.3.2.7. Seleção de lotes para a validação retrospectiva devem ser representativos de todos os lotes produzidos durante o período da revisão, incluindo os lotes que não se encontraram nas especificações, e o número deve ser suficiente para demonstrar a consistência do processo. As amostras retidas podem ser testadas para confirmar dados para a validação retrospectiva do processo.
12.3.3. Relatório de Validação
12.3.3.1. O relatório de validação deve fazer referência ao protocolo e ser elaborado contemplando resultados obtidos, desvios, conclusões, mudanças e recomendações.
12.3.3.2. Qualquer desvio do protocolo de validação deve ser documentado, investigado e justificado.
12.3.3.3. O processo de validação é satisfatório quando os resultados são aceitáveis. Caso contrário, deve-se analisar a origem dos desvios encontrados e determinar as alterações necessárias, até que o mesmo apresente resultados aceitáveis.
12.4. Qualificação
12.4.1. Antes de iniciar as atividades do processo de validação, a qualificação dos equipamentos críticos, dos sistemas e utilidades devem estar finalizada e documentada. A qualificação deve ser realizada conduzindo as atividades de:
a) Qualificação de Projeto (QP): avaliação da proposta do projeto de instalações, equipamentos ou sistemas de acordo com a finalidade pretendida.
b) Qualificação de Instalação (QI): avaliação da conformidade dos equipamentos, sistemas e utilidades, instalada ou modificada, com o projeto aprovado, com as recomendações e/ou com os requerimentos do fabricante.
c) Qualificação de Operação (QO): conjunto de operações que estabelece que equipamentos, sistemas e utilidades apresentam desempenho conforme previsto em todas as faixas

operacionais consideradas. Todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados.
d) Qualificação de Performance/Desempenho (QP): verificar que os equipamentos, sistemas e utilidades, quando operando em conjunto são capazes de executar com eficácia a reprodutibilidade, os métodos e as especificações definidas no protocolo.
12.5. Validação de Métodos Analíticos
12.5.1. Métodos analíticos, diferentes daqueles existentes nos compêndios oficiais reconhecidos pelo órgão sanitário federal brasileiro, só poderão ser utilizados, se estiverem devidamente validados.
12.5.2. Os métodos analíticos que não constam em compêndios oficiais reconhecidos devem ser validados. Todos os métodos utilizados devem ser apropriados e verificados sob circunstâncias reais de uso e documentados. A validação de métodos analíticos deve seguir as diretrizes da legislação vigente.
12.5.3. A validação analítica deve abranger todas as análises das etapas de produção do produto intermediário ou insumo farmacêutico.
12.5.4. A qualificação dos equipamentos e instrumentos deve ser considerada antes de iniciar a validação de métodos analíticos.
12.5.5. Qualquer alteração efetuada em uma metodologia analítica já validada deve ser devidamente registrada, justificada e avaliada a fim de se comprovar que tal alteração não irá afetar a exatidão e confiabilidade dos resultados.
12.6. Validação de Limpeza e Sanitização
12.6.1. Processos de limpeza devem ser validados. A validação de limpeza deve ser direcionada para situações ou etapas do processo onde a contaminação ou a exposição de materiais coloca em risco a qualidade do produto intermediário ou insumo farmacêutico.
12.6.2. A seleção do insumo farmacêutico ou produto intermediário, definido como pior caso, deve ser baseada na solubilidade, na dificuldade da limpeza e no cálculo dos limites do resíduo baseado na potência, na toxicidade e na estabilidade.
12.6.3. Os processos de limpeza para a troca de produtos devem ser validados.
12.6.4. Em caso de produção de lotes de um mesmo produto em equipamento dedicado ou produção por campanha, devem ser definidos na validação os critérios para estabelecer os intervalos e métodos de limpeza.
12.6.5. O protocolo de validação da limpeza deve descrever, no mínimo:
a) os equipamentos a serem limpos;
b) procedimentos, materiais e agentes utilizados para limpeza;
c) critérios de escolha e limite residual aceitável dos agentes de limpeza, quando aplicável;
d) critérios de aceitação;
e) parâmetros monitorados e controlados;
f) métodos analíticos, incluindo os limites de detecção e quantificação;
g) procedimentos de amostragem, incluindo os tipos de amostras a serem obtidas e como devem ser coletadas e identificadas;
h) dados de estudos de recuperação, quando aplicável;
i) número mínimo de três ciclos de limpeza a serem realizadas consecutivamente;
j) critérios microbiológicos quando aplicável;
k) definição do intervalo entre o final da produção e o início do procedimento de limpeza ;
l) definição da validade da limpeza.
12.6.6. Deve ser definido o método de amostragem para detectar resíduos insolúveis e solúveis. O método de amostragem deve ser adequado para a obtenção de amostra representativa de resíduos encontrados nas superfícies do equipamento após a limpeza.
12.6.7. Os métodos analíticos validados a serem usados devem ter a sensibilidade para detectar resíduos ou contaminantes. O limite de quantificação para cada método analítico deve ser suficientemente sensível para detectar o nível aceitável estabelecido do resíduo ou do contaminante. O nível atingido da recuperação dos métodos deve ser estabelecido. Os limites de resíduos devem ser práticos, aceitáveis, verificáveis, e baseado no resíduo mais deletério. Os limites podem ser estabelecidos baseados na atividade farmacológica, toxicológica, ou fisiológica conhecida do insumo farmacêutico ou de seu componente mais deletério.
12.6.8. A validação do processo de limpeza e sanitização do equipamento deve abranger a redução da contaminação microbiológica ou endotoxinas de acordo com os limites

estabelecidos, nos processos onde tal contaminação pode afetar a especificação do produto intermediário ou insumo farmacêutico ativo. A existência de condições favoráveis à reprodução de microorganismos e o tempo de armazenamento devem ser considerados.
12.6.9. Não deve ser permitida a formação de água estagnada dentro do equipamento, após terem sido realizadas as operações de limpeza / sanitização.
12.6.10. Os processos de limpeza devem ser monitorados em intervalos apropriados depois da validação para assegurar sua efetividade. A limpeza do equipamento deve ser monitorada por testes analíticos.
12.7. Validação de Processo
12.7.1. Para a validação prospectiva e concorrente/simultânea, três lotes consecutivos bem sucedidos da produção devem ser utilizados como referência, mas pode haver situações onde lotes de processos adicionais são requeridos para provar a consistência do processo. Para a validação retrospectiva, devem ser utilizados no mínimo 10 lotes consecutivos para avaliar a consistência do processo.
12.7.2. Os parâmetros críticos do processo devem ser controlados e monitorados durante os estudos do processo de validação.
12.7.3. A validação do processo deve confirmar que o perfil da impureza para cada produto intermediário e insumo farmacêutico ativo está dentro dos limites especificados.
12.8. Validação de Sistemas Computadorizados
12.8.1. A introdução de sistemas computadorizados em processos de fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, incluindo armazenamento, distribuição e controle de qualidade não altera a necessidade de observar os princípios citados neste regulamento. Quando um sistema computadorizado substitui uma operação manual, não deverá haver redução na qualidade dos produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.
12.8.2. Deve haver cooperação entre pessoas chaves (usuários) e aquelas envolvidas com os sistemas computadorizados (área técnica). Os responsáveis devem receber treinamento apropriado para o gerenciamento e uso de sistemas.
12.8.3. A validação de sistemas computadorizados depende de vários fatores incluindo o uso para o qual se destina e a incorporação de novos elementos. A validação deve ser considerada como uma parte do ciclo de vida completa de um sistema computadorizado. Esse ciclo inclui os estágios de planejamento, especificação, programação, teste, aceitação, documentação, operação, monitoramento e modificações.
12.8.4. Os equipamentos devem ser instalados em condições adequadas, onde fatores externos não interfiram no sistema.
12.8.5. O protocolo de validação deve conter uma descrição detalhada e atualizada do sistema (incluindo diagramas, se necessário). O documento deverá descrever os princípios, objetivos, medidas de segurança e o escopo do sistema, assim como as principais características da maneira na qual o sistema será usado e como ele deverá interagir com outros sistemas e procedimentos.
12.8.6. O software utilizado deve seguir todos os passos preconizados pela Unidade da Qualidade.
12.8.7. O sistema deverá incluir, quando apropriado, uma forma interna e automática de se verificar a entrada correta de dados e seu processamento.
12.8.8. Antes de um sistema computadorizado ser colocado em uso, ele deverá ser exaustivamente testado para que seja confirmado que ele é capaz de atingir os resultados esperados. Se um sistema manual está sendo substituído, faz parte dos testes e da validação que os dois sistemas funcionem em paralelo durante um tempo.
12.8.9. Os dados deverão ser inseridos ou editados apenas por pessoas autorizadas. Métodos adequados que impeçam a manipulação não autorizada de dados incluem: uso de chaves, senhas, códigos pessoais e acesso restrito aos terminais de computadores. Deve haver procedimentos definidos para esta questão, para o cancelamento e para alterações da autorização para inserção ou edição de dados, incluindo a alteração das senhas pessoais. Deve-se considerar a utilização de sistemas que registrem tentativas de acesso por pessoas não autorizadas.

12.8.10. Quando dados críticos são inseridos manualmente, deve haver uma verificação adicional que comprove a acurácia do registro. Essa checagem deve ser realizada por uma segunda pessoa ou por meio eletrônico validado.
12.8.11. O sistema deve registrar a identidade dos operadores que inserem ou confirmem dados críticos. A autoridade para editar dados deve ser restrita às pessoas autorizadas. Qualquer alteração em dados deve ser autorizada e registrada, especificando a razão da mudança. Deve-se considerar a inclusão no sistema de um componente que crie um registro completo de todas as entradas e edições de dados.
12.8.12. Por questões de auditoria da qualidade, deve ser possível obter cópias físicas e claras dos dados armazenados eletronicamente.
12.8.13. A segurança dos dados contra danos intencionais ou acidentais deve estar garantida por meios físicos ou eletrônicos.
12.8.14. O meio utilizado para o armazenamento de dados deve ser avaliado quanto a sua acessibilidade, durabilidade e segurança.
12.8.15. Os dados devem estar protegidos por procedimentos regulares de segurança. As cópias de segurança devem ser mantidas por um período previamente determinado e em local seguro.
12.8.16. Deve haver alternativas adequadas para os sistemas que necessitem estar operando em casos de falha (contingência). O tempo necessário para colocar em funcionamento o sistema alternativo deve estar de acordo com a possibilidade de urgência de uso.
12.8.17. Os procedimentos a serem seguidos em casos de falha do sistema ou queda de energia devem estar definidos e validados. Qualquer falha, assim como qualquer atitude tomada para correção da falha, deve estar registrada.
12.8.18. Um procedimento deve ser estabelecido para registrar, analisar erros e para permitir que medidas corretivas possam ser tomadas.
12.8.19. Quando consultorias externas forem contratadas para fornecer um sistema computadorizado, deve haver um contrato, definindo claramente as responsabilidades.
12.8.20. Quando a liberação de um lote para a comercialização é feita através de um sistema computadorizado, este deve permitir que apenas pessoas qualificadas e autorizadas o façam; o sistema deve ainda identificar claramente e registrar a pessoa responsável pela ação.
12.9. Revalidação
12.9.1. Generalidades
12.9.1.1. A revalidação é necessária para assegurar que as alterações intencionais ou não, no processo de produção, sistemas e equipamentos, não afetem adversamente as características do processo e qualidade do produto.
12.9.1.2. A extensão da revalidação depende da natureza das mudanças e de como elas afetam os diferentes aspectos da produção, previamente validados. Pode não ser necessário revalidar o processo meramente devido a uma alteração pontual.
12.9.1.3. A revalidação deve ser realizada por ocasião da introdução de quaisquer mudanças que afetem a fabricação e/ou o procedimento padrão, incluindo aquelas detectadas na auto-inspeção, com influência sobre as características de desempenho estabelecidas para o produto.
12.9.1.4. Cada mudança de matéria-prima, material de embalagem, processo de fabricação, equipamento, sistemas, métodos analíticos e utilidades (água, vapor, etc.), deve ser avaliada pelo grupo de validação da empresa, que decide se a mesma é suficientemente significativa para justificar a revalidação e, sua abrangência.
12.9.1.5. A revalidação após as mudanças pode estar baseada no desempenho dos mesmos testes e atividades realizadas durante a validação original, incluindo os testes em processo e àqueles referentes aos equipamentos.
12.9.2. Revalidação Periódica
12.9.2.1. A revalidação em intervalos programados deve ser realizada em casos onde não tenham sido efetuadas mudanças, considerando o desgaste dos equipamentos e possíveis erros humanos.
12.9.2.2. A revalidação periódica deve ser baseada principalmente na revisão de dados históricos, gerados durante os testes em processo e do produto terminado, após a última validação, tendo por objetivo verificar se o processo se encontra consistente com a última

validação. Durante a revisão dos referidos dados históricos, devem ser avaliadas as análises de tendência dos dados coletados.
12.9.2.3. O intervalo da revalidação periódica deve ser definido e documentado.
12.9.2.4. Nos processos produtivos, os seguintes pontos devem ser verificados por ocasião da revalidação periódica:
a) realização das calibrações de acordo com a programação estabelecida;
b) realização de manutenção preventiva de acordo com programação estabelecida;
c) atualização e implementação de POP e
d) realização dos programas de limpeza e higiene.

13. CONTROLE DE MUDANÇA

13.1. Um sistema de controle de mudança deve ser estabelecido para avaliar todas as mudanças que poderiam afetar a produção e o controle dos produtos intermediários ou dos insumos farmacêuticos ativos.
13.2. Os procedimentos escritos devem fornecer a identificação, a documentação, a revisão apropriada e a aprovação das mudanças em matérias-primas, especificações, métodos analíticos, instalações, utilidades, equipamentos (incluindo computadores), etapas de processamento, materiais de embalagem e rotulagem e software de computador.
13.3. Os procedimentos escritos devem contemplar as ações a serem adotadas caso seja proposta uma mudança de matérias-primas, especificações, métodos analíticos, utilidades, equipamentos do processo, processo produtivo ou ainda de qualquer outra mudança que possa afetar a qualidade do produto.
13.4. Qualquer proposta de mudança deve ser aprovada pela Unidade da Qualidade.
13.5. O sistema de controle de mudança deve assegurar que todas as mudanças sejam formalmente propostas e avaliadas quanto ao impacto sobre a qualidade do produto, justificadas, documentadas e aprovadas/autorizadas.
13.6. As mudanças podem ser classificadas em grau de criticidade, dependendo da natureza e da extensão e os efeitos que podem ocasionar no processo. A Unidade da Qualidade deve avaliar se a mudança pretendida requer revalidação.
13.7. Ao executar mudanças aprovadas deve-se assegurar de que todos os procedimentos originais sejam revisados e substituídos.
13.8. Os primeiros lotes fabricados após a mudança não devem ser liberados para comercialização sem avaliação criteriosa da Unidade da Qualidade.
13.9. Dependendo do grau de criticidade da mudança, deve ser realizado um novo estudo de estabilidade para avaliar o impacto da mudança na qualidade do produto.
13.10. Mudanças significativas no processo produtivo que causem modificações na especificação do produto devem ser notificados aos clientes.
13.11. Alterações em um sistema ou em um programa de computador devem ser feitas de acordo com um procedimento definido que inclua providências quanto à validação, testes, aprovações e implementação da mudança. A alteração só deve ser implementada com a aprovação da pessoa responsável pela parte do sistema afetada pela mudança. A alteração deve ser registrada e qualquer modificação significativa deverá ser validada.

14. REPROVAÇÃO E REUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS

14.1. Reprovação
14.1.1. Materiais que não se encontram em conformidade com as especificações estabelecidas devem ser identificados como tal armazenados de forma a evitar a sua utilização enquanto aguardam destruição, reprocessamento ou devolução aos fornecedores.
14.1.2. Devem ser mantidos procedimentos escritos relativos ao manuseio de materiais reprovados, sejam eles matérias-primas, produtos intermediários, materiais de embalagem ou insumos farmacêuticos ativos.
14.2. Reutilização
14.2.1. Reprocessamento

14.2.1.1. Quando um produto intermediário ou insumo farmacêutico não se apresentar em conformidade com as especificações definidas poderá ser reprocessado por meio da repetição de uma ou mais etapas do processo produtivo.
14.2.1.2. O reprocessamento de produto intermediário ou insumo farmacêutico deve ser precedido da avaliação e autorização da Unidade da Qualidade para assegurar que a qualidade do produto não seja adversamente afetada pela formação de sub-produtos ou de materiais parcialmente reagidos.
14.2.2. Retrabalho
14.2.2.1. Antes de iniciar o processo de retrabalho deve ser realizada uma investigação cuidadosa para identificar a razão da não conformidade aos padrões ou às especificações estabelecidas.
14.2.2.2. Deve ser estabelecido um protocolo de retrabalho do lote que não atende as especificações estabelecidas, descrevendo responsabilidades, etapas a serem retrabalhadas, testes e resultados esperados. O lote retrabalhado deve ser avaliado para assegurar que este tenha atendido as especificações estabelecidas.
14.2.2.3. O perfil de impurezas do lote retrabalhado deve levar em consideração o meio reacional utilizado.
14.2.2.4. Quando os métodos analíticos em uso forem inadequados para caracterizar o lote retrabalhado, métodos analíticos adicionais devem ser validados antes da sua utilização.
14.2.2.5. O lote retrabalhado somente poderá ser comercializado após realização do estudo de estabilidade e identificado como tal.
14.2.3. Recuperação de Materiais e Solventes
14.2.3.1. Devem existir procedimentos para a recuperação de solventes, água-mãe, matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos O material recuperado deve atender as especificações estabelecidas para seu uso. Nos processos contínuos a qualidade desses materiais recuperados pode ser garantida por controle em processo.
14.2.3.2. Os solventes, águas-mães, matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos 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 mesmos estejam com padrões de qualidade apropriados.
14.2.3.3. Os solventes ou matérias-primas novos e recuperados podem ser misturados se estiverem dentro das especificações definidas.

15. ESTABILIDADE

15.1. Estudo de Estabilidade dos Produtos Intermediários e Insumos farmacêuticos ativos
15.1.1. Deve ser implantado um programa documentado para monitorar as características da estabilidade de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, com indicação dos métodos analíticos a serem empregados. Os resultados devem ser utilizados para confirmar as condições de armazenamento adequadas e os prazos de validade propostos.
15.1.2. Os métodos analíticos utilizados no estudo de estabilidade devem estar validados, conforme legislação vigente.
15.1.3. As amostras destinadas ao estudo de estabilidade de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos devem ser acondicionadas nas mesmas condições de embalagem, com dimensões proporcionais, com a mesma composição química e características físicas da embalagem de comercialização conservando as proporções do volume morto.
15.1.4. O estudo de estabilidade deve ser conduzido com três lotes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos produzidos para determinar o prazo de validade.
15.1.5. Para os produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos com moléculas instáveis deve ser previsto a realização dos testes em intervalos de três em três meses.
15.1.6. Os estudos de estabilidade acelerada podem fazer parte de um programa que permite projetar um período de vida útil provisório de no máximo 24 meses. Vencido o período definido como provisório, o prazo de validade deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração;
15.1.7. Tratando-se de produtos intermediários armazenados, devem ser apresentados estudos que garantam a manutenção das especificações propostas para o produto nesta

condição. Assim, o prazo e as condições de armazenamento destes produtos até a etapa de embalagem primária, entre outros parâmetros que se fizerem necessários, devem ser estabelecidos.
15.1.8. O protocolo do estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas e, microbiológicas, quando for o caso. Deve-se avaliar, também, a presença ou formação qualitativa e quantitativa de subprodutos e/ou produtos de degradação, utilizando-se metodologia adequada e validada.
15.1.9. Quando ocorrerem resultados fora de especificação durante o estudo de estabilidade acelerado, este será considerado inválido.
15.1.10. Para os estudos acelerados, as amostras devem ser analisadas no mínimo em 0, 1, 2, 3 e 6 meses de armazenamento. Devem ser realizados todos os testes específicos para avaliação da estabilidade descritos no protocolo de estabilidade.
15.1.11. Para estudos de longa duração as amostras devem ser analisadas no mínimo em 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses, e anualmente após o segundo ano até o prazo de validade declarado. Devem ser realizados todos os testes específicos para avaliação da estabilidade descrita no protocolo de estabilidade aprovado pela Unidade da Qualidade.
15.1.12. O relatório de estabilidade deve apresentar os resultados obtidos durante o estudo e a sua conclusão. Podem ser utilizados tabelas e gráficos para a apresentação dos resultados.
15.1.13. No relatório de estabilidade deve constar:
a) nome do produto intermediário ou insumo farmacêutico;
b) número do (s) lote (s);
c) tamanho do (s) lote (s);
d) data de fabricação do (s) lote (s);
e) especificação do material de acondicionamento;
f) número de amostras testadas por lote;
g) número de amostras analisadas por período;
h) condições de armazenamento;
i) testes a serem realizados;
j) freqüência dos testes e limites das especificações;
k) resultado dos testes;
l) conclusão.
15.1.14. Depois de concluído o estudo de estabilidade do produto, as recomendações de armazenamento devem constar na embalagem produto intermediário e insumo farmacêutico.
15.1.15. Informações adicionais como: proteger da luz, manter em lugar seco e outras devem ser incluídos quando necessário;
15.1.16. As condições climáticas do Brasil devem ser consideradas no estudo de estabilidade.
15.2. Validade
15.2.1. O prazo de validade do produto intermediário e do insumo farmacêutico deve ser baseado em uma avaliação dos dados obtidos dos estudos de estabilidade.
15.2.2. O prazo de validade do produto intermediário e do insumo farmacêutico pode ser baseado no estudo de estabilidade dos lotes de escala piloto, quando este empregar um método e procedimento de fabricação que simule o processo final usado em escala de fabricação industrial.

16. RECLAMAÇÃO, RECOLHIMENTO E DEVOLUÇÕES

16.1. Todas as reclamações relacionadas à qualidade, recebidas verbalmente ou escritas referentes a produtos intermediário e insumos farmacêuticos ativos, devem ser registradas, avaliadas e as causas dos possíveis desvios de qualidade, investigadas e documentadas, de acordo com procedimentos escritos.
16.2. Os registros da reclamação devem incluir, no mínimo:
a) nome e endereço de reclamante;
b) número de partida ou lote;
c) nome e número de telefone da pessoa que submeteu a reclamação;
d) natureza da reclamação;
e) a data do recebimento da reclamação;
f) ação inicial para investigação, incluindo data e identidade da pessoa que iniciou a ação;

g) a resposta inicial fornecida ao reclamante (incluindo data da resposta emitida);
h) investigação completa, com relato das ações tomadas, assinadas e datadas;
i) a decisão final para o destino do produto intermediário ou do lote de insumo farmacêutico;
j) resposta final ao reclamante.
16.3. Os registros das reclamações devem ser retidos para avaliar tendências, freqüências de relatos por produto e análise crítica para tomada de ação corretiva.
16.4. Deve haver um procedimento escrito que defina as situações em que o insumo farmacêutico e produto intermediário devam ser recolhidos.
16.5. Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento no mercado.
16.6. Deve-se dispor de um sistema capaz de recolher, pronta e eficientemente, do mercado, se necessário, produtos suspeitos de possuírem desvios de qualidade.
16.7. Os produtos intermediários e/ou insumos farmacêuticos ativos recolhidos devem ser identificados e armazenados em áreas separadas e seguras, enquanto aguardam decisão sobre seu destino.
16.8. Todas as autoridades sanitárias competentes (local, nacional e/ou internacional) devem ser imediatamente informadas da suspeita de desvio de qualidade ou sobre qualquer intenção de recolhimento dos mesmos.
16.9. Todas as decisões e medidas tomadas resultantes de um de desvio de qualidade originado de uma reclamação, devem ser registradas, assinadas, datadas e anexadas aos correspondentes registros do lote.
16.10. Os registros sobre a distribuição do lote que apresente ou esteja sob suspeita de desvio de qualidade devem ser prontamente colocados à disposição da pessoa responsável pelo recolhimento. Os registros devem conter informações suficientes sobre os distribuidores e sobre os compradores aos quais o produto tenha sido diretamente fornecido, incluindo em caso de produtos exportados informações sobre os compradores que tenham recebido amostras para realização de ensaios, para que o produto em questão seja efetivamente retirado do mercado.
16.11. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão para o recebimento, armazenamento e investigação das causas de devolução dos insumos farmacêuticos ativos.
16.12. Os produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos devolvidos devem ser devidamente identificados em área delimitada ou restrita para o armazenamento e uma pessoa designada pelo recebimento dos mesmos.
16.13. Os produtos intermediários e os insumos farmacêuticos ativos devolvidos pelo mercado somente podem ser considerados para revenda, após terem sido analisados e liberados pela Unidade da Qualidade, de acordo com procedimentos escritos.
16.14. Quando houver qualquer suspeita quanto à qualidade do produto devolvido, este não deve ser considerado adequado para ser incorporado ou reutilizado.
16.15. Os registros dos produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos devolvidos devem ser mantidos.
16.16. Todas as decisões e medidas tomadas resultantes de um de desvio de qualidade originado de uma devolução, devem ser registradas, assinadas, datadas e anexadas aos correspondentes registros do lote.
16.17. Para cada devolução, a documentação deve incluir:
a) nome e endereço do consignatário;
b) produto intermediário ou insumo farmacêutico, número de lote e quantidade devolvida;
c) razão para a devolução;
d) novo laudo de análise datado e assinado e
e) destino do produto intermediário ou do insumo farmacêutico devolvido.

17. CONTRATO DE FABRICAÇÃO E/OU CONTROLE DE QUALIDADE

17.1. 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. Deve ser firmado um contrato escrito entre o contratante e o contratado, que defina em detalhes as responsabilidades de BPF/BPL 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.
17.2. Todos os envolvidos no contrato, devem cumprir com as BPF/BPL. Consideração especial deve ser dada à prevenção da contaminação cruzada e a rastreabilidade.
17.3. 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.
17.4. O contrato escrito firmado deve estabelecer os procedimentos de fabricação e/ou de análise do produto intermediário ou insumo farmacêutico com todas as atividades técnicas a ambos relacionadas.
17.5. O contrato deve estabelecer que o contratante pode fazer auditoria nas instalações do contratado, para verificar a conformidade com as BPF\BPL.
17.6. Em caso de contratação de análise, prevista na legislação vigente, a aprovação final para a liberação do produto intermediário e insumo farmacêutico para comercialização, deve ser realizada pela pessoa autorizada do contratante.
17.7. O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para que o mesmo realize as operações contratadas de acordo com as especificações do produto intermediário ou do insumo farmacêutico bem como, quaisquer outras exigências legais. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto intermediário ou insumo farmacêutico, serviço ou ensaios, que coloquem em risco suas instalações, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais ou outros produtos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.
17.8. O contratante deve garantir que todos os produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos entregues pelo contratado, cumpram com suas especificações e que o produto tenha sido liberado pela pessoa autorizada.
17.9. O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante. 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 ativos e/ou produtos intermediários.
17.10. O contratado não pode repassar para terceiros os serviços previstos no contrato, sem que o contratante avalie e aprove previamente tal modificação do contrato. Os acordos firmados entre o contratado e terceiros, devem prever a disponibilidade de informações analíticas e de informações sobre a fabricação, da mesma maneira que os acordos firmados entre o contratante e o contratado.
17.11. O contratado deve abster-se de realizar qualquer atividade que possa afetar adversamente a qualidade do produto fabricado e/ou analisado para o contratante.
17.12. O contrato firmado entre o contratante e o contratado deve especificar as responsabilidades das respectivas partes quanto à fabricação e ao controle do produto. Aspectos técnicos do contrato devem ser redigidos por pessoas qualificadas, que detenham conhecimentos necessários em tecnologia de produção, análise de controle de qualidade e BPF e devem ser acordadas por ambas as partes.
17.13. O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, ensaio de controle e liberação dos materiais, pela produção e pela realização dos controles de qualidade, incluindo os controles em processo, assim como, a responsabilidade pela amostragem e realização das análises.
17.14. O contrato deve estabelecer que os registros de fabricação, os registros analíticos e as amostras de referência devem ser mantidos pelo contratante ou estar a sua disposição. Os registros de fabricação e analíticos sejam originais ou cópias, devem estar a disposição no local onde a atividade ocorra.
17.15. O contrato deve estabelecer que a expedição do produto intermediário e/ou insumo farmacêutico seja realizada pelo contratante, e os registros mantidos.
17.16. O contrato deve prever as ações a serem adotadas quando houver reprovação de matérias-primas, produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos.