

Art. 106. Devem ser estabelecidos limites para a remoção de quaisquer agentes de limpeza utilizados.

Art. 107. Os critérios de aceitação estabelecidos devem considerar o potencial efeito cumulativo dos vários equipamentos presentes na rota de fabricação.

Art. 108. Quando não for possível a execução de testes para os resíduos específicos do produto, outros parâmetros representativos podem ser selecionados como, por exemplo, o índice carbono orgânico total (TOC) e a condutividade.

Art. 109. O risco representado por contaminação microbiana e endotoxina, quando aplicável em ambos os casos, deve ser considerado durante a elaboração dos protocolos de validação de limpeza.

Art. 110. A influência do tempo entre a fabricação e a limpeza e o tempo entre a limpeza e o uso devem ser levados em consideração para definição dos tempos de espera de limpo e de sujo.

Art. 111. Quando a fabricação da campanha é realizada, o impacto na facilidade da limpeza ao final da campanha deve ser considerado e a duração máxima da campanha (em tempo e número de lotes) deve ser a base para os exercícios de validação da limpeza.

Art. 112. Quando uma abordagem de pior caso for utilizada como modelo para a validação de limpeza, é necessário que se disponibilize uma justificativa técnica para a seleção do produto de maior criticidade e o impacto de novos produtos na linha avaliada.

Parágrafo único. Os critérios para a determinação do pior caso podem incluir solubilidade, facilidade de limpeza, toxicidade e concentração.

Art. 113. Os protocolos de validação de limpeza devem especificar ou referenciar os locais a serem amostrados, justificar tecnicamente a seleção destes, além de definir os critérios de aceitação.

Art. 114. A amostragem deve ser realizada por meio de swab e/ou enxágue ou por outros meios, a depender do equipamento de produção.

Art. 115. Os materiais e métodos de amostragem não devem influenciar o resultado da validação de limpeza.

Art. 116. A taxa de recuperação deve ser demonstrada em todos os materiais de contato com o produto amostrados no equipamento com todos os métodos de amostragem utilizados.

Art. 117. O procedimento de limpeza deve ser realizado por um número definido de vezes, com base em uma avaliação de risco, atendendo aos critérios de aceitação para que o método de limpeza seja considerado validado.

Art. 118. Quando um processo de limpeza é ineficaz ou não é apropriado para alguns equipamentos, um equipamento dedicado ou outras medidas apropriadas devem ser usadas para cada produto.

Art. 119. Onde a limpeza manual do equipamento for realizada, é especialmente importante que a eficácia do processo manual seja confirmada em uma frequência justificada.

Seção XI

Do controle de mudanças

Art. 120. O controle de mudanças é uma parte importante da gestão do conhecimento e deve ser tratado dentro do sistema de qualidade.

Art. 121. Devem existir procedimentos escritos para descrever as ações a serem tomadas se uma mudança planejada for proposta para uma matéria-prima, componente do produto, processo, equipamento, instalações, processo de produção ou método analítico, tamanho de lote, espaço de desenho (design space) ou quaisquer outras alterações durante o ciclo de vida que podem afetar a qualidade ou a reprodutibilidade do produto.

Art. 122. Quando for utilizado o espaço de desenho (design space), o impacto das mudanças no espaço de desenho (design space) deve ser considerado contra o espaço de desenho (design space) registrado e avaliada a necessidade de ações regulatórias.

Art. 123. O gerenciamento de riscos à qualidade deve ser usado para avaliar mudanças planejadas para determinação do impacto potencial na qualidade do produto, sistemas de qualidade, documentação, validação, status regulatório, calibração, manutenção ou qualquer outro sistema para evitar consequências não intencionais e planejar todos os esforços de validação, verificação ou requalificação de processos necessários.

Art. 124. As mudanças devem ser autorizadas e aprovadas pelo pessoal responsável conforme definido pelo sistema de qualidade.

Art. 125. Dados de suporte como, por exemplo, cópias de documentos, devem ser revisados para confirmar que o impacto da mudança foi demonstrado antes da aprovação final.

Art. 126. Após a implementação, e quando apropriado, uma avaliação da eficácia da mudança deve ser realizada para confirmar que a mudança foi bem-sucedida.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 127. As diretrizes incrementais em relação à validação de processos dispostas na Subseção I (Das generalidades) da Seção V (Da validação de processos) não se aplicam aos produtos legados mantidos em estado de controle sem mudanças.

Art. 128. As diretrizes incrementais em relação à validação de processos dispostas na Subseção I (Das generalidades) da Seção V (Da validação de processos) se aplicam a todos os novos produtos que entrem em produção comercial 12 (doze) meses após a vigência desta norma.

Art. 129. O art. 57 passa a vigorar para os lotes de validação fabricados após 6 (seis) meses da vigência da norma.

Art. 130. A estratégia de ciclo de vida para validação de processos produtivos se aplica aos medicamentos com início de desenvolvimento a partir de 6 (seis) meses da vigência da norma.

Art. 131. A aplicação da Verificação Continuada de Processos a produtos legados depende das conclusões do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica quanto ao estado de controle destes produtos.

Parágrafo único. Pode vir a ser necessária a verificação continuada dos processos produtivos de produtos legados que não estejam dentro do estado de controle e, por consequência, tiveram o monitoramento continuado de suas fontes de variação determinada, por força de monitoramento extensivo ou redesenho de seus processos.

Art. 132. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 133. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após sua publicação.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 48, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às amostras de referência e de retenção.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, resolve:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação relacionadas às amostras de referência e de retenção do Esquema de Coerência em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, e de requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos, em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Seção II

Da abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos.

Art. 3º Esta Instrução Normativa estabelece os requisitos para a coleta e a guarda de amostras de referência de matérias-primas, materiais de embalagem ou produtos acabados; e de amostras de retenção de produtos acabados.

Seção III

Das definições

Art. 4º Para efeitos desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - amostra de referência: amostras de um lote de matérias-primas, material de embalagem ou medicamento na sua embalagem primária que são armazenadas com o propósito de serem analisadas, se necessário, durante o prazo de validade do produto;

II - amostra de retenção: amostras de um lote totalmente embalado de um medicamento, com todos seus componentes necessários para a venda ao consumidor, tais como embalagem secundária da apresentação, rotulagem, bulas, gravações dos dados variáveis, que são armazenadas para fins de identificação.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Seção I

Da introdução

Art. 5º Nos casos em que a estabilidade permite, amostras de referência devem ser armazenadas para os intermediários críticos que requeiram análise e liberação, ou para os intermediários que sejam transportados para fora do estabelecimento.

Art. 6º No caso de produtos finalizados, em muitas situações, as amostras de referência e de retenção tem a mesma apresentação e podem ser consideradas intercambiáveis.

Art. 7º É obrigação do fabricante, importador ou do local de liberação do lote manter amostras de referência e/ou retenção para cada lote de produto finalizado e, para o fabricante manter amostras de referência dos lotes de matérias-primas e/ ou intermediários.

Art. 8º Cada local de embalagem deve manter amostras de referência de cada lote dos materiais de embalagem primários e impressos.

Parágrafo único. A disponibilização dos materiais de embalagem impressos como parte constituinte das amostras de referência e/ ou retenção do produto finalizado é aceitável.

Art. 9º As amostras de referência e/ou retenção são um registro do lote do produto finalizado ou das matérias-primas e podem ser acessadas em situações, tais como reclamações relacionadas à concentração, questionamentos relacionados à conformidade com o registro sanitário ou relacionados à embalagem/ rotulagem, ou nos relatórios de farmacovigilância.

Art. 10. Os registros referentes à rastreabilidade de uso e estocagem das amostras devem ser mantidos e estar disponíveis para a revisão das autoridades sanitárias.

Seção II

Da duração do armazenamento

Art. 11. As amostras de referência e/ou retenção de cada lote de produto finalizado devem ser mantidas por, pelo menos, um ano após a data de expiração.

Parágrafo único. A amostra de referência deve estar contida na embalagem primária ou em embalagens compostas pelo mesmo material que a embalagem primária onde o produto é comercializado.

Art. 12. As amostras de matérias-primas que não sejam solventes, gases ou água utilizados no processo de fabricação de um medicamento devem ser retidas por, pelo menos, dois anos após a liberação do lote do medicamento.

Parágrafo único. Esse período pode ser reduzido se a estabilidade do material, conforme indicado nas especificações relevantes, for menor.

Art. 13. As amostras dos materiais de embalagem devem ser mantidos durante o período de validade do medicamento em que foram utilizadas.

Seção III

Da quantidade das amostras de referência e retenção

Art. 14. A amostra de referência deve ser de um tamanho suficiente para permitir a realização, em ocasiões distintas, de dois controles analíticos completos do lote, em conformidade com o registro sanitário do país onde está situado o local de fabricação.

Art. 15. As quantidades devem ser planejadas para que os testes analíticos possam ser executados a partir de embalagens não abertas.

Parágrafo único. Qualquer exceção ao previsto no caput e no § 1º deve ser tecnicamente justificada e aprovada com a autoridade sanitária competente.

Art. 16. As amostras de referência devem ser representativas dos lotes de matérias-primas, produtos intermediários ou produtos finalizados de onde foram coletadas.

Parágrafo único. Amostras adicionais podem ser necessárias para monitorar etapas estressantes de um processo, tais como do início e do fim de um processo.

Art. 17. Quando um lote for embalado em duas ou mais operações distintas de embalagem, pelo menos uma amostra de retenção deve ser retirada de cada operação individual de embalagem.

Parágrafo único. Qualquer exceção a este requisito deve ser justificada tecnicamente e acordada com a autoridade sanitária.

Art. 18. Deve-se assegurar a manutenção de uma capacidade analítica prontamente disponível para realização dos ensaios especificados pelo período de até um ano após a expiração do último lote fabricado.

Seção IV

Das condições de armazenamento

Art. 19. As condições de armazenamento devem estar de acordo com o registro sanitário do país onde está situado o local de fabricação.

Seção V

Dos acordos de qualidade

Art. 20. Nos casos em que o detentor do registro não seja o mesmo estabelecimento responsável pela liberação do lote, a responsabilidade pela coleta e armazenamento das amostras de referência/retenção deve ser definida por meio de um acordo técnico entre as partes.

Parágrafo único. O disposto também se aplica nos casos em que qualquer atividade de fabricação ou de liberação de lotes seja executada por um estabelecimento que não aquele com responsabilidade geral sobre o lote.

Art. 21. A Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica pela liberação de um lote para venda deve garantir que todas as amostras de referência e retenção pertinentes estejam acessíveis em um prazo razoável de tempo.

Parágrafo único. Quando aplicável, as disposições relativas ao acesso previsto no caput devem ser definidas em contrato.

Art. 22. Nas situações em que mais de um estabelecimento estiver envolvido na fabricação do produto, devem estar disponíveis acordos escritos para o controle da retirada e localização das amostras de referência/retenção.

Seção VI

Das generalidades em relação às amostras de referência

Art. 23. As amostras de referência possuem finalidade analítica e, por consequência, devem estar convenientemente disponíveis para o laboratório que detem a metodologia validada para seu teste.

§1º Em se tratando das amostras de referência de matérias-primas e materiais de embalagem utilizados na fabricação de medicamentos, o armazenamento deve corresponder ao local de fabricação do medicamento.

§2º Em se tratando de amostras de referência de produtos finalizados, o armazenamento deve corresponder ao local original de fabricação.

Seção VII

Das generalidades em relação às amostras de retenção

Art. 24. A amostra de retenção deve representar o lote do medicamento tal como este foi distribuído ao consumo para que possa ser analisada com vistas a verificar a conformidade de requisitos não técnicos do registro sanitário ou legislação aplicável.

