



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 34, DE 7 DE AGOSTO DE 2015

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos.

A Diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso V, e os §§ 1º e 3º do art. 58 Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada-RDC n.º 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, tendo em vista o disposto nos incisos III do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria n.º 422, de 16 de abril de 2008, em Reunião Ordinária Pública 13/2015, realizada em 16 de julho de 2015, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor - Presidente determino a sua publicação:

TÍTULO I

DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

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

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

I - água-mãe - líquido residual que permanece após a cristalização ou processo de separação, podendo conter materiais não reativos, intermediários, excipientes farmacêuticos e/ou impurezas;

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

III - área - espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sob condições ambientais específicas, quando aplicável;

IV - 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;

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

VI - contaminação-cruzada - contaminação de determinada matéria-prima, intermediário ou excipiente farmacêutico por outra matéria-prima, intermediário ou excipiente farmacêutico, durante o processo de fabricação;

VII - 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 do ambiente e dos equipamentos pode também ser considerado como parte integrante do controle em processo;

VIII - 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 excipiente farmacêutico cumpra com sua especificação;

IX - data de reteste - data estabelecida pelo fabricante do excipiente farmacêutico, após a qual o material deve ser retestado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas;

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

XI - devolução - retorno de um excipiente farmacêutico ao fabricante ou ao distribuidor, por estar em desacordo com as especificações dos compêndios oficiais ou por outros motivos;

XII - especificação - descrição detalhada dos requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação, que serve como base para a avaliação da qualidade;

XIII - excipiente farmacêutico - qualquer componente, que não seja substância ativa, adicionado intencionalmente à formulação de uma forma farmacêutica;

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

XV - impureza - qualquer componente não desejável, presente no intermediário ou no excipiente farmacêutico;

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

XVII - intermediário - substância que sofre mudança molecular ou purificação, obtida durante as etapas de processamento antes de transformar-se em um excipiente farmacêutico;

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

XIX - material - matéria-prima (matérias-primas, reagentes, solventes), materiais auxiliares, intermediários, excipientes farmacêuticos e materiais de embalagem e rotulagem;

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

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

XXII - padrão de referência secundário - substância de qualidade e pureza estabelecidas, comparada a um padrão de referência primário;

XXIII - procedimento operacional padrão (POP) - procedimento escrito e aprovado que estabelece instruções detalhadas para a realização de operações específicas na fabricação do excipiente farmacêutico e outras atividades de natureza geral;

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

XXV - produção - todas as operações envolvidas no preparo do excipiente farmacêutico, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado;

XXVI - produto terminado - produto que tenha passado por todas as etapas de produção, embalagem e rotulagem;

XXVII - quarentena - retenção temporária de matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários e excipientes farmacêuticos, isolados fisicamente ou por outros meios que impeçam a sua utilização, enquanto aguardam decisão de disposição;

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

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

XXX - retrabalho - ato de submeter um intermediário ou um excipiente farmacêutico, que não está conforme os padrões ou as especificações, a uma ou mais etapas de processamento, que são diferentes do processo de produção estabelecido, para atingir a qualidade aceitável;

XXXI - 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.

TÍTULO II

REGULAMENTO TÉCNICO

CAPÍTULO I

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 3º Os procedimentos e as práticas delineados nesta Resolução devem ser aplicados pelo fabricante para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados sejam adequados para garantir a qualidade do excipiente farmacêutico.

Parágrafo único. Devido à diversidade dos excipientes, algumas diretrizes desta norma podem não ser aplicáveis, o que deve ser justificado tecnicamente com base em avaliação de risco para a qualidade do excipiente.

Art. 4º O fabricante deve definir a partir de qual etapa do processo serão implementadas as boas práticas de fabricação, ou seja, a partir de qual etapa a matéria-prima ou o intermediário utilizado possui influência crítica na qualidade do excipiente.

§1º A definição deve ser documentada e fundamentada em justificativa técnico-científica.

§2º Não é excluída a necessidade de controles específicos para as etapas anteriores àquela definida no caput.

CAPÍTULO II

GERENCIAMENTO DA QUALIDADE

Seção I

Considerações Gerais

Art. 5º Cada fabricante deve estabelecer, documentar, implementar e manter um sistema eficaz para o gerenciamento da qualidade, que envolva a participação ativa da alta direção e de todo o pessoal envolvido na fabricação.

Art. 6º O fabricante responde pela qualidade do excipiente farmacêutico, e a ele compete definir medidas de controle, ainda que as operações de produção, controle de qualidade ou outras que possam afetar a qualidade do excipiente farmacêutico sejam terceirizadas.

Art. 7º O fabricante de excipientes farmacêuticos deve ser capaz de identificar os pontos críticos onde a amostragem e o controle são necessários para monitorar o desempenho do processo.

Art. 8º Todas as atividades realizadas pela empresa, que tenham impacto na qualidade do excipiente farmacêutico fabricado, devem ser descritas em procedimentos operacionais padrão.

Art. 9º Deve existir uma unidade de qualidade, independente da produção, que seja responsável por assegurar que excipientes farmacêuticos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

§1º A unidade de qualidade pode delegar algumas de suas funções, mas não suas responsabilidades.

§2º A unidade de qualidade deve estar envolvida em todas as atividades relacionadas à qualidade.

Art. 10. As responsabilidades da unidade de qualidade devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as seguintes atividades:

- I - aprovar fornecedores de materiais críticos;
- II - aprovar ou reprovar matérias-primas, excipientes farmacêuticos e materiais de embalagem;
- III - garantir que as atividades críticas de qualidade sejam executadas conforme estabelecido;
- IV - assegurar que os desvios críticos sejam investigados e as ações corretivas e preventivas implementadas;
- V - aprovar os procedimentos, especificações e instruções que impactam na qualidade do excipiente farmacêutico;
- VI - aprovar um programa de autoinspeção e certificar-se de sua execução;
- VII - aprovar as especificações técnicas para contratação de serviços de terceirização relacionados à fabricação e controle da qualidade do excipiente farmacêutico;
- VIII - aprovar mudanças que afetam a qualidade dos excipientes farmacêuticos;
- IX - certificar-se de que as reclamações, devoluções e recolhimentos sejam documentados e executados conforme estabelecido e, quando necessário, as ações corretivas e preventivas implementadas;
- X - certificar-se de que os estudos de estabilidade sejam conduzidos adequadamente conforme previsto;
- XI - aprovar o programa de treinamento e assegurar que esteja sendo executado como o previsto; e
- XII - aprovar o programa de calibração e manutenção preventiva e garantir que estejam sendo executados como o previsto.

Seção II

Autoinspeção

Art. 11. Devem ser realizadas autoinspeções que abranjam todo o sistema da qualidade, no mínimo anualmente.

Art. 12. A equipe de autoinspeção deve ser formada por profissionais qualificados e familiarizados com as boas práticas de fabricação.

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

Art. 13. A autoinspeção deve ser documentada, devendo o relatório gerado conter, no mínimo:

- I - resultado da autoinspeção;
- II - avaliações e conclusões;
- III - não conformidades detectadas; e
- IV - ações corretivas recomendadas, responsáveis e prazos estabelecidos para o atendimento.

Art. 14. As ações corretivas para as não conformidades observadas no relatório de autoinspeção devem ser implementadas e concluídas no prazo estabelecido.

CAPÍTULO III

PESSOAL

Art. 15. Deve haver um número adequado de pessoal qualificado com instrução, treinamento e experiência para executar, supervisionar e gerenciar as atividades de fabricação e controle de qualidade dos excipientes farmacêuticos pelas quais o fabricante é responsável.

Art. 16. O fabricante deve, mediante um programa escrito e definido, promover treinamento de todo o pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do excipiente farmacêutico.

§1º Todo o pessoal mencionado no caput, deve conhecer os princípios das boas práticas e receber treinamento inicial e contínuo.

§2º O treinamento deve ser registrado, conduzido por profissionais qualificados e deve contemplar, no mínimo, as operações que o funcionário executa e as boas práticas relacionadas às funções.

§3º A eficácia do treinamento deve ser avaliada periodicamente.

§4º Todos os funcionários devem ser treinados nas práticas de higiene pessoal e segurança, inclusive sobre condutas adequadas em caso de doenças contagiosas ou lesões expostas.

Art. 17. Todos os funcionários devem ser submetidos a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, necessários às atividades desempenhadas.

Parágrafo único. Os funcionários com suspeita ou confirmação de doença infecciosa ou com lesão exposta não podem executar atividades que comprometam a qualidade do excipiente farmacêutico, e devem ser afastados dessas atividades até que a condição de saúde não represente risco à qualidade do excipiente.

Art. 18. 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 excipientes farmacêuticos.

Art. 19. Os funcionários devem evitar o contato direto com matérias-primas, intermediários e excipientes farmacêuticos.

Art. 20. Para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação, os funcionários devem vestir uniformes limpos e apropriados a cada área de produção.

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

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

Art. 21. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários e do produto, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.

Parágrafo único. A utilização dos equipamentos deve estar prevista em procedimentos operacionais padrão.

Art. 22. Fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos e demais objetos pessoais não pode ser permitido nas áreas de produção e controle de qualidade.

Art. 23. Não deve ser permitido uso de joias, relógios, acessórios, bem como maquiagem em áreas onde há exposição do produto.

CAPÍTULO IV EDIFÍCIOS E INSTALAÇÕES

Seção I

Considerações Gerais

Art. 24. Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas.

Parágrafo único. O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza adequada e manutenção, de modo a evitar a contaminação, a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos excipientes farmacêuticos, a preservação do meio ambiente e segurança dos funcionários.

Art. 25. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos excipientes farmacêuticos.

Art. 26. O fornecimento de energia elétrica e as condições de iluminação, temperatura, umidade e ventilação devem ser apropriadas, de modo a não afetar direta ou indiretamente a fabricação dos excipientes farmacêuticos e o funcionamento adequado dos equipamentos.

Art. 27. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a permitir a máxima proteção contra a entrada de insetos e outros animais.

§1º A empresa deve estabelecer um programa para controle de pragas.

§2º Equipamentos alocados em locais abertos devem ser devidamente fechados para fornecer proteção adequada ao produto.

Art. 28. As áreas de armazenagem devem ser projetadas de forma que assegurem condições ideais de estocagem, não permitindo a contaminação, a contaminação cruzada e a contaminação ambiental.

Parágrafo único. As áreas de armazenamento devem ser limpas e mantidas em temperatura e umidade compatíveis com os materiais armazenados.

Art. 29. Quaisquer materiais que não estejam dentro das especificações devem estar claramente identificados e segregados para prevenir o uso inadvertido ou a sua liberação para a venda.

Art. 30. As atividades de 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 excipientes farmacêuticos.

Art. 31. As salas de descanso e refeitório devem ser separadas das demais áreas.

Art. 32. Os vestiários, lavatórios e sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados para o número de usuários.

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

Art. 33. Devem existir sistemas e equipamentos de ventilação, filtração de ar e de exaustão, quando apropriado, projetados e construídos para minimizar riscos de contaminação e de contaminação cruzada, particularmente nas áreas onde os excipientes farmacêuticos são expostos ao ambiente.

Art. 34. As tubulações instaladas permanentemente devem ser corretamente identificadas por identificação de linhas individuais, documentação, sistemas de controle computadorizados ou por meios alternativos.

Parágrafo único. As tubulações devem estar localizadas de maneira a evitar riscos de contaminação dos excipientes farmacêuticos.

Seção II Sanitização

Art. 35. Devem ser estabelecidos procedimentos escritos contendo as responsabilidades, as programações de limpeza e sanitização, os métodos, os equipamentos e os materiais a serem usados na limpeza dos edifícios e instalações.

Art. 36. Devem ser estabelecidos procedimentos para o uso de raticidas, inseticidas, fungicidas, fumegantes, sanitizantes e agentes de limpeza utilizados.

Parágrafo único. Estes procedimentos devem levar em conta os cuidados necessários para evitar a contaminação dos próprios equipamentos, dos operadores envolvidos, matérias-primas, material de embalagem e rotulagem e excipientes farmacêuticos.

Seção III

Gerenciamento de efluentes e resíduos

Art. 37. Deve existir procedimento operacional padrão para o tratamento de efluentes sólidos, líquidos ou gasosos.

Art. 38. Os resíduos e efluentes sólidos, líquidos ou gasosos devem estar dispostos de maneira a atender as normas sanitárias e de segurança até a sua destinação.

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

Art. 39. Os efluentes e resíduos devem ser identificados e classificados segundo a sua natureza.

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

§2º A frequência de lançamento e os controles tratados no § 1º devem ser registrados.

CAPÍTULO V EQUIPAMENTOS

Art. 40. Os equipamentos utilizados na produção dos excipientes farmacêuticos devem ser projetados, ter dimensões adequadas e localização que facilite o uso, limpeza, sanitização e manutenção.

Art. 41. Na produção de excipientes, os equipamentos e recipientes devem ser utilizados fechados.

Parágrafo único. Quando forem abertos, devem ser adotados procedimentos para evitar o risco de contaminação.

Art. 42. O fabricante deve fornecer provas da eficácia dos procedimentos de limpeza e sanitização considerando, quando aplicável, resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica e produtos de degradação.

Art. 43. Os procedimentos de limpeza e sanitização dos equipamentos devem ser documentados e conter detalhes suficientes para permitir que os operadores limpem cada tipo de equipamento de forma reproduzível e efetiva.

Parágrafo único. Deve haver um registro confirmando que os procedimentos de que trata este artigo foram seguidos.

Art. 44. Os utensílios devem ser limpos, armazenados e, quando apropriado, sanitizados ou esterilizados para prevenir a contaminação.

Art. 45. O equipamento deve ser identificado de acordo com a sua condição de limpeza.

Art. 46. Quando o processo for contínuo, a frequência de limpeza dos equipamentos deverá ser determinada e justificada pelo fabricante.

Art. 47. Devem ser retidos os registros de utilização de equipamentos que impactam na qualidade do excipiente.

Parágrafo único. Os registros devem permitir a rastreabilidade da sequência de atividades de limpeza, manutenção e produção.

Art. 48. Os equipamentos e instrumentos críticos devem sofrer manutenção periódica e ser calibrados de acordo com procedimentos operacionais padrão e as programações estabelecidas.

CAPÍTULO VI DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS

Art. 49. Toda a documentação relacionada à fabricação de excipientes farmacêuticos deve ser preparada, revisada, aprovada, atualizada, controlada e distribuída de acordo com procedimentos operacionais padrão.

Parágrafo único. Deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido de versões anteriores.

Art. 50. Os dados devem ser registrados de modo confiável, por meio manual, sistema de processamento eletrônico ou outros meios.

Parágrafo único. Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, deve ser assegurado que:

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

II - haja registro das alterações realizadas;

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

IV - os registros eletrônicos dos dados dos lotes sejam protegidos por meio de transferência destes registros para outros meios seguros e permanentes; e

V - haja alternativas adequadas para os sistemas que necessitem estar operando em casos de falha (contingência).

Art. 51. Quando as assinaturas eletrônicas forem utilizadas em documentos, estas devem ser autenticadas e seguras.

Art. 52. Os registros de fabricação devem ser preenchidos nos espaços respectivos imediatamente após executadas as atividades e devem identificar a pessoa responsável pela execução e a responsável pela revisão, quando aplicável.

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

Art. 53. Os documentos críticos e seus registros devem ser retidos e o período de retenção deve ser estabelecido em procedimento.

Art. 54. Os registros de uso, limpeza, sanitização e/ou esterilização e manutenção dos equipamentos devem conter:

I - a data, a hora;

II - o produto anterior;

III - o produto atual, quando aplicável;

IV - o número do lote de cada excipiente farmacêutico processado, quando aplicável; e

V - a identificação da pessoa que executou cada operação.

§1º Os registros devem ser rastreáveis e estar prontamente disponíveis.

§2º Se o equipamento é utilizado na produção contínua de um intermediário ou excipiente farmacêutico e os lotes seguem uma sequência rastreável, não são necessários registros individuais.

Art. 55. As especificações, metodologias analíticas e critérios de aceitação devem ser estabelecidos e documentados para matérias-primas, excipientes farmacêuticos, materiais de embalagem, rotulagem e outros materiais críticos utilizados durante a produção.

Art. 56. Devem estar documentadas as seguintes informações técnicas referentes aos excipientes farmacêuticos:

I - descrição do processo produtivo com indicação das etapas críticas;

II - rendimento, quando aplicável;

III - quantificação e limite dos principais contaminantes;

IV - relação dos solventes orgânicos e inorgânicos utilizados;

V - limite de resíduo de solventes no excipiente farmacêutico;

VI - métodos analíticos utilizados;

VII - parâmetros de controle da matéria-prima;

VIII - tipo de água utilizada;

IX - dados sobre segurança e manuseio do excipiente farmacêutico;

X - atendimento à legislação sanitária vigente quanto à encefalopatia espongiforme bovina, quando aplicável; e

XI - atendimento à legislação sanitária vigente quanto a outros contaminantes cujos riscos ou efeitos maléficos sejam comprovados, quando aplicável.

Art. 57. Cada lote de excipiente farmacêutico deve ter o seu registro de produção.

§1º O registro de lote de excipiente farmacêutico deve ser único e possibilitar a sua rastreabilidade.

§2º Para processos contínuos, os lotes devem ser definidos, como por exemplo, com base no tempo ou quantidade.

Art. 58. Os registros de cada lote de produção devem incluir:

I - as datas e os horários de início e término de cada uma das etapas, quando aplicáveis;

II - a identificação dos equipamentos utilizados;

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

IV - qualquer amostragem executada;

V - qualquer material recuperado e os procedimentos aplicados;

VI - as assinaturas das pessoas que executam cada etapa e no caso das etapas críticas também das que supervisionam ou verificam;

VII - os resultados do controle em processo e dos testes de liberação;

VIII - o rendimento esperado e real, quando aplicável;

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

X - qualquer ocorrência relevante observada na produção.

Art. 59. Deve ser estabelecido procedimento para investigar quaisquer desvios críticos.

Art. 60. Os registros do controle da qualidade devem incluir os dados completos obtidos de todos os testes, contendo:

I - descrição das amostras recebidas para teste;

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

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

IV - os resultados dos testes e os limites de aceitação estabelecidos; e

V - identificação da pessoa que executou e da que supervisionou cada análise e as datas de execução e revisão.

CAPÍTULO VII

CONTROLE DE MATERIAIS

Seção I

Considerações Gerais

Art. 61. Os materiais devem ser recebidos, identificados, armazenados, colocados em quarentena, amostrados, analisados conforme especificações estabelecidas e identificados quanto a sua situação, de acordo com procedimentos operacionais padrão.

§1º No caso de materiais fornecidos via tubulação, onde a quarentena pode não ser adequada, deve ser estabelecido procedimento que previna o uso de materiais fora de especificação.

§2º Quando uma entrega de material é composta de diferentes lotes, cada lote deve ser considerado separadamente para recebimento.

§3º Matérias-primas a serem misturadas a estoques pré-existentes devem ser identificadas, amostradas, analisadas e aprovadas antes de incorporadas ao estoque.



Art. 62. Os materiais críticos somente devem ser adquiridos de acordo com o procedimento de qualificação de fornecedores.

Art. 63. Todos os materiais recebidos devem ser verificados, de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.

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

Art. 64. Grandes recipientes de armazenamento e os locais de descarga de materiais nestes recipientes devem ser apropriadamente identificados.

Art. 65. Quando os materiais forem recebidos em recipientes não dedicados, deve haver uma garantia de que não haja contaminação.

Art. 66. Deve ser realizado teste para verificar a identidade de cada lote do material recebido.

Parágrafo único. As matérias-primas que não podem ser analisadas devido à sua periculosidade devem estar acompanhadas pelo certificado de análise do fabricante e este deve ser arquivado.

Art. 67. O número de recipientes amostrados e o tamanho da amostra devem ser baseados em um plano de amostragem.

Art. 68. A amostragem deve ser conduzida em locais definidos, sob condições ambientais adequadas, de forma a impedir a contaminação, e obedecendo a procedimentos operacionais padrão.

Art. 69. Somente os materiais aprovados pela unidade da qualidade podem ser usados para a produção de um excipiente farmacêutico.

Art. 70. Todos os utensílios utilizados no processo de amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos, e, quando aplicável, sanitizados e/ou esterilizados e guardados em locais apropriados.

Art. 71. Os materiais devem ser armazenados e manuseados em condições estabelecidas pelo fabricante e/ou fornecedor, de forma a prevenir a degradação e a contaminação.

Art. 72. Recipientes localizados em áreas externas devem ser devidamente identificados e adequadamente limpos antes de serem abertos.

Seção II

Reprovação e reutilização dos materiais

Art. 73. Matérias-primas, intermediários e excipientes farmacêuticos que não atendam às especificações devem ser identificados e controlados de forma que não haja o uso ou liberação para venda.

Art. 74. O reprocesso de intermediário ou excipiente farmacêutico deve ser executado conforme procedimentos pré-estabelecidos.

Art. 75. O retrabalho de intermediário ou excipiente farmacêutico deve ser precedido de investigação para identificar a razão da não conformidade às especificações estabelecidas.

Art. 76. O retrabalho somente pode ser conduzido após uma avaliação dos riscos para a qualidade do excipiente farmacêutico.

Parágrafo único. A avaliação deve considerar, no mínimo:

- I - novas impurezas que possam ser introduzidas;
- II - métodos analíticos adicionais;
- III - critérios de aceitação adequados para o excipiente retrabalhado; e
- IV - impacto sobre a estabilidade e data de reteste/validade.

Art. 77. O lote retrabalhado deve ser avaliado para assegurar que este tenha atendido às especificações estabelecidas.

Art. 78. Não deve haver mistura de lotes de excipientes farmacêuticos com finalidade de adequar um produto não conforme.

Art. 79. Devem existir procedimentos para a recuperação de matérias-primas, intermediários e excipientes farmacêuticos a partir de águas-mães e outros.

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

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

Art. 80. Os solventes ou matérias-primas novos e recuperados podem ser misturados se estiverem dentro das especificações definidas.

CAPÍTULO VIII

PRODUÇÃO

Seção I

Considerações gerais

Art. 81. As operações de produção devem seguir procedimentos claramente definidos.

Parágrafo único. Antes de se iniciar a produção, devem ser verificadas e registradas as seguintes condições:

- I - se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos;
- II - se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis; e
- III - se os equipamentos estão limpos e adequados para uso.

Art. 82. A produção deve ser conduzida por pessoal qualificado e treinado.

Art. 83. As matérias-primas devem ser pesadas ou medidas sob condições definidas em procedimentos operacionais padrão.

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

Art. 84. Cada etapa do processo de fabricação deve ser controlada de forma que o excipiente farmacêutico seja produzido de acordo com as especificações estabelecidas.

Parágrafo único. Deve haver documentação que demonstre que o processo é consistente.

Art. 85. Quando forem fabricados lotes de um mesmo produto em sistema contínuo ou campanha, deve ser estabelecida 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.

Art. 86. As operações da produção devem ser conduzidas de forma que previnam a contaminação e a contaminação cruzada dos intermediários ou do excipiente farmacêutico.

Art. 87. A utilização de métodos como calor, radiação gama e outros métodos para reduzir a carga microbiana de excipientes é aceitável, desde que o fabricante demonstre que o produto atende às especificações microbianas e que o processo de fabricação está sob controle.

Parágrafo único. Tratamentos de redução da carga microbiana ao final da produção do excipiente não devem ser usados em substituição ao controle microbiológico durante toda a produção.

Seção II

Água

Art. 88. A qualidade mínima aceitável da água utilizada na produção de excipientes farmacêuticos é a potável.

Parágrafo único. Qualquer parâmetro de qualidade que não esteja de acordo com a condição estabelecida no caput deve ser justificado.

Art. 89. A água utilizada na produção dos excipientes farmacêuticos deve ser monitorada e adequada para seu uso pretendido.

Art. 90. Quando a água usada no processo for tratada pelo fabricante, o sistema de tratamento deve ser monitorado e ter a capacidade de fornecer água com a qualidade pretendida.

§1º Deve haver registros dos resultados analíticos e de todas as operações envolvendo o tratamento de água.

§2º Deve haver documentação que demonstre que o processo é consistente.

Art. 91. Quando o fabricante de um excipiente farmacêutico não estéril pretende comercializá-lo para a fabricação de medicamentos estéreis, a água utilizada nas etapas finais de isolamento e purificação deve ser monitorada e controlada quanto à contagem microbiana total e endotoxinas.

Art. 92. Quando os resultados dos testes analíticos da água estiverem fora dos limites estabelecidos, as causas devem ser apuradas e ações preventivas e corretivas determinadas e implementadas.

CAPÍTULO IX

EMBALAGEM, ROTULAGEM e EXPEDIÇÃO

Art. 93. Os materiais de embalagem não devem interferir na qualidade do excipiente, e devem assegurar proteção adequada contra influências externas, deterioração e eventuais contaminações.

Art. 94. Deve haver procedimento operacional padrão que previna trocas, contaminação cruzada e substituições durante as operações de embalagem e rotulagem.

Parágrafo único. As embalagens de um mesmo excipiente, que possuam especificações diferentes, não devem oferecer risco de troca accidental.

Art. 95. Diferentes excipientes farmacêuticos não devem ser embalados na mesma área, simultaneamente, a menos que haja segregação física ou outra forma que garanta a segurança contra mistura.

Art. 96. Deve existir um sistema de controle e conferência de rótulos que evite mistura/troca.

Art. 97. Quando os recipientes forem passíveis de reutilização, devem ser limpos de acordo com procedimentos operacionais padrão e os rótulos anteriores devem ser removidos e destruídos.

Art. 98. O local de embalagem e de rotulagem deve ser inspecionado imediatamente antes do uso para assegurar que materiais que possam interferir na operação foram removidos.

Art. 99. O rótulo deve conter, no mínimo:

- I - nome do excipiente;
- II - nome e endereço do fabricante;
- III - número de lote;
- IV - quantidade do excipiente e sua respectiva unidade de medida;
- V - condições especiais de armazenamento, quando aplicável;

VI - advertências, se necessárias;

VII - data de fabricação; e

VIII - data de validade/reteste.

Art. 100. Devem ser mantidos registros das expedições dos excipientes farmacêuticos.

Parágrafo único. Os registros devem identificar o cliente, a quantidade do excipiente e a data de expedição, de forma a assegurar a sua rastreabilidade e o seu pronto recolhimento.

Art. 101. Nas áreas de armazenagem e expedição, os excipientes farmacêuticos devem ser mantidos sob as mesmas condições de armazenagem especificadas no rótulo.

Art. 102. A unidade da qualidade deve ser responsável pela liberação do excipiente farmacêutico para a venda.

Art. 103. As empresas fabricantes dos excipientes farmacêuticos devem utilizar transportadoras que possuam autorização e licença previstas na legislação vigente.

CAPÍTULO X

CONTROLE DA QUALIDADE

Seção I

Considerações gerais

Art. 104. São requisitos mínimos para o controle da qualidade:

I - que sejam executados testes de acordo com procedimentos e metodologias analíticas;

II - que os instrumentos e equipamentos sejam calibrados em intervalos definidos;

III - que haja instrumentos e equipamentos necessários para a realização dos ensaios; e

IV - que haja pessoal qualificado e treinado.

Art. 105. Os reagentes e as soluções devem ser preparados e identificados de acordo com procedimentos operacionais padrão e a validade de uso determinada.

Art. 106. Os padrões de referência devem ser apropriados para a realização das análises dos intermediários e dos excipientes farmacêuticos, com origem documentada e mantidos nas condições de armazenagem recomendadas pelo fabricante.

Art. 107. Os padrões de referência secundários devem ser corretamente preparados, identificados, analisados, aprovados e armazenados, conforme procedimentos operacionais padrão.

Parágrafo único. Cada lote do padrão de referência secundário deve ser periodicamente reanalisado contra o padrão de referência primário, de acordo com procedimentos operacionais padrão.

Art. 108. Qualquer resultado fora de especificação deve ser investigado e documentado de acordo com procedimento escrito.

Seção II

Controle de matérias-primas

Art. 109. Todas as matérias-primas devem ser verificadas antes do uso.

§1º A verificação de que trata o caput inclui teste de identificação e testes adicionais para confirmar as especificações.

§2º Quando as matérias-primas não forem passíveis de serem testadas, a verificação deve envolver o certificado de análise do fornecedor e dos rótulos, o exame visual dos recipientes e outros itens que possam garantir a identidade.

§3º Deve haver procedimentos estabelecendo a aprovação de cada matéria-prima.

Seção III

Controle em processo

Art. 110. As etapas do processo que causam variabilidade na qualidade do excipiente farmacêutico devem ser monitoradas.

§1º Os métodos de amostragem devem ser documentados a fim de garantir que a amostra seja representativa do lote.

§2º Deve haver procedimentos que definam as ações a serem tomadas quando os resultados estiverem fora dos limites especificados.

Art. 111. Os controles em processo devem ser executados por pessoal qualificado.

Art. 112. A amostragem em processo deve ser realizada de forma a evitar a contaminação do material amostrado e assegurar a integridade das amostras após a coleta.

Seção IV

Controle do excipiente farmacêutico

Art. 113. Devem ser executados testes em cada lote para garantir que o excipiente farmacêutico esteja em conformidade com as suas especificações.

Art. 114. Deve haver certificado de análise para cada lote de excipiente.

Art. 115. No certificado de análise devem constar, no mínimo:

- I - nome do excipiente farmacêutico;
- II - número de lote;
- III - data de fabricação;
- IV - data de validade ou de reteste;
- V - cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;
- VI - data da emissão do certificado, identificação e assinatura por pessoa autorizada da unidade da qualidade; e
- VII - nome e endereço do fabricante.

Seção V

Amostra de retenção

Art. 116. Deve haver procedimento escrito que defina todas as atividades relacionadas às amostras de retenção.

Art. 117. A amostra de retenção deve, no mínimo:

- I - possuir rótulo contendo identificação do seu conteúdo, de lote e data da amostragem;
- II - ter quantidade suficiente para permitir, no mínimo, duas análises completas; e
- III - ser retida por 1 (um) ano após a data de validade estabelecida pelo fabricante ou por, no mínimo, 1 (um) ano após o lote ter sido completamente distribuído pelo fabricante, no caso de ser utilizada data de reteste.

Seção VI

Impurezas

Art. 118. Quando possível, o fabricante deve identificar e definir limites adequados para as impurezas.

§1º Os limites devem ser justificados tecnicamente.

§2º Deve haver testes e limites para resíduos de solventes, quando aplicável.

Seção VII

Estudos de estabilidade e data de reteste/validade

Art. 119. Deve ser executado um programa documentado de teste ou uma avaliação para determinar as características de estabilidade do excipiente.

Parágrafo único. A avaliação mencionada no caput pode utilizar dados históricos e/ou literatura técnica.

Art. 120.O programa de estabilidade deve incluir:

I - número de lote, tamanho de amostra e intervalos de teste;

II - condições de armazenamento para as amostras retidas;

III - métodos de teste adequados que possam detectar as mudanças das propriedades químicas, físicas ou microbiológicas de um excipiente farmacêutico, de seus produtos de degradação, quando aplicável, e de outros componentes de interesse, num determinado espaço de tempo, com finalidade de indicar a estabilidade; e

IV - armazenagem em condições recomendadas e em recipientes que simulem o utilizado no mercado.

Art. 121.Amostras adicionais podem ser armazenadas em condições de degradação forçada (ex.: temperatura elevada, luz, umidade etc.) para simular condições encontradas durante a distribuição e armazenagem.

Art. 122.Os resultados dos testes/avaliações da estabilidade do excipiente devem ser usados para determinar as condições de armazenagem adequadas e datas de reteste/validade.

Parágrafo único. As informações referentes às condições de armazenagem e data de reteste/validade devem constar no rótulo.

CAPÍTULO XI

CONTROLE DE MUDANÇAS

Art. 123.O fabricante deve estabelecer um sistema de controle de mudanças envolvendo procedimento operacional padrão que contemple a avaliação e a aprovação de alterações que possam ter impacto sobre a qualidade do excipiente.

§1º Qualquer proposta de mudança deve ser avaliada e aprovada pela unidade da qualidade.

§2º A unidade da qualidade é responsável pelo monitoramento da execução e conclusão das atividades relacionadas à mudança aprovada.

Art. 124.Ao executar mudanças aprovadas, deve-se assegurar que todos os procedimentos afetados pela mudança sejam revisados.

Art. 125.Mudanças significativas que possam impactar na qualidade do produto devem ser notificadas aos clientes, principalmente aquelas que causem modificações na especificação do produto.

CAPÍTULO XII

RECLAMAÇÃO, RECOLHIMENTO E DEVOLUÇÕES

Art. 126.Todas as reclamações relacionadas à qualidade de excipientes farmacêuticos devem ser registradas e investigadas, de acordo com procedimentos operacionais padrão.

Art. 127.As autoridades sanitárias competentes devem ser imediatamente informadas quando houver algum evento ou situação de potencial ameaça à saúde ou sobre qualquer intenção de recolhimento do excipiente farmacêutico do mercado.

Art. 128.Deve haver procedimento que defina as situações em que o excipiente farmacêutico deva ser recolhido, bem como um sistema capaz de recolher o produto do mercado, pronta e eficientemente.

Art. 129.O procedimento deve estabelecer a pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento no mercado.

Art. 130.Os excipientes farmacêuticos devolvidos pelo mercado somente podem ser comercializados ou reutilizados após terem sido avaliados e liberados pela unidade da qualidade, de acordo com procedimentos.

CAPÍTULO XIII

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 131.A inobservância ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades nela previstas, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 132.Fica concedido o prazo de 12 (doze) meses para promover as adequações necessárias ao efetivo cumprimento desta Resolução, a partir da data de sua publicação.

Parágrafo único. Para o cumprimento dos artigos 42, 120, 121 e 122, fica concedido o prazo máximo de 36 (trinta e seis) meses a partir da data de publicação desta Resolução.

Art. 133.A partir da publicação desta Resolução, os novos estabelecimentos e aqueles que pretendem iniciar as suas atividades, devem atender na íntegra às exigências nela contidas, previamente ao seu funcionamento.

Art. 134.Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.