

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Diretrizes sobre Boas Práticas de Fabricação de
Medicamentos

Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 658, de 30
de março de 2022

e suas Instruções Normativas-IN

Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Produtos Biológicos e Insumos Farmacêuticos

Michelle Werneck de Oliveira

Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos

Renato Lopes Hurtado

Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos

Ihatanderson Alves da Silva

Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária

Ana Carolina Moreira Marino Araujo

Quarta Diretoria

Rômison Rodrigues Mota

Elaboradores

Carolina Vedana Pasquetti

Leticia Oyamada Sizukusa

Roberto dos Reis

Ronaldo Lucio Ponciano Gomes

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
INTRODUÇÃO.....	23
ESCOPO.....	24
PERGUNTAS E RESPOSTAS	25
I. DIRETRIZES GERAIS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS – RDC 658/2022.....	25
1. Art. 2º.....	25
2. Art. 3º.....	25
3. Art. 3º.....	25
4. Art. 3º, inciso XV	26
5. Art. 3º, inciso XXVIII e § 2º	26
6. Art. 3º, inciso XXVIII e § 2º	27
7. Art. 3º, inciso XXVIII e § 2º	28
8. Art. 3º, inciso XLI.....	29
9. Art. 3º, inciso XLII.....	29
10. Art. 3º, incisos XLV e XLVIII	29
11. Art. 3º, inciso XLV	30
12. Art. 3º, inciso XLVIII	31
13. Art. 4º, <i>caput</i>	31
14. Art. 4º, § 3º	31
15. Art. 4º.....	32
16. Art. 6º, <i>caput</i>	32
17. Art. 6º, <i>caput</i>	32
18. Art. 6º, <i>caput</i>	33
19. Art. 8º, inciso VII.....	33
20. Art. 8º, inciso IX.....	34
21. Art. 8º, inciso XII.....	34
22. Art. 8º, inciso XIII.....	34
23. Art. 8º, inciso XIII.....	35
24. Art. 8º, inciso XIII.....	35
25. Art. 8º, inciso XV	36
26. Art. 8º, inciso XV	36
27. Art. 8º, inciso XVI	36
28. Art. 8º, inciso XVII	37
29. Art. 8º, § 4º	37

30.	Art. 9°.....	37
31.	Art. 10.....	38
32.	Art. 10.....	38
33.	Art. 10.....	39
34.	Art. 11, parágrafo único	39
35.	Art. 12, § 2º, inciso IV.....	40
36.	Art. 12, § 2º, inciso VII.....	40
37.	Art. 13.....	41
38.	Art. 14, inciso II	43
39.	Art. 14, inciso VI	43
40.	Art. 14, inciso VII	43
41.	Art. 14, inciso VIII	43
42.	Art. 15.....	44
43.	Art. 15.....	44
44.	Art. 15.....	44
45.	Art. 16.....	45
46.	Art. 17, <i>caput</i>	45
47.	Art. 17, inciso I	45
48.	Art. 17, inciso I	45
49.	Art. 17, inciso I	46
50.	Art. 17, inciso II	46
51.	Art. 17, incisos IV e VIII.....	46
52.	Art. 17, inciso VI	47
53.	Art. 17, inciso VI	47
54.	Art. 17, inciso VI	47
55.	Art. 17, inciso VI	47
56.	Art. 17, inciso VII	48
57.	Art. 17, inciso VII	48
58.	Art. 17, inciso IX.....	49
59.	Art. 17, inciso X.....	49
60.	Art. 17, inciso X.....	49
61.	Art. 17, inciso XI	50
62.	Art. 17, inciso XI	50
63.	Art. 19.....	50
64.	Art. 20.....	51
65.	Art. 21, parágrafo único	51
66.	Art. 22.....	52

67.	Art. 29.....	52
68.	Art. 30, § 1º	53
69.	Art. 32.....	54
70.	Art. 33, <i>caput</i>	54
71.	Art. 33, <i>caput</i> e parágrafo único	54
72.	Art. 34.....	55
73.	Art. 35, § 1º	55
74.	Art. 41.....	55
75.	Art. 43.....	55
76.	Art. 55.....	56
77.	Art. 58.....	56
78.	Arts. 60 e 61.....	56
79.	Art. 61.....	56
80.	Art. 64.....	57
81.	Art. 65.....	57
82.	Art. 66.....	58
83.	Art. 67.....	58
84.	Art. 68.....	59
85.	Art. 69.....	59
86.	Art. 70.....	60
87.	Art. 70.....	61
88.	Art. 71.....	61
89.	Art. 71.....	62
90.	Art. 71, § 4º	62
91.	Art. 71, § 4º, inciso II.....	63
92.	Art. 71, § 4º, inciso II.....	63
93.	Art. 74.....	64
94.	Art. 76.....	65
95.	Art. 78.....	65
96.	Art. 79.....	66
97.	Art. 80 e art. 90	66
98.	Art. 82.....	67
99.	Art. 86, <i>caput</i> e parágrafo único	67
100.	Art. 86, parágrafo único	67
101.	Art. 86, parágrafo único	67
102.	Art. 89, parágrafo único	68
103.	Art. 90.....	68

104. Art. 90.....	68
105. Art. 91.....	68
106. Art. 92.....	69
107. Art. 92.....	69
108. Art. 93.....	69
109. Art. 93.....	70
110. Art. 94, parágrafo único	71
111. Art. 96.....	71
112. Art. 98.....	71
113. Art. 101, <i>caput</i> e parágrafo único	72
114. Art. 101, <i>caput</i> e parágrafo único	72
115. Art. 104.....	73
116. Art. 104.....	73
117. Art. 106.....	74
118. Art. 106.....	74
119. Art. 110, <i>caput</i>	75
120. Art. 110, parágrafo único	75
121. Art. 116.....	75
122. Art. 120, § 1º	75
123. Art. 126, <i>caput</i> e parágrafo único	76
124. Art. 126, <i>caput</i> e parágrafo único	76
125. Art. 126, <i>caput</i> e parágrafo único	77
126. Art. 127, <i>caput</i>	77
127. Art. 127, <i>caput</i>	77
128. Art. 127, <i>caput</i> , § 1º e § 2º.....	77
129. Art. 128, <i>caput</i>	78
130. Art. 128, § 1º	78
131. Art. 130.....	79
132. Art. 130, inciso I, alínea “d”	79
133. Art. 130, inciso V.....	79
134. Art. 131, <i>caput</i> e parágrafo único	79
135. Art. 132.....	80
136. Art. 132.....	80
137. Art. 132, inciso II	81
138. Art. 135, inciso I	81
139. Art. 136, parágrafo único, inciso V	81
140. Art. 137, § 1º, inciso IV.....	82

141. Art. 137, § 1º, inciso VII.....	82
142. Art. 137, § 1º, inciso VII.....	83
143. Art. 138.....	83
144. Art. 139, caput e seus incisos.....	83
145. Art. 139, inciso III.....	84
146. Art. 139, inciso VII.....	84
147. Art. 140.....	84
148. Art. 148, inciso XIV.....	84
149. Art. 150.....	85
150. Art. 151.....	85
151. Art. 157.....	85
152. Art. 167, parágrafo único.....	86
153. Art. 171, parágrafo único.....	86
154. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	87
155. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	96
156. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	98
157. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	100
158. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	101
159. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	101
160. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	102
161. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	104
162. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	104
163. Art. 172, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	105
164. Art. 172, § 4º.....	105
165. Art. 172, <i>caput</i>	106
166. Art. 172, <i>caput</i>	107
167. Art. 173, parágrafo único, inciso II, alínea “c”.....	107
168. Art. 178.....	109
169. Art. 178.....	109
170. Art. 179, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	110
171. Art. 179, <i>caput</i>	110
172. Art. 179, § 4º.....	110
173. Art. 181, inciso I.....	111
174. Art. 181, inciso II.....	111
175. Art. 181, inciso III.....	112
176. Art. 181, inciso III.....	112
177. Art. 181, inciso III.....	112

178. Art. 181, inciso III	113
179. Art. 182.....	113
180. Art. 186.....	114
181. Art. 187.....	114
182. Art. 187.....	114
183. Art. 190, parágrafo único	114
184. Art. 190, parágrafo único	116
185. Art. 190, parágrafo único	116
186. Art. 191, inciso III	116
187. Art. 200.....	117
188. Art. 205, parágrafo único	117
189. Art. 214.....	117
190. Art. 215, <i>caput</i> e seus incisos.....	118
191. Art. 215, <i>caput</i> e seus incisos.....	119
192. Art. 215, <i>caput</i> e seus incisos.....	120
193. Art. 215, <i>caput</i> e seus incisos.....	120
194. Art. 215, <i>caput</i> e seus incisos.....	120
195. Art. 215, <i>caput</i> e seus incisos.....	120
196. Art. 215, <i>caput</i> e seus incisos.....	121
197. Art. 215, inciso I	121
198. Art. 215, inciso IV	121
199. Art. 217.....	121
200. Art. 223, <i>caput</i>	122
201. Art. 223, <i>caput</i>	122
202. Art. 223, § 1º	122
203. Art. 225.....	123
204. Art. 228, <i>caput</i>	123
205. Art. 229.....	123
206. Art. 232.....	124
207. Art. 232.....	124
208. Art. 232.....	125
209. Art. 232.....	125
210. Arts. 236 e 237	125
211. Art. 236, inciso I	126
212. Art. 236, inciso III	126
213. Art. 236, inciso IV.....	126
214. Art. 236, inciso IV.....	127

215. Art. 237, inciso IV	127
216. Art. 237	128
217. Art. 243, inciso IV	128
218. Art. 243, inciso V	128
219. Art. 245	129
220. Art. 247, incisos II e IX	130
221. Art. 250	130
222. Art. 253	131
223. Art. 254	131
224. Art. 254	132
225. Art. 256	133
226. Art. 256	134
227. Art. 258, inciso VIII	134
228. Art. 260	134
229. Art. 260	135
230. Art. 261	135
231. Art. 262	135
232. Art. 262	136
233. Art. 262	136
234. Art. 265	136
235. Art. 268	137
236. Art. 273	137
237. Art. 273	137
238. Art. 273	138
239. Art. 274, <i>caput</i>	138
240. Art. 274, <i>caput</i>	138
241. Art. 274, <i>caput</i>	138
242. Art. 277, inciso V	139
243. Art. 278	139
244. Art. 279	139
245. Art. 280	139
246. Art. 280	140
247. Art. 283, incisos I e II	140
248. Art. 283, inciso I	141
249. Art. 288	141
250. Art. 288	142
251. Art. 291	143

252. Art. 293.....	144
253. Art. 293.....	144
254. Art. 293.....	144
255. Art. 298.....	145
256. Art. 298.....	145
257. Art. 298.....	145
258. Art. 299.....	146
259. Art. 305.....	146
260. Art. 319.....	146
261. Art. 321.....	147
262. Art. 330.....	148
263. Art. 331.....	148
264. Art. 332, inciso III.....	148
265. Art. 350.....	148
266. Art. 351.....	148
267. Art. 354.....	149
268. Art. 355.....	149
269. Art. 359, § 1º.....	149
270. Art. 360, § 1º.....	150
271. Art. 365.....	150
272. RDC 658/2022.....	150
II. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS – IN nº 35, de 21 de agosto de 2019.....	152
1. Art. 5º, <i>caput</i> e parágrafo único.....	152
2. Art. 8º, inciso I.....	152
3. Art. 8º, inciso I.....	152
4. Art. 8º, inciso I.....	153
5. Capítulo II e Capítulo III, Seção I.....	153
6. Capítulo III, seção I.....	154
7. Art. 9º, <i>caput</i>	154
8. Art. 9º, parágrafo único.....	155
9. Art. 10.....	155
10. Art. 10.....	155
11. Art. 15.....	157
12. Art. 20, <i>caput</i>	157
13. Art. 21, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	158
14. Art. 21, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	158
15. Art. 21, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	159

16.	Art. 21, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	159
17.	Art. 21, § 3º	159
18.	Art. 23.....	159
19.	Art. 26, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	160
20.	Art. 27.....	160
21.	Art. 32, <i>caput</i>	160
22.	Art. 32, § 2º	161
23.	Art. 33.....	162
24.	Art. 35.....	162
25.	Art. 35.....	163
26.	Art. 36, parágrafo único	163
27.	Art. 46, parágrafo único	164
28.	Art. 47, parágrafo único	164
29.	Art. 52.....	165
30.	Art. 65, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	165
31.	Art. 71, parágrafo único	166
32.	Art. 73, § 2º	166
33.	Art. 73, § 2º	166
34.	Art. 73, § 3º	167
35.	Art. 73, § 4º	167
36.	Art. 75, § 1º	167
37.	Art. 76.....	168
38.	Art. 80.....	168
39.	Art. 83, § 2º	168
40.	Art. 92, parágrafo único	169
41.	Art. 93, parágrafo único	169
42.	Art. 94, <i>caput</i>	170
43.	Art. 95, <i>caput</i> e parágrafo único	171
44.	Art. 95, parágrafo único	171
45.	Art. 96, §1º e §2º	172
46.	Art. 107, <i>caput</i> e parágrafo único	172
47.	Art. 108, § 3º e § 4º	173
48.	Art. 108, <i>caput</i>	173
49.	Art. 108, § 2º	173
50.	Art. 116, <i>caput</i>	174
51.	Art. 119, <i>caput</i>	174
52.	Art. 122.....	174

53.	Art. 123.....	175
54.	Art. 127, § 1º	175
55.	Art. 127, § 5º	176
56.	Art. 128.....	176
57.	Art. 131.....	177
58.	Art. 131.....	178
59.	Art. 153.....	179
60.	Art. 153.....	180
61.	Art. 161.....	180
62.	Art. 161.....	181
63.	Art. 161.....	181
64.	Art. 161 e Art. 162.....	181
65.	Art. 162.....	182
66.	Art. 162.....	182
67.	Art. 164.....	182
68.	Art. 165, parágrafo único	183
69.	Art. 166.....	183
70.	Art. 169, <i>caput</i>	184
71.	Art. 169, § 3º	184
72.	Art. 172, inciso I	185
III.	DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE INSUMOS E MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS – IN nº 127, de 30 de março de 2022.....	186
1.	Art. 4º.....	186
IV.	DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS RADIOFÁRMACOS – IN nº 128, de 30 de março de 2022.....	187
1.	Art. 3º.....	187
2.	Art. 3º.....	187
3.	Art. 5º.....	187
4.	Art. 7º.....	187
5.	Art. 8º.....	188
6.	Art. 14.....	188
7.	Art. 18.....	189
8.	Art. 21.....	189
9.	Art. 24.....	189
10.	Art. 27.....	190
11.	Art. 27.....	190
12.	Art. 35.....	190
13.	Art. 46.....	191

14.	Art. 47.....	191
15.	Art. 50.....	192
16.	Art. 54.....	193
17.	Art. 55.....	193
18.	Art. 57, inciso II	193
19.	Art. 59, § 1º	194
20.	Art. 69.....	194
V. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE GASES SUBSTÂNCIAS ATIVAS E GASES MEDICINAIS – IN n° 129, de 30 de março de 2022.....		
1.	Art. 2º, parágrafo único	195
2.	Art. 2º, parágrafo único	195
3.	Art. 2º, parágrafo único	195
4.	Art. 3º, inciso XIII e § 1º	197
5.	Art. 3º, incisos XIII e XIV, e § 1º e § 2º.....	198
6.	Art. 21	198
7.	Art. 21, inciso V	199
8.	Art. 23.....	200
9.	Art. 24, <i>caput</i>	200
10.	Art. 24, <i>caput</i>	200
11.	Art. 24, parágrafo único	200
12.	Art. 24, inciso XV.....	201
13.	Art. 33, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	201
14.	Art. 33, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	201
15.	Art. 33, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	202
16.	Art. 37, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	202
17.	Art. 37, § 1º	202
18.	Art. 40.....	203
19.	Art. 44.....	203
20.	Art. 45, inciso III	204
21.	Art. 45, § 1º	204
VI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS – IN n° 130, de março de 2022.....		
1.	Art. 3º.....	205
2.	Art. 6º, § 3º	205
3.	Art. 8º.....	205
4.	Art. 10.....	206
5.	Art. 12.....	206
6.	Art. 13.....	206

7.	Art. 16.....	207
8.	Art. 17.....	207
9.	Art. 17.....	208
10.	Art. 20.....	208
11.	Art. 21.....	208
12.	Art. 21.....	208
13.	Art. 22, inciso IX.....	208
14.	Art. 26.....	209
15.	Art. 27.....	209
16.	Art. 28.....	210
17.	Art. 29, <i>caput</i> e parágrafo único.....	210
18.	Art. 30.....	210
VII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À AMOSTRAGEM DE MATÉRIAS-PRIMAS E MATERIAIS DE EMBALAGEM – IN nº 131, de 30 de março de 2022.....		212
1.	Art. 2º.....	212
2.	Art. 4º, <i>caput</i> e seus incisos.....	212
3.	Capítulo IV.....	212
4.	Art. 6º, <i>caput</i>	212
5.	Art. 6º, <i>caput</i>	213
6.	Art. 6º, <i>caput</i>	213
7.	Art. 6º, § 2º.....	213
8.	Art. 6º, § 2º, inciso I.....	214
9.	Art. 6º, § 3º.....	214
10.	Art. 6º, § 3º.....	214
11.	Art. 7º, § 2º.....	215
12.	Art. 8º, <i>caput</i> e seus incisos.....	215
13.	Art. 8º, inciso IV.....	215
14.	Art. 8º, inciso V.....	215
VIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS, CREMES E POMADAS – IN nº 132, de 30 de março de 2022.....		217
1.	Art. 2º.....	217
2.	Art. 3º.....	217
3.	Art. 6º.....	217
4.	Art. 6º.....	218
5.	Art. 6º.....	218
6.	Art. 8º.....	218
7.	Art. 9º.....	218
8.	Art. 10.....	219

9.	Art. 12.....	219
10.	Art. 15, <i>caput</i>	219
11.	Art. 15, § 1º	220
12.	Art. 15, § 2º	220
IX.	DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS AEROSSÓIS DOSIMETRADOS PRESSURIZADOS – IN nº 133, de 30 de março de 2022.....	221
X.	DIRETRIZES COMPLEMENTARES A SISTEMAS COMPUTADORIZADOS – IN nº 134, de 30 de março de 2022.....	222
1.	Capítulo I.....	222
2.	Capítulo I.....	222
3.	Art. 2º.....	222
4.	Art. 3º, inciso IV.....	223
5.	Art. 4º.....	223
6.	Art. 4º.....	223
7.	Art. 5º.....	224
8.	Art. 6º.....	224
9.	Art. 6º.....	224
10.	Art. 7º.....	224
11.	Art. 8º.....	225
12.	Art. 8º.....	225
13.	Art. 8º.....	225
14.	Art. 9º.....	225
15.	Art. 9º.....	226
16.	Art. 10.....	226
17.	Art. 10.....	226
18.	Art. 10.....	227
19.	Art. 11, <i>caput</i>	227
20.	Art. 11, <i>caput</i>	227
21.	Art. 11, <i>caput</i>	227
22.	Art. 11, parágrafo único	227
23.	Art. 12.....	228
24.	Art. 12.....	228
25.	Art. 12.....	228
26.	Arts. 12, 13 e 14.....	228
27.	Art. 14.....	229
28.	Capítulo III, Seção I.....	229
29.	Art. 15.....	229
30.	Art. 16.....	229

31.	Art. 16.....	230
32.	Art. 16.....	230
33.	Art. 17.....	230
34.	Art. 17.....	230
35.	Art. 18.....	231
36.	Art. 18.....	231
37.	Art. 18.....	231
38.	Art. 18.....	231
39.	Art. 18.....	231
40.	Art. 19.....	232
41.	Art. 19.....	232
42.	Art. 19.....	232
43.	Art. 20, caput.....	233
44.	Art. 20, parágrafo único	233
45.	Art. 21, caput e parágrafo único	233
46.	Art. 21, caput e parágrafo único	234
47.	Art. 21, caput.....	234
48.	Art. 21, parágrafo único	234
49.	Art. 21, parágrafo único	235
50.	Art. 22.....	235
51.	Art. 22.....	235
52.	Art. 23, caput e seus parágrafos.....	235
53.	Art. 23, caput e seus parágrafos.....	236
54.	Art. 23, § 2º	236
55.	Art. 24.....	236
56.	Art. 24.....	236
57.	Capítulo III, Seção II.....	237
58.	Art. 25.....	237
59.	Art. 25.....	237
60.	Art. 26, caput e seus parágrafos.....	237
61.	Art. 26, caput e seus parágrafos.....	238
62.	Art. 26, § 1º	238
63.	Art. 26, § 1º	238
64.	Art. 26, § 1º	238
65.	Art. 26, § 2º	239
66.	Art. 26, § 2º	239
67.	Art. 26, § 2º	239

68.	Art. 27	239
69.	Art. 27	239
70.	Art. 28	240
71.	Art. 28	240
72.	Art. 30, parágrafo único	240
73.	Art. 30, caput	240
74.	Art. 30, caput	240
75.	Art. 30, caput	241
76.	Art. 32	241
77.	Art. 32	241
78.	Art. 33, caput e seus parágrafos	241
79.	Art. 33, caput e seus parágrafos	242
80.	Art. 33, caput e seus parágrafos	242
81.	Art. 33, caput e seus parágrafos	242
82.	Art. 33, § 1º	242
83.	Art. 33, § 1º	243
84.	Art. 33, § 3º	243
85.	Art. 35, caput	243
86.	Art. 36, caput e parágrafo único	244
87.	Art. 36, caput e parágrafo único	244
88.	Art. 36, parágrafo único	244
89.	Art. 37	244
90.	Art. 38	244
91.	Art. 40, caput	245
92.	Art. 40, caput	245
93.	Capítulo III, Seção II, Subseção X	245
94.	Art. 41	245
95.	Art. 42, caput e seus incisos	246
96.	Art. 42, caput e seus incisos	246
97.	Art. 42, caput e seus incisos	246
98.	Art. 42, caput e seus incisos	246
99.	Art. 42, caput e seus incisos	246
100.	Art. 42, inciso II	247
101.	Art. 43, <i>caput</i> e seus parágrafos	247
102.	Art. 43, <i>caput</i>	247
103.	Art. 43, § 1º	247
104.	Art. 44, § 2º	248

XI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES AO USO DE RADIAÇÕES IONIZANTES NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS – IN nº 135, de 30 de março de 2022	249
1. Art. 3º, inciso I	249
2. Art. 18	249
XII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS – IN nº 136, de 30 de março de 2022	250
1. Art. 33	250
2. Art. 44	250
3. Art. 47, <i>caput</i>	250
4. Art. 54	250
5. Art. 57 e art. 62	251
6. Art. 61	251
7. Art. 67	251
XIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS IN nº 137, de 30 de março de 2022	252
1. Art. 18	252
2. Art. 19	252
XIV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO – IN nº 138, de 30 de março de 2022	253
1. Art. 3º, inciso II	253
2. Art. 3º, inciso V	253
3. Art. 3º, inciso IX, § 4º e § 5º	254
4. Art. 3º, inciso XXI	254
5. Art. 3º, incisos XXX	255
6. Art. 3º, incisos XXXII e XXXIII	255
7. Art. 3º, inciso XXXIII	255
8. Art. 3º, inciso XXXIII	256
9. Art. 4º	257
10. Art. 4º	257
11. Art. 4º	258
12. Art. 4º	258
13. Art. 5º	258
14. Art. 7º	259
15. Art. 7º	259
16. Art. 7º	259
17. Art. 8º	260
18. Art. 9º, <i>caput</i> e parágrafo único	260
19. Art. 10	261

20.	Art. 11, inciso II	261
21.	Art. 11, inciso III	261
22.	Art. 11, inciso V	262
23.	Art. 12.....	262
24.	Art. 12.....	262
25.	Art. 17.....	262
26.	Art. 24.....	263
27.	Art. 24.....	263
28.	Seção III	263
29.	Arts. 25 e 26.....	263
30.	Art. 27.....	264
31.	Art. 27.....	264
32.	Art. 28.....	264
33.	Art. 28.....	264
34.	Art. 29.....	265
35.	Art. 29.....	265
36.	Art. 32.....	265
37.	Art. 35.....	265
38.	Art. 37.....	266
39.	Art. 39, inciso I	266
40.	Art. 40.....	266
41.	Art. 40.....	267
42.	Art. 40.....	267
43.	Art. 40.....	267
44.	Arts. 40 e 41	267
45.	Art. 41	268
46.	Art. 43.....	268
47.	Art. 43.....	268
48.	Art. 45.....	269
49.	Art. 46, <i>caput</i>	269
50.	Art. 46, § 2º	269
51.	Art. 48, <i>caput</i>	269
52.	Art. 49, <i>caput</i> e parágrafo único	270
53.	Art. 51, <i>caput</i>	270
54.	Art. 51, <i>caput</i>	270
55.	Art. 51, <i>caput</i>	270
56.	Art. 54, <i>caput</i>	271

57.	Art. 57.....	271
58.	Art. 58.....	271
59.	Art. 59.....	272
60.	Art. 61, <i>caput</i>	272
61.	Art. 63.....	272
62.	Art. 64.....	273
63.	Art. 68, <i>caput</i> e seus incisos.....	273
64.	Art. 73.....	273
65.	Art. 80.....	273
66.	Art. 82.....	273
67.	Art. 84.....	273
68.	Art. 85.....	274
69.	Art. 85.....	274
70.	Art. 88.....	274
71.	Art. 88.....	274
72.	Art. 88.....	275
73.	Art. 89.....	275
74.	Art. 89.....	275
75.	Art. 89.....	275
76.	Art. 90.....	276
77.	Art. 91.....	276
78.	Art. 92.....	276
79.	Art. 97.....	277
80.	Art. 99.....	278
81.	Art. 102, <i>caput</i>	278
82.	Art. 104, <i>caput</i>	278
83.	Art. 105, <i>caput</i> e seus parágrafos.....	279
84.	Art. 105, § 1º.....	279
85.	Art. 106.....	279
86.	Art. 108.....	279
87.	Art. 111.....	280
88.	Art. 112, parágrafo único.....	280
89.	Art. 116.....	280
90.	Art. 118.....	280
91.	Art. 119.....	280
92.	Art. 119.....	281
93.	Art. 127.....	281

XV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES ÀS AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO – IN nº 139, de 30 de março de 2022	282
1. Art. 3º, inciso I	282
2. Art. 3º, incisos I e II	282
3. Art. 3º, incisos I e II	283
4. Art. 3º, inciso II	283
5. Art. 4º	283
6. Art. 5º	283
7. Art. 6º	284
8. Art. 6º	285
9. Art. 6º	285
10. Art. 6º	285
11. Art. 6º	286
12. Art. 6º	286
13. Art. 7º, <i>caput</i>	287
14. Art. 7º, <i>caput</i>	287
15. Art. 7º, <i>caput</i>	287
16. Art. 7º, <i>caput</i> e parágrafo único	287
17. Art. 8º	288
18. Art. 10, <i>caput</i>	288
19. Art. 10, § 1º	288
20. Art. 10, § 2º	288
21. Art. 11, parágrafo único	289
22. Art. 12	289
23. Art. 13	289
24. Art. 13	290
25. Art. 13	290
26. Art. 13	290
27. Art. 13	290
28. Art. 13	291
29. Art. 15, <i>caput</i>	291
30. Art. 16	291
31. Art. 16	292
32. Art. 19	292
33. Art. 21, § 2º	292
34. Art. 21, § 2º	292
35. Art. 21, § 2º	293
36. Art. 22	294

INTRODUÇÃO

Este documento de Perguntas & Respostas se refere à Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 658, de 30 de março de 2022, e suas Instruções Normativas-IN, que tratam das diretrizes gerais e complementares de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, conforme previsto no art. 374 da RDC supracitada.

Este documento de Perguntas & Respostas é dinâmico e tem o objetivo de publicizar a interpretação e orientação técnica a serem utilizadas durante as inspeções, referente às disposições contidas na Resolução-RDC nº 658/2022, e nas Instruções Normativas a ela vinculadas.

Trata-se de uma segunda versão. Em relação à primeira versão de 29/07/2019, esta contém cerca de 100 perguntas a mais, além de melhorias na redação das perguntas contidas na primeira versão.

ESCOPO

Este documento deve ser compreendido no âmbito da Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 658, de 30 de março de 2022, e das Instruções Normativas a ela vinculadas, que tratam das diretrizes gerais e complementares de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, conforme previsto no art. 374 da RDC supracitada.

Ele deve ser utilizado para dirimir dúvidas geradas pela norma tanto pelo setor produtivo de medicamentos que comercializam seus produtos no Brasil, quanto pelos inspetores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS que realizam a verificação das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos nos estabelecimentos produtores.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

I. DIRETRIZES GERAIS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS – RDC 658/2022

1. Art. 2º

Esta Resolução se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais? Sendo assim, essa Resolução se aplica também à toda cadeia de fornecimento envolvida (matérias primas, materiais de embalagem, etc.)?

A RDC 658/2022 é aplicável a fabricantes de medicamentos e medicamentos destinados a ensaios clínicos (medicamentos experimentais). A cadeia de fornecimento que envolve fabricação de matérias-primas permanece com as regras da RDC 654/2022. Quanto a materiais de embalagem e outros, devem-se seguir as orientações pertinentes a cada caso constantes da RDC 658/2022 (e as IN vinculadas) quando se tratar de orientações de seu uso na fabricação de medicamentos.

2. Art. 3º

O referente artigo diz que as definições se aplicam à Resolução e às Instruções Normativas vinculadas a ela. No entanto, algumas INs, por exemplo, a de "Qualificação e Validação", possuem uma seção específica de Definições. As definições da Resolução se aplicam às INs?

Sim. As INs estabelecem as diretrizes não contraditórias e complementares às Boas Práticas de Fabricação de medicamentos.

3. Art. 3º

O PIC/S não contempla as definições. Sendo assim, as definições estabelecidas pela RDC nº 658/2022, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, foram retiradas de qual documento? GMP Europeu?

Além disso, não está contemplado o termo "Pessoa autorizada" e este termo é utilizado no decorrer de todo o escopo da RDC e por muitas vezes os termos "Responsável técnico" e "Pessoa Autorizada" são utilizados como sinônimo. É possível deixar claro qual a expectativa da ANVISA frente os papéis e responsabilidades destas funções?

A maioria das definições citadas na RDC 658/2022 se basearam nos documentos do PIC/S (Glossary).

O termo "Authorised Person" adotado pelo PIC/S (no *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products – Part I* e anexos) corresponde aos termos "Responsável técnico" e "Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica" na RDC nº 658/2022 e suas Instruções Normativas. As adaptações foram feitas conforme sugestões da consulta pública e levando-se em conta o cenário brasileiro – relacionado à prática do responsável técnico.

Ver resposta ao [Art. 8º, inciso XV](#) da RDC 658/2022 para esclarecimento sobre os termos.

4. Art. 3º, inciso XV

Considerando que a data de reteste é estabelecida pelo fabricante da matéria prima baseada em estudos de estabilidade e que, após essa data é permitido que o material seja reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso, conforme testes indicativos de estabilidade, a utilização desse material, seja imediato ou de acordo com a nova recomendação do fabricante, deverá ser suportada por um novo estudo de estabilidade com esses tempos adicionais?

A utilização para fins imediatos não depende de estudos de estabilidade adicionais, além dos apresentados pelo fabricante da matéria-prima que suportam a possibilidade de reteste. Entretanto, a atribuição de prazos adicionais de validade, em detrimento da realização de reteste sempre antes do uso, deve encontrar respaldo em dados de estabilidade, que correlacionem os dados de reteste ao perfil de degradação do produto. Na ausência dos dados citados, o reteste é sempre esperado imediatamente antes do uso da matéria-prima, no contexto citado.

5. Art. 3º, inciso XXVIII e § 2º

Um lote, em termos de produto acabado, pode ser definido de acordo com a capacidade de processamento do tanque de formulação ou, necessariamente, às unidades de determinado ciclo de esterilização devem ser atribuído um número de lote distinto para o produto acabado?

Com relação a definição de lote, entendemos que para medicamentos injetáveis é aceitável a divisão dos lotes em mais de uma carga de esterilização, no entanto estas cargas (ciclos) devem ser submetidas individualmente ao teste de esterilidade no controle de qualidade. Este entendimento está correto? Seria aceitável dividir o lote em duas máquinas de envase? Se sim, como poderia ser tratado no controle de qualidade deste sublote?

No caso de medicamentos sólidos não estéreis, é aceitável trabalhar com sublotes nas etapas de umectação e secagem (granulação primária) e reunir o lote nas etapas de mistura final de compressão?

Primeiramente, deve-se ressaltar que a homogeneidade é a característica essencial de um lote. Cabe à empresa utilizar do seu SGQ para adotar práticas que garantam a rastreabilidade e homogeneidade de cada lote produzido.

“Um lote, em termos de produto acabado, pode ser definido de acordo com a capacidade de processamento do tanque de formulação ou, necessariamente, às unidades de determinado ciclo de esterilização devem ser atribuído um número de lote distinto para o produto acabado?”

A princípio as duas opções são plausíveis. A regra geral é que o fabricante deve perceber que em se tratando de produto estéril, a definição de lote para o produto acabado inclui todas as unidades da forma farmacêutica que são feitas a partir da mesma massa inicial e que foram submetidas a uma única série de operações de fabricação ou única operação de esterilização. Ou seja, quando ocorrer divisão do montante em partes, deve-se perceber que ciclo de esterilização remete a nova codificação de lote.

Entretanto, pela mesma definição, quando fabricante tenha dados suficientes para assegurar a homogeneidade e rastreabilidade das unidades fabricadas, a decisão por utilizar um

distinto número de lote relacionado com capacidade do tanque de formulação, ou com a capacidade de um ciclo de esterilização é opcional e pode ser igualmente ser aceita.

Por exemplo, quando um tanque de formulação com capacidade de 1.000L é utilizado na produção de um produto estéril e se atribui um número de lote 2020A ao produto intermediário, mas as próximas etapas (filtração, envase ou autoclave) necessitem dividir produto em partes, o fabricante deve atribuir códigos extras para rastrear o produto para o controle do produto acabado. Nesses casos, números de lote do tipo 2020Aa ou 2020Ab podem ser escolhidos.

Desta forma a empresa deve garantir a rastreabilidade, com as devidas referências cruzadas na documentação de registro de fabricação do lote, inclusive nos registros de análises de controle de qualidade e em processo.

Por outro lado, em sentido inverso, no caso de homogeneidade do lote no final do processo, rastreabilidade e integridade dos dados pertinentes às etapas produtivas subsequentes (envase, esterilização terminal, rotulagem e embalagem secundária) e dos ensaios envolvendo cada uma das frações 2020Aa e 2020Ab, a empresa poderia utilizar um único número de lote (por exemplo, 2020A) para todas as unidades na embalagem secundária do produto acabado.

“Com relação a definição de lote, entendemos que para medicamentos injetáveis é aceitável a divisão dos lotes em mais de uma carga de esterilização, no entanto estas cargas (ciclos) devem ser submetidas individualmente ao teste de esterilidade no controle de qualidade. Este entendimento está correto?”

Sim, está correto. Quando ocorrer de divisão do lote em diferentes cargas/ciclos de esterilização, a empresa deve utilizar de mecanismos que assegurem que sejam tomadas amostras representativas para testes de esterilidade para cada ciclo/carga individualmente conforme os compêndios reconhecidos pela Anvisa.

“Seria aceitável dividir o lote em duas máquinas de envase? Se sim, como poderia ser tratado no controle de qualidade deste sublote?”

Sim é aceitável desde que a fabricante demonstre que o envase mantém estabilidade e capacidade de processo em cada máquina de envase para obter um lote homogêneo. A similaridade de equipamentos, qualificação, validação de processos, análises de tendências podem ser subsídios para esse exercício.

Pelo ponto de vista de controle de qualidade desses sublotes, cada uma das máquinas de envase deve ser tratada de maneira individual. Porém, caso a fabricante consiga demonstrar que a possível variabilidade entre equipamentos não é estatisticamente relevante ao longo do ciclo de vida do produto e não compromete o conceito de lote, poderá utilizar de ensaios representativos e considerar ambas as máquinas de envase produzindo o mesmo lote.

“No caso de medicamentos sólidos não estéreis, é aceitável trabalhar com sublotes nas etapas de umectação e secagem (granulação primária) e reunir o lote nas etapas de mistura final de compressão?”

Sim, é aceitável desde que cada uma das etapas unitárias de fabricação se comporte com estabilidade e capacidade adequada para prover sublotes homogêneos. Ainda, que os resultados de todos os atributos de qualidade se apresentem dentro dos limites de processo antes da reunião do lote e que o processo produtivo seja desenhado, qualificado e validado de acordo com essa proposta.

6. Art. 3º, inciso XXVIII e § 2º

A empresa atualmente amostra o produto para teste de esterilidade por lote, conforme requisitado na Farmacopeia Brasileira, sendo as amostras retiradas aleatoriamente dentre as cargas de esterilização.

Considerando a resposta anterior (Art. 3º, inciso XXVIII), “No caso de necessidade de divisão (em diferentes cargas/ciclos de esterilização) do lote de produto intermediário, resguardadas as orientações constantes do início da presente resposta, é sim imprescindível, do ponto de vista das BPF, que a empresa se utilize de procedimentos/mecanismos que assegurem não apenas as devidas execuções dos referidos ciclos, mas que, para cada ciclo/carga individual (entenda-se sublote) de esterilização sejam tomadas e analisadas amostras representativas (inclusive para o teste de esterilidade, endotoxina, etc.) conforme os compêndios reconhecidos pela Anvisa.”, nossa dúvida é se o procedimento atual atende as expectativas da ANVISA.

Para o teste de esterilidade do produto acabado, a empresa deve estabelecer o procedimento de amostragem considerando os requisitos da RDC 658/2022 e da IN 35/2019 e não deve ser feito de maneira aleatória. Conforme a RDC 658/2022, destacamos que as amostras devem ser representativas do lote do qual são retiradas e o plano de amostragem utilizado deve ser justificado e baseado em uma abordagem de risco:

RDC 658/2022:

“Art. 248. As amostras devem ser representativas do lote de materiais ou produtos do qual são retiradas.

Art. 249. Outras amostras também podem ser coletadas para monitorar a parte mais estressada de um processo, tais como o início ou fim de um processo.

Art. 250. O plano de amostragem utilizado deve ser adequadamente justificado e baseado em uma abordagem de gerenciamento de risco.”

Adicionalmente, de acordo com a IN 35/2019, a amostragem deve ser representativa de todo o lote e incluir amostras retiradas das partes do lote consideradas como de maior risco de contaminação, conforme prevê o art. 172.

IN 35/2019

“Art. 172. As amostras coletadas para o teste de esterilidade devem ser representativas de todo o lote, mas devem, em particular, incluir amostras retiradas das partes do lote consideradas como de maior risco de contaminação como, por exemplo: para produtos que foram envasados assepticamente, as amostras devem incluir recipientes cheios no início e no final do lote e após qualquer intervenção significativa; para produtos esterilizados pelo calor em seus recipientes finais, deve-se considerar a coleta de amostras da parte potencialmente mais fria da carga.”

7. Art. 3º, inciso XXVIII e § 2º

Esclarecer a definição literal de lote em relação a produtos submetidos à esterilização.

Como anteriormente pontuado, a regra geral é que cada carga de esterilização deve receber um número de lote individual mesmo que o produto contido naquela carga seja oriundo do mesmo *bulk*.

Este novo número de lote não precisa ser necessariamente uma derivação alfanumérica do número original de lote do *bulk*, mas deve ser rastreável ao *bulk* que o gerou.

8. Art. 3º, inciso XLI

Essa definição não abrangeu a parte de instalações e sistema, nesse sentido a qualificação é o termo usado apenas para equipamentos?

Pelo contrário, conforme art. 3º, inciso XLI, qualificação é a “ação de provar que quaisquer instalações, equipamentos, utilidades e sistemas funcionam corretamente e realmente levam aos resultados esperados”.

9. Art. 3º, inciso XLII

Dentro do conceito de quarentena, quais são, no entendimento da Agência, os outros meios eficazes em adição à separação física?

Outros meios eficazes de quarentena são os sistemas informatizados de gerenciamento de recursos e materiais devidamente validados e com os devidos controles que mantêm o produto bloqueado enquanto aguarda a decisão final sobre seu status.

10. Art. 3º, incisos XLV e XLVIII

Qual a diferença entre recuperação, reprocesso e retrabalho?

A **recuperação** é definida como a “*introdução de todo ou parte dos lotes anteriores de qualidade exigida em outro lote em um estágio definido de fabricação;*” e é autorizada nas condições descritas no art. 225 e seus parágrafos:

“Art. 225. A recuperação total ou parcial de lotes anteriores que estejam em conformidade com a qualidade requerida para a incorporação em um lote do mesmo produto, em um estágio definido de fabricação, deve ser autorizada antecipadamente.

§ 1º A recuperação de que trata o caput deste artigo deve ser realizada de acordo com um procedimento definido após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer possível efeito no prazo de validade.

§ 2º A recuperação deve ser registrada.” (grifo nosso)

Deve-se perceber que a recuperação não deve ser efetuada como uma opção para solucionar desvios de qualidade ou em qualquer evento não planejado (como reintrodução de unidades que anteriormente estiveram sob investigação). Essa ação deve ser planejada antecipadamente com vistas ao aumento da eficiência e rentabilidade de determinados processos de produção. A recuperação é uma ação provinda de um controle de mudanças e não é solução para não descarte de unidades em casos de desvios não programados.

Na avaliação dos riscos envolvidos presente no controle de mudanças, todos os mecanismos de falha devem ter sido previamente mapeados e as ações de controle e mitigação devem ter sido estabelecidas para que o risco total seja considerado aceitável.

Por fim, a recuperação somente será possível se o conceito de lote puder ser mantido, ou seja, a empresa deve comprovar que a massa a ser recuperada é homogênea ao lote do produto no qual será incorporada.

O termo retrabalho, que seria o uso de processo não aprovado sobre produto fora de especificação até atingir resultados positivos, não foi adicionado nas BPF atuais. A legislação sanitária em vigor veda a fabricação de produtos em desacordo com as informações do registro.

Por seu lado, o novo conceito de reprocesso na RDC 658/2022 deriva dos anexos de boas práticas do PIC/S, conforme transcrito abaixo:

“Reprocessing: The reworking of all or part of a batch of product of an unacceptable quality from a defined stage of production so that its quality may be rendered acceptable by one or more additional operations.”

(...)

“XLVIII - reprocesso: operação de todo ou parte de um lote de produto, de qualidade inaceitável, a partir de um estágio de produção definido, para que sua qualidade possa ser aceita após a realização de uma ou mais operações adicionais;”

O reprocesso deve-se guiar pelas disposições estabelecidas no Capítulo VI, Seção X da RDC 658/2022, sobretudo do art. 224, § 1º:

*“§ 1º O reprocessamento de que trata o **caput** deste artigo deve ser realizado somente se a qualidade do produto final não for afetada, se as especificações forem atendidas e se for feito de acordo com um **procedimento definido e autorizado**, após a avaliação dos riscos envolvidos.” (grifo nosso)*

Perceba pela parte destacada que somente operações que tenham sido aprovadas como parte do registro do produto podem ser utilizadas para fins de reprocesso.

Pela convergência internacional, constatamos que nenhuma Autoridade Reguladora permite o reprocesso com a aplicação de etapas não presentes no registro sanitário. A única exceção se faz ao ajuste de pH quando regido por procedimento da empresa. Nos demais casos, o reprocesso deve ser uma repetição de uma etapa de processo já presente no registro sanitário.

11. Art. 3º, inciso XLV

Considerando o conceito de lote, a recuperação somente será aceita quando for realizada em fases anteriores à formação do lote final homogêneo? Ou será aceita recuperação, por exemplo, em situações em que o produto já estiver em sua forma acabada?

Não há óbice em relação à fase em que a recuperação ocorre. No nosso entendimento, a possibilidade de realização da recuperação é determinada pelos seguintes fatores:

- Ser previamente planejada e nunca em decorrência de desvios;
- Ser realizada por um procedimento aprovado;
- Ser governada pelo Gerenciamento de Risco.

Ver resposta ao [Art. 3º, incisos XLV e XLVIII](#).

12. Art. 3º, inciso XLVIII

Em relação ao retrabalho, atualmente as empresas consideram o processo de desembrilhar o comprimido e passar novamente pela blistagem ou a troca de cartuchos como um retrabalho. Os retrabalhos na etapa de embalagem serão aceitos? Ou serão considerados como etapa não prevista em processo, portanto não autorizados, mesmo que embasado por um desvio de qualidade, com a avaliação dos riscos associados?

Primeiramente, o conceito de retrabalho não está presente na RDC 658/2022, pois remete a evento não planejado e que não estaria descrito e aprovado no registro do medicamento.

Entretanto, se o exemplo citado ocorrer em uma etapa de embalagem tal qual prevista e aprovada no registro do medicamento, essa ação de reprocesso pode ser autorizada nas situações em que o Gerenciamento de Risco comprovar que não há danos às características físico-químicas do comprimido.

Veja também a resposta ao [Art. 3º, incisos XLV e XLVIII](#).

13. Art. 4º, caput

O artigo 4º, caput, menciona os detentores de autorização de funcionamento. No caso de fabricação estrangeira, a empresa no exterior não possui AFE, será exigida AFE para fabricante estrangeiro?

Não será exigida AFE para fabricação por empresas internacionais do mesmo modo que é necessário para empresas nacionais tal qual disposto na Lei 6.360/1976. Entretanto, no âmbito internacional é necessário comprovar as devidas autorizações para fabricação de acordo com as regras de cada país.

14. Art. 4º, § 3º

Como a Anvisa entende o monitoramento da efetividade de um Sistema da Qualidade Farmacêutica?

Um Sistema da Qualidade Farmacêutica efetivo é aquele que conduz a empresa ao alcance de seus objetivos da qualidade e à melhoria contínua. Portanto, cada sistema da qualidade deve dispor de ferramentas para a análise de seu próprio desempenho. Uma das ferramentas de maior destaque a ser utilizada nesse caso, é a revisão gerencial.

A Anvisa espera que cada sistema da qualidade tenha parâmetros, indicadores e metas de avaliação de seu desempenho. Esses instrumentos devem demonstrar a melhoria contínua da qualidade da empresa e que o sistema de qualidade se modifique quando a melhoria contínua não for alcançada.

15. Art. 4º

A priori, há algum impedimento normativo para que uma empresa manipule (formule) determinado medicamento, da classe terapêutica “descongestionantes nasais tópicos” da forma farmacêutica “gel”, na linha de semissólidos; porém, o envase na linha produtiva de líquidos? Importante ressaltar que a empresa em comento é detentora das respectivas linhas produtivas supracitadas, devidamente licenciadas, autorizadas e sujeitas a inspeções frequentes pelos entes do SNVS.

Em linhas gerais, cumpridos todos os requerimentos das BPF constantes da RDC 658/2022 e Instruções Normativas relacionadas, não existem impedimentos normativos para tal prática. O detentor de uma autorização deve fabricar medicamentos de forma a garantir que correspondam à finalidade pretendida, satisfaçam os requisitos do registro para não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequadas.

O Sistema de Gerenciamento da Qualidade Farmacêutica de endereçar esforços e recursos necessários para no mínimo:

- gerenciar os riscos da contaminação cruzada [determinação dos LEBS/PDE dos IFAs relacionados; comensurar as medidas técnicas e organizações de controle da mitigação da contaminação cruzada a um nível de risco aceitável ao paciente; considerar os distintos riscos envolvidos com as distintas vias de administração (tópica; nasal; oral etc.);
- validar etapas/processos produtivos;
- validar os procedimentos/processos de limpeza etc.

16. Art. 6º, caput

A Anvisa entende que plantas de fabricação de produtos em desenvolvimento (plantas piloto) devem atender integralmente as Boas Práticas de Fabricação, incluindo todos os controles de uma planta de produção farmacêutica (sistemas de ar, layout, controles de contaminação cruzada, etc.)?

Não. O Gerenciamento de Risco da Qualidade determina, de acordo com as fases do desenvolvimento, o grau de atendimento necessário às Boas Práticas de Fabricação referentes aos itens citados.

O único item com aplicabilidade plena em todas as fases do desenvolvimento são as Boas Práticas de Documentação. Outros itens, como qualificação e validação de utilidades, sistemas e equipamentos, devem ter a necessidade governada pelos procedimentos da planta, os quais devem ter sido elaborados com base no Gerenciamento do Risco da Qualidade.

17. Art. 6º, caput

O conceito de ciclo de vida se aplica ao desenvolvimento analítico?

No presente momento a ANVISA ainda não inseriu o referido requerimento regulatório no seu arcabouço normativo. Mesmo que, do ponto de vista técnico, o conceito de ciclo de vida também se aplica ao desenvolvimento analítico.

Entretanto, a Agência acompanha os trabalhos do ICH acerca da revisão dos guias ICH Q2 (R2) e ICH Q14 e a possível incorporação desses requerimentos no arcabouço normativo será precedida de discussões técnicas inclusive com o setor regulado.

18. Art. 6º, caput

Há alguma diferença entre o conceito de ciclo de vida do produto e ciclo de vida útil do produto? Ou ambos englobam as quatro etapas descritas no ICH: Pharmaceutical Development Technology, Transfer Commercial, Manufacturing and Product Discontinuation?

Antes de efetivamente responder perguntas, destacamos excertos da RDC 658/2022 e IN 138/2022:

RDC 658/2022

“Art. 6º As Boas Práticas de Fabricação se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde a fabricação de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até a descontinuação do produto.

(...)

Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

(...)

XVI - existam mecanismos para garantir que os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e posteriormente manuseados de modo que a qualidade seja mantida ao longo do seu período de vida útil;”

IN 138/2022

“Art. 4º Uma abordagem de gerenciamento de riscos à qualidade deve ser aplicada ao longo de todo o ciclo de vida útil de um medicamento.”

Do exposto, esclarecemos que, no contexto do Art. 6º da RDC 658/2022 e do Art. 4º da IN 138/2022, é interpretação da Agência que os conceitos “ciclo de vida do produto” e ciclo de vida útil do produto, referem-se ao conceito de ciclo de vida (contemplando as três etapas constantes do guia do FDA de validação de processo publicado em 2011 e Guia ICH Q8 vigente), sendo: desenvolvimento do produto/desenho do processo; qualificação do desempenho do processo e verificação contínua do processo/produto (até sua possível descontinuação).

Outrossim, o requerimento constante do inciso XVI, Art. 8º da RDC 658/2022 e os termos “período de vida útil do produto” pressupõe relação com o prazo de validade dos lotes produzidos, distribuídos e comercializados com suporte nos dados de estudos de estabilidade.

19. Art. 8º, inciso VII

É entendido que indústria internacional certificada pela Anvisa, que fabrica produtos de licenciamento, deve ser gerenciada como uma empresa terceira ou deve ter uma abordagem diferente devido ao modelo de negócio diferenciado?

Uma empresa fabricante que eventualmente tenha sido certificada pela Anvisa pode ser tratada em abordagem diferente por indicar o cumprimento das BPF, mas não exime a necessidade de tratamento regido pelas regras para contratação de atividades terceirizadas dispostas no Capítulo VII da RDC 658/2022.

20. Art. 8º, inciso IX

O que se compreende por monitoramento de produto?

Compreende-se como monitoramento de produto todos os dados de controle e das verificações planejadas e empregadas para a segurança do processo produtivo com vistas a produzir um medicamento dentro de suas especificações.

Os dados da estratégia de controle são fundamentais para a tomada de decisão em relação à liberação de lote. A estes juntam-se os dados de revisão periódica e de verificação continuada para a tomada de decisão em relação a ações preventivas.

Citam-se, por exemplo, os dados de controle de matérias-primas e materiais de embalagem; o monitoramento ambiental, de pessoal e de utilidades; os controles em processo dos intermediários; e o controle final dos produtos acabados.

21. Art. 8º, inciso XII

É esperado que seja elaborada uma análise de risco para todos os controles de mudanças ("avaliação prospectiva")?

A necessidade da aplicação de uma ferramenta de gerenciamento de risco para o controle de mudança em particular é uma decisão do sistema de qualidade da empresa, que deve ser tomada respeitando-se a complexidade da mudança em questão.

Algumas mudanças simples podem ter os impactos facilmente revelados sem a necessidade da aplicação de uma ferramenta de gerenciamento de risco. Enquanto mudanças complexas necessitarão da avaliação mais profunda que tais ferramentas possam oferecer.

O controle de mudanças deve analisar os possíveis impactos e as ações necessárias para mitigação do impacto da mudança. Estas ações devem ser executadas e as evidências devem ser analisadas pelo Sistema da Qualidade **antes** da implementação da mudança. Assim, como já era previsto na regulamentação anterior, sempre será necessária a avaliação prospectiva da mudança. Não será admitida a implementação de mudanças concomitantemente à avaliação de seus impactos

22. Art. 8º, inciso XIII

É esperado que seja realizada uma avaliação de eficácia após a implementação de uma mudança?

Sim. Cabe à empresa definir em quais casos o mecanismo de avaliação pós-implementação seja necessário com o propósito da verificação de que os objetivos da mudança

foram atendidos. Nos casos em que a avaliação dependa de uma grande coleção de dados, a Revisão Periódica da Qualidade pode ser usada.

Esta ação pós-implementação pode ser uma melhoria da eficiência do processo, quando por exemplo, espera-se uma redução do número de reclamações de comprimidos faltantes ao se instalar um sistema de revisão automática na linha de embalagem.

23. Art. 8º, inciso XIII

A avaliação de eficácia realizada antes do encerramento do controle de mudanças, confrontando ações e evidências, é o suficiente para confirmar se houve ou não impacto na qualidade do produto?

De maneira generalista sim. Todavia é importante esclarecer que a avaliação de eficácia é um item e a confirmação da ausência de impactos é outro. Em todos os controles de mudança, os impactos da implementação da mudança devem ser corretamente identificados durante a análise de risco e, para cada impacto identificado deve ser estabelecida uma ação dentro do plano de ações visando seu controle ou mitigação. Aqueles impactos não controlados ou não mitigados impedem a implementação da mudança.

A avaliação de eficácia antes do encerramento de uma mudança trata-se de uma ação que visa certificar o ganho de eficácia ao processo e por muitas vezes necessita da produção de lotes de tamanho comercial para que a devida verificação.

Por exemplo: Numa mudança onde se pretende instalar uma balança de checagem de peso em uma linha de embalagem secundária, teríamos os seguintes pontos a serem controlados ou mitigados antes da implementação: procedimentos de calibração e manutenção preventiva; estudos de qualificação do equipamento; procedimentos de limpeza e operação; treinamento; alterações das instruções de fabricação; dentre outros.

Nesse exemplo, a avaliação da eficácia poderia ser uma ação pós-implementação, onde se buscaria verificar, por exemplo, uma diminuição dos números relacionados a reclamações de produtos incompletos oriundos desta linha de embalagem. Ou uma averiguação prévia, quando pudesse ser previsto quais controles automáticos deveriam ser previamente qualificados e validados.

24. Art. 8º, inciso XIII

Para cumprimento do inciso XIII do Art. 8º, uma avaliação retrospectiva é feita para todas as mudanças de modo a avaliar se surgiu algum risco decorrente desta mudança e se o objetivo pretendido foi alcançado. Porém, esta avaliação é realizada durante o processo de autoinspeção e auditoria interna apenas. Pode-se entender que com esta metodologia cumpre com os requerimentos da Anvisa?

Na verdade tal ação atende o requerimento do inciso XIII quando não substituir as aprovações antes da implementação (inciso XII). A avaliação prospectiva de mudanças planejadas e sua aprovação devem ocorrer antes da implementação. Por seu lado, os mecanismos de autoinspeção e auditoria interna são ações de rotina (processo já implementado) com metodologias e amostragens particulares que também podem não cumprir com todas as necessidades de checagem de um controle de mudanças.

25. Art. 8º, inciso XV

O responsável técnico deve liberar todos os lotes de produtos comercializados?

Antes de tudo cabe esclarecer que o Anexo 16 das Diretrizes de Boas Práticas da União Europeia, denominado como *Certification by a Qualified Person and Batch Release* não foi adotado pelo PIC/S. Portanto, na RDC 658/2022 não adotamos um modelo de liberação de lotes em que o Responsável Técnico assume exatamente o mesmo papel da *Qualified Person*.

É possível verificar que o PIC/S tomou o cuidado de substituir o termo *Qualified Person* por *Authorized Person* em todos os pontos de sua norma justamente por não ter adotado o Anexo 16 das Diretrizes de Boas Práticas da União Europeia.

Para efeitos didáticos percebam os conceitos aplicáveis a cada um dos termos:

- **EU - Qualified Person (QP):** *the person defined in Article 48 of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 52 of Directive 2001/82/EC ([Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release](#))*. As disposições de capacitação e qualificação do QP são dadas nos artigos 48 e 49 da [Directive 2001/83/EC](#)
- **PIC/S - Authorized Person:** *person recognized by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience* (<https://picscheme.org/docview/4102>).

No Brasil, visando a viabilidade das operações de liberação na produção farmacêutica brasileira, cabe ao responsável técnico a missão de garantir que a certificação dos lotes para liberação ao mercado atenda aos requisitos de seu registro e das Boas Práticas de Fabricação. Sendo assim, todas as vezes o termo *Authorized Person* aparece com sentido amplo, exclusivas e indelegáveis ao Farmacêutico Responsável, o mesmo foi traduzido para Responsável Técnico (RT). Entretanto, todas as vezes em que o termo *Authorized Person* aparece com um sentido “operacional”, este foi traduzido para “pessoa(s) delegada(s) pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica”.

Essa tradução foi realizada considerando que, devido ao alto volume da produção que por vezes chega à ordem de 1.500 lotes ao mês em certas empresas, não seria viável requerer que a liberação de todos os lotes fosse realizada por uma única pessoa (RT).

Pelo ponto de vista do risco, é mais prudente requerer que uma pessoa certifique que os processos empregados na liberação atendam às diretrizes de registro e BPF para os produtos fabricados por meio de um sistema de qualidade robusto. Ainda, que se institua um procedimento de liberação, onde pessoas capacitadas e qualificadas realizem cada uma das atividades necessárias à liberação de um lote para o mercado.

26. Art. 8º, inciso XV

Quem é responsável pela liberação do produto? É o responsável técnico?

Conforme detalhado na resposta anterior ([Art. 8º, inciso XV](#)), as pessoas delegadas pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica designadas são responsáveis pela liberação do produto para o mercado.

27. Art. 8º, inciso XVI

Posteriormente manipulado significa ter instruções claras em bula e cartucho, quando necessário?

Se a questão for relacionada ao termo “posteriormente manuseados”, nos referimos as condições físicas de embalagem, empacotamento, armazenamento e distribuição que não devem danificar o produto durante seu período de vida útil.

28. Art. 8º, inciso XVII

Qual é o entendimento da GGFIS sobre a diferença de conceito entre autoinspeção e auditoria da qualidade? Esses termos podem, na prática, serem considerados equivalentes?

Muito embora tenham o mesmo objeto, os dois assuntos são considerados complementares e são executados por diferentes atores.

O termo autoinspeção é reservado a situações em que um pessoal interno efetua o diagnóstico das potenciais deficiências da empresa de acordo com os procedimentos instituídos pelo sistema de gestão da qualidade.

Já o termo auditoria da qualidade é relacionado a um diagnóstico realizado por um grupo externo ou independente com uma abordagem mais abrangente. Por exemplo, auditorias em terceiros ou auditorias contratadas pela empresa para o diagnóstico de seu próprio sistema de gestão da qualidade. De maneira similar, a Auditoria de Qualidade também pode ocorrer pelos profissionais da empresa sobre seus prestadores de serviço ou fornecedores de material.

29. Art. 8º, § 4º

Para cumprimento do § 4º, do Art. 8º, para ações corretivas e preventivas oriundas de problemas de alto impacto, são criadas ações extras de verificação de efetividade. Se a efetividade de ações provenientes de problemas de médio e baixo impacto são verificadas somente durante a realização de autoinspeções e auditorias internas, entende-se que essa metodologia cumpre os requerimentos da Anvisa?

De maneira geral, sim. Mas é preciso perceber que o sistema de gestão da qualidade farmacêutica da empresa deve definir os níveis de risco e o momento mais oportuno para a verificação da eficácia das ações decorrentes do CAPA implementado.

Paralelamente sugerimos avaliar as diretrizes do item 3 (princípios do gerenciamento do risco da qualidade) da versão vigente do ICH Q9 quanto a “nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gerenciamento do risco da qualidade deve ser comensurado com o nível de risco”. E o § 3º, Art. 4º da RDC 658/2022 (revisão gerencial), cujo objetivo maior é subsidiar tomadas de decisões e ações que promovam a melhoria contínua.

30. Art. 9º

Da interpretação do dispositivo de norma constante do referido artigo e do ponto de vista de qualidade, a responsabilidade pela definição das responsabilidades e autoridades recai sobre a “Gestão Superior” ou sobre o “Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica”?

Essencialmente, a definição das responsabilidades e autoridades (organograma) com suas respectivas comunicações e implementações em toda a organização é atribuição do “Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica”.

Por sua parte a Gestão Superior deve garantir a disponibilidade dos recursos adequados, participar como liderança ativa no Sistema de Qualidade Farmacêutica e garantir o apoio e comprometimento da equipe.

31. Art. 10

O que é esperado na revisão periódica do gerenciamento do Sistema da Qualidade Farmacêutica? Reuniões periódicas? Trata-se de reuniões periódicas entre a Qualidade e demais áreas da empresa? Como será auditado o art. 10?

A revisão gerencial é de fato uma reunião periódica cujo objetivo é avaliação da efetividade e adequação dos sistemas de qualidade da empresa. Nessa reunião devem estar presentes todas as pessoas que ocupam posições hierárquicas superiores, incluindo da Alta Administração.

Para que a política de revisão gerencial funcione, a empresa deve dispor de um procedimento que especifique quais são os itens de qualidade passíveis de revisão pela alta administração. Este procedimento deve detalhar os indicadores que revelem o desempenho do Sistema de Qualidade da empresa, possibilitando que os gestores concluam se o Sistema de Qualidade da empresa está em uma melhoria contínua.

Na Reunião Gerencial tipicamente são revistos indicadores qualitativos e quantitativos do Sistema de Qualidade como: número e tipo de reclamações de mercado; número e tipo de desvios; resultados das auditorias internas e situação de suas ações corretivas associadas (caso existam); resultados das auditorias externas incluindo inspeções realizadas por autoridades sanitárias; eventos adversos não previstos ou fora de tendência; resultados de desempenho dos processos de fabricação; status de qualificações, validações, novos projetos ou qualquer outro assunto considerado relevante para a melhoria.

Essa ferramenta do Sistema de Qualidade fornece à posição máxima da empresa a possibilidade de observar o desempenho da organização rumo à melhoria contínua. Ainda, nos casos com respostas negativas, dá a possibilidade para a organização, representada pelo seu poder decisório máximo, rever suas políticas e seus procedimentos de qualidade.

Em uma inspeção sanitária, as empresas devem apresentar quais foram os pontos apresentados durante as revisões gerenciais e os registros que comprovem decisões, encaminhamentos e ações das posições hierárquicas superiores em relação aos dados apresentados. As informações tratadas nessas reuniões, inclusive desvios, por princípio não se configuram em não conformidades de um relatório de inspeção e devem estar acessíveis aos inspetores. As ações corretivas devem ser devidamente registradas e implementadas.

32. Art. 10

Qual a periodicidade mínima necessária? Existem casos que ensejam a realização imediata de uma revisão?

A RDC 658/2022 não define frequência mínima para reuniões gerenciais. Entretanto, a frequência estabelecida não deve ser tão baixa a ponto de propiciar a ineficiência do Sistema de Qualidade.

As autoridades sanitárias avaliam a capacidade da empresa em promover a melhoria contínua de seus sistemas da qualidade. Em casos que for percebido inércia do sistema de qualidade farmacêutica ou ineficiência das ações decorrentes de uma revisão gerencial, pode-se concluir pela sua inefetividade.

De forma geral, revisões gerenciais são planejadas antecipadamente dentro de prazos procedimentais. Entretanto, cabe a própria organização definir a necessidade de reuniões emergenciais, caso sejam necessárias

33. Art. 10

Para demonstrar a revisão periódica do gerenciamento do sistema da qualidade, em uma inspeção, as empresas devem apresentar quais foram os pontos apresentados durante as revisões gerenciais e os registros que comprovem as decisões, encaminhamentos e ações das posições hierárquicas superiores em relação aos dados apresentados. Como seriam feitos esses registros? Atas e análise de riscos? O que seria uma revisão gerencial propriamente dita?

A respostas às duas últimas questões dá direcionamento para parte dar respostas.

O conjunto de informações que são acessadas durante uma inspeção parte do procedimento que especifica quais são os itens passíveis de revisão pela alta administração com os detalhes dos indicadores que revelam o desempenho do Sistema de Qualidade Farmacêutico da empresa com vistas a melhoria contínua.

Além disso todas as informações geradas podem ser acessadas e avaliadas pelo inspetor para fins de avaliação da efetividade do assunto. Geralmente os registros de revisões gerenciais são feitos com o arquivo dos tópicos e dados discutidos e as respectivas atas. Para detalhes e referências, também sugerimos uma leitura sobre o assunto de revisão gerencial no ICH Q10 e ISO 9001:2015.

34. Art. 11, parágrafo único

Considerando o Guia para Arquivo Mestre de Planta (AMP) e seu respectivo Perguntas & Respostas (P&R), lançado recentemente, as informações do Manual da Qualidade podem estar inseridas no AMP. Desta forma, sendo o AMP obrigatório, não podemos já considerá-lo diretamente na RDC ao invés de manter o Manual da Qualidade, evitando dúvidas e padronizando a documentação?

Na verdade, são dois documentos com objetivos distintos. O AMP é um resumo informativo sobre instalações, utilidades, produtos fabricados, organização hierárquica e outras documentações dentre outros fatores do *site* fabril.

Por sua vez, o Manual da Qualidade apresenta o detalhe das diretrizes de qualidade relacionadas com os diferentes processos, sistemas e equipamentos de fabricação, além das utilidades que podem ter impacto sobre a qualidade do produto.

Exemplificando: Buscamos o AMP para obtenção da informação de número de funcionários em cada área da empresa. Enquanto a informação sobre as diretrizes de qualificação e capacitação é pesquisada no Manual da Qualidade. A informação sobre a tecnologia do sistema de água da empresa será verificada no AMP. Já a informação quanto às diretrizes de calibração,

manutenção, qualificação e validação de utilidades da empresa, será buscada no Manual da Qualidade.

35. Art. 12, § 2º, inciso IV

Para os produtos fabricados fora do Brasil, será aceito que as instruções e procedimentos relacionados ao inciso IV, § 2º do art. 12 estejam descritos no idioma nativo do país?

Sim, claro. As instruções e os procedimentos devem ser escritos no idioma de preferência do país/região onde são fabricados justamente para que sejam considerados claro e inequívocos pelas exigências do art. 12.

Sugestivamente, durante inspeção da Anvisa, a empresa inspecionada deve ser capaz de prover tradução simultânea ou pode apresentar versões traduzidas, sobretudo quando os documentos não estiverem escritos nos idiomas inglês e espanhol.

36. Art. 12, § 2º, inciso VII

O que é considerado desvio de qualidade significativo? E a necessidade de investigação?

A avaliação de um risco é uma variável dependente no conhecimento científico e proteção ao paciente, além do nível de risco ser uma combinação entre o nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gerenciamento de risco (vide ICH Q9, item 3).

Essa classificação está ligada totalmente as experiências e expertise do fabricante e a RDC 658/2022 possibilita maior autonomia que a empresa seja responsável por delimitar ou definir quando será necessário buscar a causa raiz.

Como ilustração, e não criando uma regra, um desvio de qualidade significativo pode ser entendido como aquele classificado como crítico ou maior.

Os desvios de qualidade críticos seriam aqueles que possuem impacto direto nos seguintes requisitos:

- Saúde do paciente/usuário ou podem comprometer a eficácia do tratamento;
- Afetam ou comprometem a qualidade do produto;
- Infringem algum aspecto significativo da norma ou regulamentação com impacto direto na qualidade do produto.

Por exemplos de desvios de qualidade críticos poderíamos citar: contaminação cruzada (cartucho (embalagem) de um medicamento e blister contendo comprimidos de outro produto ou de dosagem diferente); teor do ativo acima ou abaixo da especificação (OOS); contaminação microbiológica; degradação do medicamento; mancha no cartucho que impede a leitura do nome ou dosagem do produto; objeto estranho ao medicamento encontrado neste.

Os desvios de qualidade maiores seriam aqueles desvios caracterizados como uma falha de qualidade (isolada, pontual ou significativa), mas que não comprometesse:

- A segurança;

- Os direitos do consumidor;
- O bem-estar dos pacientes/usuários.

Como exemplos de desvios de qualidade maiores poderíamos citar: falha no sistema de inspeção visual na embalagem primária, liberando um blister com alvéolo vazio (este desvio prejudica o tratamento do paciente em termos de quantidade de medicamento, mas não afeta diretamente a saúde); ausência de bula; mancha no cartucho que prejudica a leitura do nome ou dosagem do produto.

Por fim, os desvios de qualidade menores seriam aqueles que ocorrem isoladamente ou que não possuem qualquer impacto na:

- Saúde;
- Na qualidade do produto.

Geralmente, desvios de qualidade menores se relacionam com a aparência, mas não à qualidade do produto. Ou relacionam-se com descumprimentos de requisitos internos da empresa sem impacto no produto ou nos seus pacientes.

Como exemplos de desvios de qualidade menores teríamos: mancha no cartucho sem prejuízo de leitura de informações imprescindíveis do medicamento; sujeira na embalagem.

Ressalta-se novamente que cabe à empresa proceder uma avaliação inicial e classificar os desvios em críticos, maiores ou menores ou até mesmo em incidentes de qualidade. Se, na avaliação inicial o desvio for considerado como menor e não foi diagnosticado que a falha é reincidente, deve-se concentrar esforços na avaliação de impacto dos produtos produzidos e nas correções.

Os casos reincidentes, ou com maior impacto no sistema de qualidade e/ou produtos, merecem uma avaliação completa e robusta correlacionando-se todas as informações disponíveis para chegar à real causa raiz.

37. Art. 13

Quando o medicamento possui locais de produção (até a etapa de granel) e embalagem diferentes, podem ser utilizados os dados de análises físico-químicas realizadas no produto a granel para a liberação do produto final onde ocorrem as etapas de embalagem?

Sim, de maneira geral os dados de análises físico-químicas do produto a granel poderiam ser utilizados para subsidiar a decisão da liberação do produto acabado no local/embalador. Essa condição é possível desde que se perceba que o tempo até a embalagem e a própria ação de embalar não altere significativamente os resultados prévios. Essa consideração ocorre em desdobramento de um estudo de validação de processo, holding time e confirmação de resultados.

Para fundamentação, faz-se necessário a leitura dos seguintes itens destacados:

Na RDC 658/2022:

“Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

(...)

VIII - um estado de controle seja estabelecido e mantido por meio do desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto;

(...)

Art. 13. O Controle de Qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos **procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados**, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória.

(...)

Art. 237. A avaliação do produto acabado deve abranger todos os fatores relevantes, incluindo, mas não limitados a:

I - condições de produção;

II - resultados de testes em processo;

III - revisão da documentação de fabricação (incluindo embalagem);

IV - conformidade com a especificação do produto acabado em sua embalagem primária; e

V - avaliação do produto em sua embalagem final.

(...)

Art. 250. O plano de amostragem utilizado deve ser adequadamente justificado e baseado em uma abordagem de gerenciamento de risco.”

Para além do supracitado, cabe ao SGQF das organizações envolvidas na cadeia de valor (de fabricação; produção; ensaios e liberação) do medicamento, acordar, definir estratégias, deveres e responsabilidades, de forma que não só os requerimentos constantes dos artigos (8º, inciso VIII, e 13) sejam cumpridos. Mas também os requerimentos constantes dos artigos 237 e 250 da RDC 658/2022.

Para concluir, de forma a estruturar e definir a estratégia a ser implementada pela empresa, recomenda-se a leitura e interpretação do documento “*Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A, a Current Step 4 Version, Dated 6 October 1999.*”, que no seu item 2.3 diz:

“2.3 In-process Tests. (...) Certain tests conducted during the manufacturing process, where the acceptance criterion is identical to or tighter than the release requirement, (e.g., pH of a solution) may be sufficient to satisfy specification requirements when the test is included in the specification. However, this approach should be validated to show that test results or product performance characteristics do not change from the in-process stage to finished product.”

38. Art. 14, inciso II

A GGFIS entende que a amostragem não precisa ser obrigatoriamente realizada por colaboradores pertencentes ao Controle de Qualidade? Entende que a atividade pode ser realizada por colaboradores de outros departamentos desde que devidamente capacitados?

A norma prevê que o profissional seja autorizado, devidamente capacitado e treinado para coletar amostras. Nesse sentido, a preferência é o pessoal esteja ligado ao controle de qualidade por ter maior proximidade com as rotinas laboratoriais e perceber os desdobramentos da correta coleta.

O inciso do II do Art. 14 está incluído na Seção III, Controle de qualidade. Assim sendo, o que se esperaria era que o pessoal seja desse departamento. Por outro lado, o fabricante pode utilizar de alternativas quando perceber que determinada amostragem possa gerar risco de contaminação ao produto, como na entrada de pessoal extra em área limpa.

Então, sugere-se avaliar cada caso particular com vistas a gerenciar e mitigar o risco de contaminação ou de coletas de amostras equivocadamente.

Ver também respostas aos [Arts. 236 e 237](#).

39. Art. 14, inciso VI

O art. 14, inciso VI, atribui a revisão da documentação de produção ao Controle de Qualidade. Será aceito a realização da atividade pela Garantia da Qualidade?

Ver resposta anterior ([Art. 14, inciso II](#)) e aos [Arts. 236 e 237](#).

40. Art. 14, inciso VII

A pessoa autorizada para efetuar a liberação de produtos precisa ser um dos responsáveis técnicos? Não ficou claro o conceito de pessoa autorizada.

Ver respostas dos itens [Art. 8º, inciso XV](#).

41. Art. 14, inciso VIII

Existem casos de embalagens múltiplas e hospitalares, é necessário manter todas as unidades?

Não necessariamente. A quantidade de unidades de produtos acabados que vão para amostra de referência podem ser intercambiáveis quando tiverem a mesma apresentação.

Na verdade, as diretrizes de guarda para amostras são definidas pela IN 139/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às amostras de referência e de retenção.

O conceito de amostra de referência dado no art. 3º da referida IN é:

“Art. 3º 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;” (grifo nosso)

Portanto, cabe à empresa guardar o suficiente para duas análises completas de matérias-primas, material de embalagem, medicamento na embalagem primária e materiais impressos conforme provisão adicional dada nos arts. 5º, 6º e 7º da IN 139/2022

Assim sendo, no que se refere a materiais de embalagem, materiais impressos e medicamento na embalagem primária, cabe à cada empresa definir o que será mais prático.

42. Art. 15

Entende-se que a verificação da adequação das especificações aplicadas para matéria-prima não se aplica para especificações compendiais. Está correto este entendimento? E quando for não compendial, essa verificação seria apenas de parâmetros críticos, tais como teor e degradação?

A questão proposta talvez não tenha sido compreendida com o devido sentido. A essência do Art. 15 é a verificação da qualidade do produto por meio da avaliação da adequação das especificações aplicadas também para a matéria-prima, dentre outros. Por sua vez, compreende-se como adequação, que os métodos e resultados sejam apropriados e condizentes com as especificações esperadas e aprovadas no registro.

Por princípio, não há exclusão de qualquer método ou ensaio nessa avaliação, mesmo porque existe a necessidade de averiguar ocorrência de mudanças de métodos analíticos. Então, para atendimento do previsto no Art. 15 é entendimento da Agência que, ainda que as MP's sejam compendiais, as empresas não estão isentas de garantir que as especificações das mesmas estejam adequadas aos processos.

Para maior entendimento e reflexões técnicas e organizacionais para a tomada de decisão das ações acerca das verificações acerca da adequação das especificações aplicadas às MP's, recomendamos as leituras e interpretações conjuntas dos seguintes dispositivos da RDC 658/2022: Art. 15; inciso III do Art. 37; Art. 129 e Art. 130.

43. Art. 15

Conforme o dispositivo normativo do artigo relacionado, “medicamentos autorizados” serão aqueles considerados registrados na atualidade?

Sim. De fato, a revisão periódica de qualidade deve ser realizada para todos os produtos autorizados (medicamentos regularizados na Anvisa, sejam eles registrados ou notificados) na atualidade e comercializados (incluindo os medicamentos exclusivos para exportação).

Quando o produto registrado não tiver sido comercializado em determinado ano (ou em períodos desde a data do registro), justificativas e evidências devem ser apresentadas à autoridade sanitária quando solicitadas para fundamentar a ausência de relatórios de revisão.

44. Art. 15

As revisões periódicas da qualidade devem ser realizadas pelos laboratórios de controle de qualidade locais de empresas importadoras de medicamentos?

Na verdade, deve haver um acordo técnico entre o importador e o fabricante internacional para definir a responsabilidade na elaboração da revisão de qualidade do produto. Ainda, a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da qualidade Farmacêutica daquele responsável pela certificação final do lote deve assegurar a precisão e pontualidade do documento.

Conforme art. 20 e seu parágrafo único:

“Art. 20. Se o detentor do registro não for o fabricante do medicamento, deve existir um acordo técnico implementado entre as partes que defina as respectivas responsabilidades na elaboração da revisão de qualidade do produto.

Parágrafo único. A Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica responsável pela certificação final do lote, juntamente com o detentor do registro, deve assegurar que a revisão de qualidade seja precisa e efetuada dentro do prazo estabelecido.”

45. Art. 16

Poderão ser consideradas revisões com período de avaliação inferior a 12 meses, para os casos em que há produção de muitos lotes?

Sim.

A norma determina que as revisões da qualidade do produto devem ser normalmente conduzidas e documentadas anualmente. Contudo, a frequência necessária pode ser ampliada, dependendo dos resultados obtidos quanto à consistência do processo, à adequação das especificações aplicadas tanto para matéria-prima quanto para produto acabado, a quaisquer tendências identificadas, entre outros fatores.

46. Art. 17, caput

Revisão da Qualidade do Produto seria o RPP (Revisão Periódica de Produto)?

O termo Revisão da Qualidade do Produto (RQP) é sinônimo para Revisão Periódica de Produto, desde que o conteúdo atenda às disposições da Seção IV, Capítulo II, das Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (RDC 658/2022).

47. Art. 17, inciso I

O que se espera da análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas?

Verificar resposta ao [Art. 181, inciso I](#).

48. Art. 17, inciso I

A Agência descreve como necessário, na Revisão da Qualidade do Produto, considerações sobre "revisão das matérias-primas, incluindo os materiais de

embalagem utilizados no produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes e, em especial, a análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas". Como essas informações também são monitoradas no acompanhamento da qualidade de fabricantes/fornecedores, qual o nível de detalhamento esperado para a Revisão da Qualidade do Produto?

De fato, não há padronização sobre como essas informações devem ser apresentadas. De maneira geral, a empresa deve apresentar um resumo da cadeia de fornecimento de matérias-primas de maneira a atender os requisitos das Seções V e VII do Capítulo VI da RDC 658/2022.

O resumo pode contemplar informações sobre alterações na fonte ou especificações das matérias-primas e materiais utilizados; se estas estão adequadas para garantir a qualidade do produto final; se os fornecedores estão qualificados conforme o descrito no Programa de Qualificação de Fornecedores da empresa.

As informações podem ser coletadas nos registros dos sistemas da Garantia da Qualidade como Controle de Mudanças, Gerenciamento de Desvios, Gerenciamento de dados laboratoriais ou registros de recepção e inventário de materiais.

49. Art. 17, inciso I

Com relação ao material de embalagem, seriam apenas os materiais de embalagem primários que são os que estão em contato direto com o produto?

Pelo contrário. Além dos os materiais de embalagem primário, também devem ser avaliados os materiais de embalagem secundária.

50. Art. 17, inciso II

A Agência espera a "revisão dos controles em processos críticos e dos resultados de controle de qualidade dos produtos acabados" na Revisão da Qualidade de Produtos. Há recomendações para o tratamento estatístico a ser desenvolvido e os critérios a serem considerados?

A revisão dos controles e resultados depende de cada produto e de seus processos. O conhecimento de cada processo fabril e suas determinantes é uma propriedade que os fabricantes desenvolvem desde as etapas iniciais da pesquisa e desenvolvimento até a validação de processo e monitoramento dos controles em processo.

Por essas razões a tarefa de definir o que é esperado no âmbito estatístico pode acenar para diversos itens de controle de processo, variabilidade e tendência de resultados. Assim, recomenda-se recorrer a literatura especializada para estruturar e implementar procedimentos para avaliações estatísticas das características dos processos e produtos e eleger as ferramentas estatísticas mais apropriadas. Inclusive, levando-se em conta os objetivos do que avaliar, por exemplo, se os dados são contínuos ou discretos, se seguem distribuição normal e etcetera.

51. Art. 17, incisos IV e VIII

Com relação aos incisos IV e VIII do art. 17, qual é a expectativa da Agência quanto às "investigações realizadas" citada nestes dois incisos? É esperado no RQP um resumo destas investigações?

A expectativa é a edição de um apanhado de informações que incluem: a identificação/descrição dos eventos, classificação de risco, investigação sistemática, apontamento por causa-raiz e o desfecho relacionado com eventuais ações corretivas e preventivas com suas respectivas análises de efetividade.

52. Art. 17, inciso VI

Como que a agência espera ser apresentado essas informações?

Todas as alterações pós-registro contempladas pela RDC 73 devem ser remetidas na Revisão de Qualidade do Produto? Ou apenas aquelas que potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento?

As alterações pós-registro devem ser apresentadas de forma objetiva com um breve resumo sobre o objeto de cada alteração pós-registro e sua situação de aprovação. Todas as solicitações de alterações pós-registro devem estar contempladas na Revisão de Qualidade do Produto.

53. Art. 17, inciso VI

A Agência espera que na Revisão da Qualidade do Produto seja incluída "revisão das alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas, incluindo aquelas relativas a produtos registrados em outros países (apenas para exportação);". Enquadra-se neste item até as mudanças, bem como os planos de ação em andamento, já informadas em HMP? Não seria uma duplicidade desnecessária?

Sim. Todas as alterações devem constar das Revisões da Qualidade do Produto. De fato, as documentações relacionadas a BPF podem ser as mesmas de outros documentos, inclusive aqueles relacionados ao registro do medicamento (por exemplo: validação de metodologia analítica). Entretanto, ao contrário dos objetivos protocolares do Histórico de Mudanças do Produto, a revisão da qualidade do produto tem o objetivo de prover evidências para melhoria dos processos e produtos.

54. Art. 17, inciso VI

O que deve ser contemplado nesse item, uma vez que as alterações pós registro deferidas já são gerenciadas pela ferramenta de Gestão de Mudança e os produtos já fazem parte de um cronograma de execução?

De fato, o que se espera é um resumo de todas as alterações em documento que possibilite a avaliação geral do produto num período de tempo.

55. Art. 17, inciso VI

Preciso incluir na minha Revisão da Qualidade do Produto todas as alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas ou somente para os produtos que são exportação?

Conforme art. 17, inciso VI, deve ser incluída na Revisão da Qualidade do Produto (RQP) a revisão de todas as alterações pós-registro, incluindo as alterações pós-registro de produtos registrados em outros países, que sejam destinados apenas para exportação.

56. Art. 17, inciso VII

O inciso VII do Art. 17 prevê a revisão dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento. Aplica-se ao acompanhamento dos resultados dos estudos de estabilidade de longa duração?

Conforme Perguntas e Respostas, o instrumento correto de avaliação da estabilidade é a estabilidade de acompanhamento, por ser realizada com lotes comercializados.

Entretanto, existem alterações pós-registro que requerem estudo de estabilidade acelerada e de longa duração, mesmo que a alteração seja de implementação imediata (ex. alteração de tamanho de lote).

Desta forma, considerando que estas também são estabilidades de lotes comercializados, nestes casos, também deverão ser reportadas no RQP do período correspondente?

O art. 17, inciso VII, determina apenas a revisão dos resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento. A Revisão da Qualidade do Produto destina-se à avaliação da performance de produtos em produção comercial e, para estes, o instrumento correto de avaliação da estabilidade é a estabilidade de acompanhamento.

Outros tipos de estudo de estabilidade são realizados no pré-comercialização e, portanto, refletem a adequação do registro ou do pós-registro pretendidos e não as pequenas variações cumulativas da rotina produtiva. Os estudos de longa duração são necessários para o registro inicial do produto ou quando realizadas determinadas alterações pós-registro.

Contudo, se for permitida a comercialização paralela à execução do estudo de estabilidade de longa duração ou acelerada em alguma alteração pós-registro em particular, nesta condição excepcional, estes estudos de estabilidade em lotes comerciais serão objeto de citação e revisão na RQP.

57. Art. 17, inciso VII

Quais ferramentas estatísticas a agência espera que sejam utilizadas para inferir tendências adversas nas avaliações de resultados de estabilidade e acompanhamento de forma satisfatória?

Na verdade, cabe ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica definir a ferramenta estatística adequada para as avaliações das tendências das amostras dos estudos de estabilidade de acompanhamento com base nos conceitos de gerenciamento de risco.

Para a construção do conhecimento e tomada de decisão, recomendamos as leituras e interpretações das seguintes referências (lista não exaustiva):

- Guia ICH Q1E (*Evaluation for Stability Data*), versão corrente, passo 4, disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> Acesso em 15 set. 2019.

- LITTLE, T. A. *Out of Trend Identification and Removal in Stability Modelling and Regression Analysis*. Thomas A. Little Consulting. Disponível em: <https://www.thomasalittleconsulting.com/publications/articles/Out-of-Trend-Identification-and-Removal-in-Stability-Modelling.pdf> Acesso em 16 set 2021.
- TORBOVSKA, A. *Methods for Identifying Out-of-Trend Results in Ongoing Stability Data*. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/262484875_Methods_for_Identifying_Out-of-Trend_Results_in_Ongoing_Stability_Data Acesso em 16 set 2021.

58. Art. 17, inciso IX

Como se espera o reporte deste item na RQP? A revisão das ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamentos pode ser realizada mediante avaliação dos planos de ação/efetividade de desvios e reclamações de produtos?

Na verdade, espera-se a demonstração da eficácia das ações corretivas. Como uma ação corretiva destina-se à eliminação de uma causa raiz, a sua verificação de eficácia se dá pela eliminação da recorrência do problema, que é o efeito da causa raiz.

Portanto, a empresa deve demonstrar a eficiência das ações corretivas por meio da eliminação definitiva do problema. Desvios que ocorrem repetidamente demonstram a ineficiência das ações corretivas.

59. Art. 17, inciso X

O que é uma revisão dos compromissos pós-aprovação?

O termo “revisão dos compromissos pós-aprovação” refere-se à atividade em visitar os compromissos firmados com a autoridade sanitária responsável pela avaliação e concessão de registro(s) e/ou deferimentos de alterações pós-registro.

Em algumas situações, o registro ou o pós-registro é aprovado pela autoridade sanitária com o estabelecimento de compromissos pós-aprovação para a empresa. Cita-se, como exemplo, a correção de não conformidades menores que não impactam na qualidade, segurança ou eficácia do produto.

Ressalta-se que tais decisões da autoridade sanitária não se constituem em regra, requerendo embasamento técnico e justificativas fundamentadas na avaliação do benefício X risco à saúde da população. Essas decisões ocorrem quando o interesse público prevalece sobre os interesses financeiros e comerciais das empresas.

A atividade de revisão de tais compromissos pelas empresas é necessária, pois a manutenção de tais concessões e deferimentos está atrelada ao cumprimento dos prazos de adequações dos produtos junto à autoridade responsável.

60. Art. 17, inciso X

Na perspectiva da Agência, as ações de pós-registro informadas nos planos de ações dos históricos de manutenção dos produtos são equivalentes aos compromissos pós-aprovação? Em caso negativo, qual seria a expectativa da agência em relação a este item?

Para entendimento do conceito de compromissos pós-registro, verificar resposta anterior ([Art. 17, inciso X](#)). Ações dos históricos de manutenção dos produtos são alterações pós-registro, enquadrando-se no art. 17, inciso VI.

61. Art. 17, inciso XI

No Guia sobre Revisão Periódica de Produto, de 2012, baseado na RDC nº 17/2010, a revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como HVAC, água, ar comprimido, etc., utilizados na fabricação do produto em escopo, não era essencial.

Com a redação dada pelo art. 17, inciso XI, da RDC nº 658/2022, qual a orientação da Anvisa, uma vez que a qualificação e a validação normalmente afetam vários produtos e não apenas um?

Entendemos que é mais adequado que essa avaliação seja parte dos documentos de requalificação, não sendo necessária repeti-la na Revisão da Qualidade do Produto.

Para o atendimento ao art. 17, inciso XI, não é necessário que a empresa conduza a Revisão da Qualidade do Equipamento/Sistema dentro da Revisão da Qualidade do Produto (RQP).

Como explicado na pergunta, um mesmo equipamento ou sistema pode atender a vários produtos. Assim, a Revisão da Qualidade do Produto pode apenas citar a Revisão da Qualidade do Equipamento/ Sistema.

Adicionalmente, destacamos que o Guia sobre Revisão Periódica de Produto de 2012 não se encontra mais vigente.

62. Art. 17, inciso XI

Qual a expectativa da agência quanto a esta avaliação?

Ver resposta ao [Art. 17, inciso XI](#).

63. Art. 19

O que se entende por justificado "cientificamente"?

O termo cientificamente nesse caso remete a avaliações que levam a concluir com diferentes produtos tem características similares e que a abordagem seja representativa a todos de uma única vez. O RQP pode ser realizado pelo agrupamento de produtos por uma característica/tipo particular. Os produtos agrupados devem ser da mesma forma farmacêutica; devem conter os mesmos ingredientes ativos e excipientes ou serem muito similares; e devem ser fabricados usando o mesmo tipo de equipamento.

De qualquer forma, os fabricantes devem revisar todos os lotes dentro do agrupamento. A justificativa para os agrupamentos selecionados deve ser documentada no relatório RQP, ou alternativamente, dentro do procedimento de RQP, caso a estratégia de agrupamento seja mantida para diferentes grupos e em RQPs sucessivos.

Agrupamentos **não devem ser justificados** exclusivamente com base em **fatores comerciais**.

São considerados bons exemplos de agrupamentos:

- Apresentações iguais de um mesmo produto, mas com tamanhos diferentes;
- Ingredientes e embalagem primária iguais, mas os produtos são de diferentes dosagens;
- Os produtos são iguais, porém têm diferentes números de registro e são comercializados em diferentes países.

São considerados exemplos inadequados de agrupamentos:

- Produtos com o mesmo ativo, contudo com excipientes muito diferentes;
- Formas farmacêuticas diferentes do mesmo produto.

A discussão efetuada neste tópico tem como referência o documento “Guidance for Industry: Product Quality Review” da autoridade sanitária de Hong Kong que é membro do PIC/S (https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/en/doc/guidelines_forms/Guidance%20for%20industry_PQR_201312.pdf).

64. Art. 20

Quanto às responsabilidades atribuídas ao responsável técnico, para empresas que possuam mais de um endereço fabril/escritório, o responsável técnico limita-se ao declarado no registro do produto ou estende-se aos responsáveis técnicos das licenças de funcionamento municipal do(s) respectivo(s) site(s) fabril? Ambos poderiam ser responsáveis pelo Sistema da Qualidade e liberação do produto, por exemplo?

Considerando que os responsáveis técnicos da(s) licença(s) fabril(is) estão acompanhando o processo e têm conhecimento da rotina do site fabril, eles devem ser os responsáveis pelos assuntos pertinentes a esta função neste estabelecimento.

Ver resposta complementar no [Art. 3º](#).

65. Art. 21, parágrafo único

Com relação ao art. 21, parágrafo único, o que podemos entender sobre "O Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ) pode ser aplicado de forma proativa e retrospectiva"?

O Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ) deve ser aplicado sobretudo como uma ferramenta proativa, ou seja, de forma preventiva e antecipada à exposição dos pacientes aos riscos oriundos de novos processos farmacêuticos.

A forma proativa se constrói pela identificação e controle de potenciais problemas durante o desenvolvimento e fabricação de um produto de uma maneira que elimina causas ou prevê mudanças por agir antecipadamente.

Outra versão para forma proativa se basearia no mapeamento, análise e avaliação dos riscos por meio da aquisição de conhecimento anterior à exposição ao risco, seja pela

experimentação, seja pela experiência adquirida ou pela revisão bibliográfica. Tal aplicação depende do amadurecimento dos Sistemas de Qualidade no campo do Gerenciamento de Risco na Qualidade.

A forma retrospectiva representa o mapeamento por meio da revisão dos dados históricos do produto ou de seus constituintes. Portanto, a forma proativa busca reduzir e aceitar o risco antes que este se torne ativo ao paciente, enquanto a forma retrospectiva busca resolver os efeitos de um risco já presente.

É importante deixar claro, entretanto, que a partir da vigência da norma, todos os novos processos da indústria farmacêutica devem ser governados pelo Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ) e esses processos devem ser analisados na forma proativa.

Para companhias que nunca utilizaram a ferramenta de Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ) antes da vigência da norma, a aplicação poderá ocorrer de forma retrospectiva, para processos já estabelecidos quando riscos forem identificados.

Quanto mais se amadurece o Gerenciamento de Risco da Qualidade em uma empresa, maior será a participação da forma proativa.

Segue um exemplo: a análise dos riscos de um fabricante de antagonistas de receptores de angiotensina II conter nitrosaminas como impurezas durante a seleção e qualificação de um fabricante é uma aplicação proativa do GRQ. A mesma análise em um fabricante já utilizado na produção comercial é uma avaliação de risco retrospectiva.

66. Art. 22

O art. 22 não dá muitos detalhes. Haverá alguma outra regulamentação ou guia que dê maior orientações?

Para construção do conhecimento acerca do tema “Gerenciamento de Risco da Qualidade” recomendam-se as leituras das seguintes referências (lista não exaustiva):

- Guia ICH Q9 (*Quality Risk Management*), passo 4, versão corrente, disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>. Acesso em 16 set 2021. Incluindo todo o material de treinamento do Q8/Q9/Q10 disponível em: <https://ich.org/page/presentations>. Acesso em 16 set 2021.
- Annex 20 (*Quality Risk Management*). In: *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products ANNEXES (PE 009-15 – Annexes, 1 May 2021)*, disponível em <https://picscheme.org/docview/4102>. Acesso em 16 set 2021.
- ABNT ISO 31000:2018 (Gestão de Riscos), disponível em: <http://www.abnt.org.br/imprensa/releases/5828-abnt-publica-a-versao-abnt-nbr-iso-31000-gestao-de-riscos>. Acesso em 16 set 2021.

67. Art. 29

Quais são as expectativas regulatórias em relação ao organograma contendo a relação entre os chefes (Produção, Controle de Qualidade, e quando aplicável, o Chefe da Garantia de Qualidade ou Unidade da Qualidade) e a posição do Responsável Técnico na hierarquia gerencial?

Primeiramente, deve ser reconhecida a importância de definir um organograma de uma empresa. O organograma de empresa é uma parte da organização estratégica. É importante para estabelecer as responsabilidades, as atribuições e os limites de cada departamento (e por consequência de seus Chefes). Ou seja, é um documento cujo objetivo maior é tornar a estrutura organizacional transparente.

O objetivo básico de um organograma é fazer com que as pessoas de dentro, como as de fora da empresa, entendam de maneira clara como as pessoas e atividades se relacionam dentro de determinada empresa.

Sua finalidade é determinar com clareza a “função” que desempenha cada departamento (e seu respectivo Chefe) na organização, de acordo com suas respectivas competências delegadas pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

De forma resumida, o organograma deve representar a estrutura organizacional de uma empresa/estabelecimento, demonstrando as relações hierárquicas, divisão de setores, cargos e funções de cada departamento (e seus respectivos Chefes).

Ainda que em vários dispositivos da RDC 658/2022 e das Instruções Normativas a ela vinculadas seja citado o termo “Departamento”, desde que não haja conflito de interesse, fica a critério das empresas optar pelo modelo de “**organograma funcional**”. As empresas não estão obrigadas a adotar apenas o modelo “**organograma departamental**”.

Por princípio básico de qualquer Sistema de Gestão da Qualidade, os Chefes de produção e controle de qualidade devem ser necessariamente independentes entre si, conforme art. 35 da RDC 658/2022. De forma a eliminar os “conflitos de interesse” que possam vir a comprometer a lisura dos processos; a integridade e confiabilidade dos dados/resultados; a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos fabricados.

Caso o Chefe da produção seja também o Responsável Técnico da empresa, as atividades de certificações e liberações de lotes de produtos fabricados devem ser necessariamente delegadas a profissional distinto (Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, pertencente ao Departamento de Garantia de Qualidade ou à Unidade de Qualidade).

Em suma, além da total independência hierárquica entre os Chefes da Produção e de Controle de Qualidade, é mandatório que haja total independência hierárquica entre o Chefe da Produção e a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica para executar as atividades de certificação e liberação de lotes de produtos, de acordo com o art. 33, parágrafo único.

Ademais, segundo o Art. 3º da Resolução-CFF nº. 584 de 29 de agosto de 2013:

“O farmacêutico responsável técnico não deve admitir a ocorrência de qualquer fato que comprometa a sua integridade ética e isenção técnica, independente de sua posição hierárquica e administrativamente na empresa.”

68. Art. 30, § 1º

Para a função de liberação de lotes, levando em consideração o art. 30, § 1º, pode ser delegado pelo responsável técnico a função de liberação de lotes a outro farmacêutico (cadastrado no CRF) que não seja Responsável Técnico ou Corresponsável?

Por favor, verificar as respostas do [Art. 29](#) e do [Art. 8º, inciso XV](#).

69. **Art. 32**

O Manual da Qualidade é suficiente para cumprir com o art. 32, referente ao estabelecimento de uma política da qualidade? O que a Anvisa espera da empresa em relação a este item?

O Manual da Qualidade é um conjunto de documentos que definem e formalizam o Sistema de Gestão da Qualidade de uma organização. Esse documento é útil tanto na implementação, quanto na manutenção de um Sistema de Gestão da Qualidade dentro de uma organização.

Esses documentos incluem:

- Declaração de Política de Qualidade - indica o nível de compromisso organizacional com a manutenção da qualidade;
- Política de Qualidade – indica informações sobre os planos da organização e inclui documentação de alto nível sobre as coisas que a organização fará;
- Procedimentos Operacionais Padrão - incluem detalhes sobre as partes responsáveis que realizam várias atividades e a duração do tempo alocado.
- Instruções de Trabalho - incluem procedimentos específicos que explicam as diferentes atividades que precisam ser realizadas.

Além de constar do Manual de Qualidade, a Política de Qualidade deve ser divulgada entre todos os colaboradores da organização para orientar, guiar e influenciar a forma com a qual a organização é conduzida, segundo diretrizes da ISO 9001:2015 e ICH Q10.

Por fim e mais importante ainda, a empresa deve garantir a adequação e efetividade contínua do Sistema da Qualidade Farmacêutica e da conformidade com as BPF por meio da revisão gerencial, conforme também definidos nos artigos 4º ao 11 da RDC 658/2022.

70. **Art. 33, caput**

Considerando o art. 33, o gerente da Garantia da Qualidade deixa de fazer parte do pessoal chave? A Garantia da Qualidade em si é pouco citada na legislação e a impressão é que a GQ perderá força dentro das empresas. Qual a expectativa da ANVISA sobre isso?

Na verdade, os responsáveis pela Garantia de Qualidade permanecem dentre as figuras de pessoal chave (ver art. 38), mas têm algumas de suas responsabilidades compartilhadas ou exercidas conjuntamente com outros personagens. De fato, a qualidade passa a ser responsabilidade de todos no contexto desta nova norma.

A qualidade é atribuição do Sistema de Qualidade da empresa, que, por sua vez, envolve toda a companhia, inclusive a alta administração. E as atribuições do Sistema da Qualidade são dadas na primeira parte, logo no art. 8. Ao Sistema da Qualidade, são dadas 17 diferentes atribuições chave, devendo estas serem exercidas pela empresa.

71. **Art. 33, caput e parágrafo único**

No caso de se nomear a(s) Pessoa(s) Autorizada(s) designada(s) para esta finalidade, precisa ser nome ou cargos da pessoa autorizada?

Veja bem, ambas possibilidades podem ser aceitas dentro do conceito de delegação da atividade de liberação dos produtos. O conceito ideal é que a qualidade é assegurada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica com todas suas nuances.

Por favor, ver resposta complementar no [Art. 8º, inciso XV](#) e nos [Arts. 236 e 2376](#).

72. [Art. 34](#)

Qual a expectativa da Agência com relação a tempo integral? O fato de as pessoas chaves estarem presentes na empresa em horário administrativo e disponíveis remotamente nos demais horários atende ao esperado neste item? Qual seria a definição e cargos envolvidos para as pessoas chaves?

Sim. Espera-se que respeitando as legislações trabalhistas, as pessoas chaves possam atender às necessidades de rotina que seus cargos predeterminam. As posições-chave devem ser elencadas pela própria empresa em seu organograma de acordo com o Gerenciamento de Risco da Qualidade. Cada empresa pode ter usar da liberdade e conveniência para elencar os destaques na definição e cargos utilizando os elementos descritos na própria RDC 658/2022 e em referências complementares.

73. [Art. 35, § 1º](#)

Até que nível pode ocorrer a delegação? É necessária que a pessoa tenha um cargo mínimo (ex supervisor, coordenador)?

Pelo conteúdo das atribuições delegadas não se dispuseram níveis para delegação das atribuições de pessoal-chave. O que se espera é que haja a combinação de capacitação, qualificação, experiência e comprometimento no repasse das funções.

Para resposta complementar, por favor veja as respostas ao [Art. 8º, inciso XV](#) e aos [Arts. 236 e 237](#).

74. [Art. 41](#)

Qual o entendimento da Agência sobre a avaliação periódica da efetividade prática de um treinamento? Qual a expectativa em termos de documentação?

O tema de efetividade prática de um treinamento é estreitamente relacionado com a percepção de que todos os eventos, procedimentos e ações que foram objeto de treinamento permanecem sendo seguidos, replicados ou que levaram a melhoria de indicadores.

Por ser um detalhe que segue além de singela documentação, seria necessário perceber uma sistemática diminuição de erros humanos; aumento da eficiência e eficácia do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica; diminuição de desvios; diminuição de resultados fora de especificações; diminuição de reclamações; diminuição de retrabalhos que, porventura, possam ser atribuídos ao desempenho humano. Ou seja, cabe a empresa definir os indicadores, as estratégias, ferramentas e meios de documentação para mensurar a real efetividade de seus programas de treinamento.

75. [Art. 43](#)

Por quanto tempo esses documentos devem ser guardados?

Conforme o art. 128, “O período de retenção de outros tipos de documentos deve ser definido de acordo com a sua finalidade de suporte.”. Para documentos não citados claramente na normativa (como o caso dos registros de treinamento), o tempo dependerá de qual documento/procedimento se refere e está vinculado.

Por exemplo, se o operador José da Silva participou da produção de diversos lotes do produto MJM, o registro de treinamento do funcionário deverá ser mantido pelo mesmo tempo que a documentação dos lotes produzidos deve ser mantida, conforme estabelecido no art.128.

76. Art. 55

De acordo com o Art. 55, nas áreas de produção e armazenamento é proibido comer, beber e afins, não sendo o controle de qualidade citado nesse artigo. Dessa forma, o controle de qualidade não deveria estar incluído?

Para tomada de decisão acerca do questionamento em comento, devem ser levados em consideração os artigos 55 e 56 da RDC 658/2022. De acordo com o art. 56 da RDC 658/2022 qualquer prática não higiênica em qualquer área em que o produto possa ser adversamente afetado deve ser proibida, incluindo as áreas de controle de qualidade. Tal requerimento se justifica, não só por questões relacionadas à saúde e segurança do trabalhador (diga-se de passagem, que não é foco da presente norma), mas também no que tange aos possíveis riscos à qualidade que possam advir, por exemplo, da propagação de pragas pelas instalações (roedores e insetos). Ademais, o art. 98 estabelece que o refeitório deve ser separado de outras áreas.

77. Art. 58

O art. 58 cita a utilização das instalações de lavagem de mãos, não sendo mencionado sobre as instruções para essa atividade. Sendo assim, a afixação da instrução para execução da lavagem de mãos deixa de ser exigida nos locais destinados a essa atividade?

Conforme o referido artigo, “o pessoal deve ser instruído sobre a utilização das instalações para lavagem das mãos”. Cabe à empresa definir a maneira mais adequada e eficiente de instruir a equipe quanto à utilização das instalações para lavagem das mãos.

78. Arts. 60 e 61

A que se refere a palavra "consultores"? Qual o escopo? Refere-se apenas aos profissionais contratados para ministrarem treinamentos de BPF?

Refere-se a todo e qualquer consultor externo contratado pela companhia.

79. Art. 61

Por quanto tempo deveremos manter esses registros?

Conforme o art. 128, “O período de retenção de outros tipos de documentos deve ser definido de acordo com a sua finalidade de suporte.”, devendo a documentação crítica, a qual suporta informações de registro, ser mantida enquanto a autorização permanecer em vigor.

Portanto, o tempo dependerá de qual documento/procedimento/consultoria se refere e está vinculado.

80. Art. 64

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 64. As instalações devem estar situadas em um local que, quando considerado juntamente com as medidas para proteger o processo de fabricação, apresente risco mínimo de causar qualquer contaminação de materiais ou produtos.”

O dispositivo normativo supramencionado também se aplica às empresas de gases medicinais. Na sua essência, a RDC 658/2022 dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação aplicáveis a todo e quaisquer medicamentos.

De forma complementar, lembramos que as empresas de gases medicinais, impreterivelmente, também terão que observar e cumprir com as diretrizes estabelecidas na IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

Respeitadas as características e as particularidades dos processos de operação e de produção de gases medicinais, as empresas de gases medicinais devem sim, com base no gerenciamento de risco, adotar controles adequados/proporcionais de forma a proteger o processo de fabricação (do ponto de vista de segurança da planta) e os produtos/materiais de quaisquer contaminações que tenham o potencial de impactar negativamente a qualidade, segurança, eficácia dos produtos.

Para exemplificar a expectativa regulatória, citamos que:

“As instalações/plantas separadoras dos diferentes constituintes do ar (incluindo os contaminantes/ componentes poluentes, indesejáveis) de ar; os componentes da planta de separação e purificação devem ser comensurados, instalados, qualificados e mantidos, de forma a não somente atender aos requerimentos dos processos mas também prover condições onde os riscos inerentes das operações sejam mantidos num nível aceitável, de forma a não comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos gases medicinais.”

81. Art. 65

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 65. As instalações devem ser cuidadosamente mantidas, garantindo que as operações de reparo e manutenção não apresentem quaisquer riscos para a qualidade dos produtos.”

O dispositivo normativo supramencionado também se aplica às empresas de gases medicinais. Na sua essência, a RDC 658/2022 dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação aplicáveis a todo e quaisquer medicamentos.

De forma complementar, lembramos que as empresas de gases medicinais, impreterivelmente, também terão que observar e cumprir com as diretrizes estabelecidas na IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

Respeitadas as características e as particularidades dos processos de operação e de produção de gases medicinais, as empresas de gases medicinais devem sim, dentro do conceito de “Planejamento e Controle da Manutenção”, adotar procedimentos de manutenção (preditiva; preventiva ou corretiva), de forma a manter garantir a confiabilidade e a disponibilidade dos ativos envolvidos e que possam impactar na qualidade dos gases medicinais.

82. Art. 66

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 66. As instalações devem ser limpas e, quando for o caso, desinfetadas de acordo com procedimentos detalhados e escritos.”

O requisito normativo supracitado não se aplica, em sua íntegra, às empresas de gases medicinais.

De forma complementar, lembramos que as empresas de gases medicinais, impreterivelmente, também terão que observar e cumprir com as diretrizes estabelecidas IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

Ainda que não seja foco da norma de BPF, para zelo da segurança e saúde dos trabalhadores no ambiente de trabalho, de forma a não impactar negativamente na qualidade dos produtos, é expectativa regulatória que as empresas adotem práticas para a manutenção da organização mínima das instalações, que não necessariamente procedimentos escritos e detalhados, no caso das empresas de gases medicinais.

83. Art. 67

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 67. A iluminação, temperatura, umidade e ventilação devem ser adequadas, não devendo prejudicar, direta ou indiretamente, os medicamentos durante a sua fabricação e armazenamento, ou o funcionamento preciso dos equipamentos.”

Ainda que a RDC 658/2022 estabeleça as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação aplicáveis a todo e quaisquer medicamentos, reconhece-se que o dispositivo normativo supracitado não se aplica, na sua íntegra, às empresas de gases medicinais.

De forma complementar, lembramos que as empresas de gases medicinais, impreterivelmente, também terão que observar e cumprir com as diretrizes estabelecidas na IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

Ainda que a fabricação de gases medicinais seja realizada em sistemas fechados, respeitadas as características e as particularidades dos processos de operação e de produção de gases medicinais, as empresas de gases medicinais, devem sim, com base no gerenciamento de risco, projetar, construir e manter suas instalações em condições ambientes adequadas às particularidades e máxima eficiência dos processos, ao funcionamento preciso dos instrumentos e equipamentos, e à segurança dos trabalhadores.

84. Art. 68

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 68. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a garantir máxima proteção contra a entrada de insetos ou outros animais.”

Considerando que a fabricação de gases medicinais seja realizada em sistemas fechados, respeitadas as características e as particularidades dos processos de operação e de produção de gases medicinais, reconhece-se que o dispositivo normativo supracitado não se aplica às empresas de gases medicinais.

Entretanto, recomenda-se que as empresas observem normas específicas, se aplicáveis, quanto a questões relacionada à segurança e saúde dos trabalhadores.

De forma complementar, lembramos que as empresas de gases medicinais, impreterivelmente, também terão que observar e cumprir com as diretrizes estabelecidas na IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

85. Art. 69

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 69. Devem ser tomadas medidas para impedir a entrada de pessoas não autorizadas nas instalações em geral.”

O dispositivo normativo supramencionado também se aplica às empresas de gases medicinais. Na sua essência, a RDC 658/2022 dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação aplicáveis a todo e quaisquer medicamentos.

Ressalta-se que, independentemente do tipo de medicamento, o tipo de controle invocado pelo dispositivo da norma é mandatório do ponto de vista das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, cujo objetivo maior é a realização da qualidade e segurança dos medicamentos.

No contexto das empresas de gases medicinais, tal controle tem a intenção de zelar não somente pelo aspecto de segurança e saúde das pessoas (que muitas vezes nem mesmo possam conhecer e estar cientes dos riscos inerentes aos processos e atividades), mas também de mitigar a possibilidade de mistura (*mix-up*) de recipientes, materiais e produtos, seja por ações voluntárias, ou involuntárias.

De forma complementar, lembramos que as empresas de gases medicinais, impreterivelmente, também terão que observar e cumprir com as diretrizes estabelecidas IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

86. Art. 70

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 70. As áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade não devem ser utilizadas como passagem por pessoal que não trabalhe nessas áreas.”

O requisito normativo supracitado não se aplica, em sua íntegra, às empresas de gases medicinais.

O primeiro ponto a ser destacado é que, pelo desenho e pelas particularidades dos próprios processos produtivos de gases medicinais, a tomada de amostras e os ensaios de controle de qualidade na sua grande maioria das vezes, senão de forma absoluta, são executados em linha na própria área produtiva. Assim, não há que se falar em utilizar as áreas de controle de qualidade para adentrar às áreas produtivas.

Do ponto de vista técnico, o objetivo do Art. 70 é que os riscos de contaminação cruzada (por meio de transferência mecânica e mistura indevida de gases) sejam mitigados e até mesmo eliminados.

O risco de contaminação cruzada por transferência mecânica não se aplica muito bem aos processos produtivos de gases medicinais, tendo em vista que os mesmos são produzidos em sistemas fechados.

Considerando que o risco de mistura (*mix-up*) dos materiais de rotulagem e, até mesmo, de gases a compor determinada mistura já é factível, ressalvadas as especificidades de conexões de enchimento/válvulas do gás/cores dos cilindros/tipo de gás medicinal (que mitigam o risco de contaminação cruzada entre diferentes gases medicinais durante as operações de

envase/fracionamento), as empresas devem implementar procedimentos e recursos (administrativos e de engenharia) que mitiguem ou eliminem o risco de mistura dos materiais de rotulagem; que mitiguem ou eliminem o risco de mistura indesejada entre diferentes gases; que possibilitem a segregação (mediante separação e sinalização de áreas) tanto dos recipientes (cilindros/tanques), quanto dos diferentes gases nos vários estágios do processamento (por exemplo: “aguardando controle”; “aguardando enchimento”; “cheio”; “quarentena”; “aprovado/liberado”; recolhido”).

De forma complementar, lembramos que as empresas de gases medicinais, impreterivelmente, também terão que observar e cumprir com as diretrizes estabelecidas IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

87. Art. 70

Não deve ter passagem de pessoas? Se o acesso da área de CQ é pela área de produção de embalagem, isso pode?

Ressalvadas as devidas avaliações de riscos e adoções dos procedimentos necessários, as diretrizes do Art. 70 não proíbem terminantemente, por exemplo, a existência/utilização de um corredor único que, por sua vez, dê acesso (às pessoas) a cada uma das antecâmaras exclusivas/dedicadas para o acesso aos diferentes recintos citados pelo dispositivo (área de produção, armazenamento e controle de qualidade).

O que o dispositivo veda é a utilização de quaisquer de uma das áreas supracitadas como passagem/acesso às demais (também citadas pelo mesmo artigo).

Do ponto de vista técnico, o objetivo do Art. 70 é que os riscos de contaminação cruzada (por meio de transferência mecânica e mistura) sejam mitigados e até mesmo eliminados.

Em resposta à segunda pergunta, do ponto de vista técnico, o **acesso à área de CQ via área de produção de embalagem não é aceito**. Empresas que tenham seus fluxos e instalações como no exemplo citado devem desde já efetuar as devidas adequações.

88. Art. 71

É possível considerar o compartilhamento de áreas destinadas à produção de medicamentos com produtos veterinários, cosméticos e produtos para a saúde?

Sim. É possível considerar o compartilhamento de áreas destinadas à produção de medicamentos com produtos de uso veterinário, cosméticos e produtos para a saúde, desde que os requisitos estabelecidos sejam cumpridos. Destacando-se que os princípios de GRQ devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos e ainda que isto seja devidamente comprovado.

O nível de compartilhamento depende da capacidade da empresa de realizar o gerenciamento de risco. Ressalta-se ainda a importância do trabalho de um profissional toxicologista na avaliação de risco, devendo considerar a contaminação do produto e do operador.

Uma atenção especial deve ser dada em relação ao compartilhamento de áreas destinadas à produção de produtos de uso veterinário com medicamentos de uso humano. O entendimento foi que o compartilhamento é possível apenas nos casos em que os produtos veterinários contenham exclusivamente insumos aprovados para uso humano, conforme Nota Técnica Conjunta MAPA/ANVISA, de 2012.

89. Art. 71

Em relação ao compartilhamento de áreas com produtos veterinários, a Nota Técnica Conjunta MAPA/Anvisa de 2012 permanece vigente ou, com base em gerenciamento de risco e avaliação toxicológica, pode ser aceito o compartilhamento de áreas e/ou equipamentos com produtos veterinários?

O entendimento foi mantido. Conforme Nota Técnica Conjunta MAPA/ANVISA de 2012, o compartilhamento é possível apenas nos casos em que os produtos veterinários contenham exclusivamente insumos aprovados para uso humano.

90. Art. 71, § 4º

O art. 71, § 4º, cita o termo “fabricação” para determinar que instalações dedicadas são necessárias para produtos beta-lactâmicos. Porém, a definição de fabricação inclui até produto acabado, o que hoje não precisa ser em área dedicada (embalagem secundária/armazenamento). A definição de fabricação não deveria ser revista para estar mais claro quais etapas devem possuir dedicação de instalações?

Em relação ao art. 71, § 4º, estão dispostas as situações em que as instalações devem ser dedicadas para a fabricação de determinados produtos.

“Art. 71. A contaminação cruzada deve ser prevenida para todos os produtos por meio de um projeto adequado e da operação apropriada das instalações de fabricação.

(...)

§ 4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando:

I - o risco não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas;

II - os dados científicos da avaliação toxicológica não dão suporte a um risco controlável, como potencial alergênico de materiais altamente sensibilizantes, incluindo os beta-lactâmicos; e

III - os limites de resíduos relevantes, derivados da avaliação toxicológica, não podem ser satisfatoriamente determinados por um método analítico validado.”

Esclarecemos que o termo fabricação não será alterado para produção. Entretanto, nesta situação específica, o termo fabricação não deve englobar as atividades de armazenamento e controle de qualidade.

Cabe à empresa definir via Gerenciamento de Risco da Qualidade, se o risco de contaminação requer o emprego de instalações dedicadas à atividade de embalagem secundária.

Nos casos em que a possibilidade de contaminação cruzada for considerada um risco aceitável, a embalagem secundária poderá ser realizada em área comum. É evidente que esta análise de risco deve englobar todas as medidas necessárias para a mitigação do risco de trocas e contaminação cruzada, dentre outros mecanismos de falha.

91. Art. 71, § 4º, inciso II

Detalhar a interpretação para material com potencial alergênico.

A interpretação atual da Agência limita-se aos beta-lactâmicos. Entretanto, por conhecer as características de seus produtos, cabe à cada empresa enquadrar outros fármacos nesta classe durante o gerenciamento dos riscos envolvidos.

92. Art. 71, § 4º, inciso II

Com o advento da RDC 658/2022, a fabricação de medicamentos poderá ser compartilhada exceto as áreas em que são produzidos os beta-lactâmicos que é um potencial alergênico e material altamente sensibilizante.

Veja bem, a correta interpretação do assunto pode levar a outras abordagens a depender das características de diferentes produtos também altamente sensibilizantes e potencialmente alergênicos. Perceba o seguinte cenário e o impacto sobre a validação de limpeza:

Numa determinada empresa há uma área dedicada para beta-lactâmicos e outra área dedicada para cefalosporínicos. Mesmo assim seria necessário fazer um estudo de PDE? Uma vez que sabemos que esse tipo de produto é potencial alergênico e altamente sensibilizante e o resultado para PDE será o mesmo, *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) de 1,5µg/dia. A empresa entende que tal segregação já atenderia a normativa sem necessidade de realizar a determinação do PDE, pois estaria produzindo outros medicamentos com características diferentes da que já conhecemos. A validação de limpeza para esse caso (em áreas segregadas e dedicadas) permaneceria com o racional clássico sem a inclusão do PDE, considerando que esse seria um fator constante.

De acordo com o documento “Guidance for Industry Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing CrossContamination”, April 2013, disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Non-Penicillin-Beta-Lactam-Drugs--A-CGMP-Framework-for-Preventing-Cross-Contamination.pdf>. Acesso em 16/11/2021, dentre os antibióticos beta-lactâmicos há cinco distintas classes, como: penicilínicos (por exemplo, ampicilina, oxacilina etc.); cefalosporínicos (por exemplo, cefalexina, cefaclor etc.); penêmicos (por exemplo, imipenem, meropenem etc.); carbapenêmicos (por exemplo, loracarbef etc.) e monobactâmicos (por exemplo, aztreonam etc.).

Ressalta-se que a expectativa normativa da Agência, é que os produtos pertencentes a cada uma das referidas classes sejam produzidos, ainda que em regime de compartilhamento, somente dentro de sua própria classe (com respectiva área dedicada). Ou seja, para cada uma das cinco classes de beta-lactâmicos deve existir uma área dedicada.

No que tange à utilização do parâmetro *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) de 1,5µg/dia em substituição aos valores de PDE determinados, comunica-se que não se trata de uma abordagem técnico-científica aceita.

O parâmetro toxicológico TTC somente é aplicável para substâncias com conhecido potencial/mecanismo genotóxico proposto e sem dados de carcinogenicidade. Ou seja, tal parâmetro não deve ser empregado indiscriminadamente em substituição de quaisquer outros parâmetros toxicológicos para a identificação/avaliação do perigo das substâncias, tampouco como ponto de partida para definição de limites residuais no contexto da validação de limpeza sem uma base científica sólida.

Para maiores detalhes acerca da aplicabilidade do parâmetro TTC recomenda-se leitura do guia científico ICH M7 (R1), Current Step 4 Version, dated 31, march 2017 (e suas futuras atualizações). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m7r1-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit_en.pdf. Acesso em 16/11/2021.

A despeito de que os potenciais efeitos adversos do uso de produtos contendo substâncias ativas beta-lactâmicas abrangem desde uma simples erupção cutânea até um quadro crítico de anafilaxia (considerado o efeito mais crítico), é requerido sim das empresas, pelas agências reguladoras, a determinação do LEBS (PDE) para os respectivos ativos num cenário de compartilhamento (dentro da mesma classe).

Do ponto de vista das BPF, o fato de, potencialmente, qualquer substância beta-lactâmica poder desencadear (por uma única molécula que seja) um quadro anafilático (por questões idiossincráticas), não isenta as empresas fabricantes de medicamentos de proceder com os trabalhos de determinação dos valores de LEBS (PDE) para cada um dos ativos relacionados a partir dos dados provenientes dos estudos pré-clínicos e clínicos.

Cabe destacar que a identificação e discriminação do perigo de cada substância (dentro de uma escala de toxicidade) constitui no primeiro passo, diga-se de passagem muito importante, do processo de gerenciamento de risco da qualidade (vide guia ICH Q9) afeto ao controle da contaminação cruzada, pois daí derivaram todas as medidas técnicas e organizacionais de mitigação/controle da referida contaminação cruzada nas instalações (considerando os quatro modos de contaminação cruzada: retenção; transferência pelo ar; transferência mecânica; mistura).

Para finalizar, dentro da ótica do gerenciamento de risco da contaminação cruzada, em se tratando dos beta-lactâmicos, em termos de validação de processos de limpeza, superadas etapas como por exemplo, a identificação do perigo das substâncias (determinação de LEBS/PDE); a elaboração da matriz de risco (com base em variáveis como por exemplo, definição do IFA de menor valor de LEBS par afins de cálculos dos limites residuais de limpeza; definição do produto pior caso, como por exemplo, o de mais difícil limpeza; formulação menos solúvel etc.), cabe às empresas o desenvolvimento e implementação de procedimentos de controle (procedimentos de limpeza e recursos analíticos) capazes de prover o nível de limpeza mais restritivo possível.

93. Art. 74

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 74. Nas áreas onde matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies internas (paredes, pisos e tetos) devem ser lisas, livres de rachaduras e juntas abertas, e não devem liberar material particulado, permitindo limpeza fácil e efetiva e, se necessário, desinfecção.”

Primeiramente, é importante ressaltar que a RDC 658/2022, dispõe sobre as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, aplicáveis a todo e quaisquer medicamentos. Todavia, respeitando-se as características e as particularidades dos processos de

operação e produção de gases medicinais é reconhecimento da Anvisa que os Arts. 74, 75, 76, 77, 78 e 79 da RDC 658/2022 não são aplicáveis às referidas empresas.

Ainda que não seja o foco da norma de BPF, para zelo da segurança e saúde dos trabalhadores no ambiente de trabalho, de forma a não impactar negativamente na qualidade dos produtos, as empresas devem, após observação de normas específicas, implementar procedimentos operacionais, tanto de limpeza básica dos ambientes, quanto para que as atividades de manutenção sejam executadas de forma segura para o processo/produto e para os operadores.

De forma a garantir a qualidade, segurança, eficácia dos produtos; e de forma a evitar a contaminação/contaminação cruzada entre os materiais (matérias-primas; materiais de embalagem e produtos), as empresas relacionadas devem observar e cumprir as diretrizes gerais, aplicáveis a gases medicinais, com exceção dos Arts. 74, 75, 76, 77, 78 e 79 da RDC 658/2022, e, impreterivelmente, cumprir com as diretrizes estabelecidas na IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

94. Art. 76

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 76. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de fabricação.”

Ainda que a fabricação de gases medicinais seja realizada em sistemas fechados, as empresas devem adotar medidas adequadas para prevenir os riscos de contaminação (ou contaminação cruzada com outros gases), de forma a garantir a qualidade, segurança, eficácia dos produtos.

Ver resposta ao [Art. 74.](#)

95. Art. 78

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 78. Canaletas abertas devem ser evitadas, entretanto, se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.”

Ainda que a fabricação de gases medicinais seja realizada em sistemas fechados, as empresas devem adotar medidas adequadas para prevenir os riscos de contaminação dos gases, de forma a garantir a qualidade, segurança, eficácia dos produtos.

Ver resposta ao [Art. 74.](#)

96. Art. 79

Tendo em vista as particularidades dos processos produtivos de gases medicinais, solicita-se o pronunciamento da Anvisa quanto à interpretação e aplicabilidade do referido dispositivo normativo para as empresas dos referidos produtos:

“Art. 79. As áreas de produção devem ser efetivamente ventiladas, com instalações de tratamento do ar apropriadas, incluindo temperatura e, onde necessário, umidade e filtração, aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.”

Ver resposta ao [Art. 74.](#)

97. Art. 80 e art. 90

O art. 80 significa que a pesagem deve ser realizada em uma área dedicada? Ou esta área de pesagem pode ser utilizada para amostragem?

O art. 90 descreve que deve existir uma área separada para a amostragem de matérias-primas. Esta área separada significa dedicada? Concluindo, uma mesma área pode ser utilizada para amostragem e pesagem?

Segue a transcrição dos Arts. 80 e 90 da RDC 658/2022

“Art. 80. A pesagem de matérias-primas usualmente deve ser realizada em uma sala separada, projetada para tal uso.

(...)

Art. 90. Preferencialmente, deve existir uma área separada para a amostragem de matérias-primas.

Parágrafo único. Caso a amostragem seja realizada na área de armazenamento, deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.”

Considerando os riscos de contaminação cruzada e de trocas, devem existir salas separadas para a execução da atividade de amostragem e pesagem.

Em situações excepcionais, a amostragem ou pesagem pode ocorrer em outras áreas, desde que o Gerenciamento de Risco da Qualidade indique que a amostragem ou pesagem nas salas originais pode remeter a risco adicionais ao processo. Essa situação particular poderia ocorrer após planejamento prévio com nível de proteção ao produto e garantia de prevenção de contaminação cruzada equivalentes às áreas originalmente destinadas a este fim;

A atividade de pesagem ou amostragem, quando executada fora das salas destinadas a este fim, nunca deve ocorrer como resultado de desvio ou de demanda comercial, mas somente como resultado de um planejamento prévio e a um produto em particular, considerando a redução de riscos relacionados ao processo produtivo deste.

Portanto, os termos “usualmente” e “normalmente” empregados nos artigos jamais devem ser entendidos como regra ou via de escape para as operações de pesagem e amostragem regulares.

98. Art. 82

Para o cumprimento do requisito disposto no Art. 82, necessariamente os diferentes produtos devem ser embalados necessariamente em linhas de embalagem separadas fisicamente por paredes, de forma a configurar a segregação física?

Ver resposta ao [Art. 205, parágrafo único](#).

99. Art. 86, caput e parágrafo único

Sobre o monitoramento das condições de armazenagem de produtos acabados (temperatura e umidade), as empresas trabalham:

- 1) com monitoramento em papel, registrando dados em formulários a partir da leitura humana de um termohigrômetro em períodos intervalados;***
- 2) utilizando-se de termohigrógrafos que fazem o registro gráfico em papel da temperatura e umidade de forma contínua;***
- 3) através de sistemas supervisórios computadorizados.***

As três formas de monitoramento são vistas como aceitáveis na nova norma?

Sim, as três formas são possíveis.

A Anvisa recomenda a adoção de sistemas de monitoramento em tempo real. Caso não existam, a empresa deve adotar as medidas para capturar e registrar os máximos e mínimos de temperatura e umidade dos sensores em frequência no mínimo diária.

100. Art. 86, parágrafo único

Referente ao descrito no parágrafo único deste artigo, as áreas destinadas ao armazenamento de amostras de retenção/referência devem ser controladas e monitoradas quanto à temperatura e umidade?

O monitoramento precisa ser realizado de forma online? Pode ser verificado uma vez por período, por exemplo, uma vez por turno?

Sim, devendo ser adequadas às condições requeridas pelos produtos, matérias-primas e materiais de embalagem estocados.

A Anvisa recomenda a adoção de sistemas de monitoramento em tempo real. Caso não existam, a empresa deve adotar as medidas para capturar e registrar os máximos e mínimos de temperatura e umidade dos sensores em frequência no mínimo diária.

101. Art. 86, parágrafo único

Conforme a norma, é esperado que os depósitos sejam apenas monitorados? Não é necessário controle de temperatura e umidade, mas apenas o monitoramento destes parâmetros?

A frase “tais como temperatura e umidade, essas devem ser providenciadas” no art. 86, parágrafo único, exige que as áreas de armazenamento tenham as condições requeridas de temperatura e umidade.

Portanto, o controle de temperatura e umidade se faz obrigatório em todas as situações em que seja necessário para que as áreas de armazenamento provejam as condições de temperatura e umidade requeridas pelo produto.

102. Art. 89, parágrafo único

Os materiais entram no estoque com status de quarentena, eletronicamente, e são identificados fisicamente com etiqueta de quarentena. A identificação com a etiqueta de quarentena pode ser suprimida estando o sistema informatizado validado?

Conforme o art. 89, parágrafo único, “qualquer sistema que substitua a quarentena física deve proporcionar um grau de segurança equivalente.”.

A empresa pode adotar sistema diferente da quarentena física se for demonstrado que o sistema informatizado está validado e é capaz de garantir o mesmo grau de segurança que a quarentena física, comprovando a adequabilidade de como os materiais em quarentena são identificados.

Adicionalmente, ao optar pela exclusão da etiqueta de quarentena, cabe ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ponderar e implementar procedimentos e medidas de controle que mitiguem o risco de mistura de materiais decorrentes de faltas de conscientização e engajamento humanos.

103. Art. 90

Há possibilidade de se ter amostragem sendo realizada na sala de pesagem?

Ver resposta ao [Art. 80 e art. 90.](#)

104. Art. 90

O artigo 90 menciona que deve existir área separada para amostragem de matérias-primas, mas não há menção em nenhuma parte da norma sobre exigências para áreas de amostragem de materiais de embalagem.

Nesse contexto, é necessária a existência de áreas separadas para amostragem de materiais de embalagem? Quais são as exigências dessas áreas?

De fato, não é necessária uma área separada para amostragem de materiais de embalagem. Contudo, conforme art. 93, os materiais impressos de embalagem são considerados críticos e devem ser armazenados em local seguro. Então sugere-se especial atenção no seu manuseio e controle.

Ver resposta ao [Art. 93.](#)

105. Art. 91

Atualmente, as empresas de armazenagem dispõem de local segregado para cada "status" do produto: rejeitado, recolhido e devolvido. Ou seja, três áreas diferentes com segregação e acesso restrito.

É permitido armazenar os três status em uma única área segregada com acesso restrito e dentro da área fazer a distinção entre os status através de identificação visual e sistêmica?

A estratégia explicada pela empresa é passível de aceitação. Entretanto, cabe ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica demonstrar a robustez de todo o processo de trabalho. Recomenda-se ver a resposta elaborada para item relativo ao [Art. 89, parágrafo único](#).

106. Art. 92

Qual a percepção da Anvisa para áreas seguras e protegidas?

Por área segura e protegida dentro das áreas de armazenamento, compreende-se qualquer área em que a circulação por pessoal comum das áreas de armazenamento é controlada por um nível de acesso adicional, podendo este ser:

- Chave;
- Controle biométrico; e
- Controle por leitura de crachá.

O mais importante é que seja possível rastrear nos registros a entrada e saída de colaboradores desta área e que tais registros não sejam passíveis de alteração não rastreável.

107. Art. 92

Não há definição de materiais ou produtos altamente ativos na RDC nº 658/2022.

A armazenagem desses materiais e/ou produtos altamente ativos poderão ocorrer com os outros itens que exigem segregação no almoxarifado?

Primeiro, em relação ao art. 92, a Anvisa não definirá quais são os materiais e produtos altamente ativo. Cabe ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica de cada empresa, documentar esta avaliação, mapeando, analisando, avaliando e reduzindo por medidas de separação, caso o risco não seja aceitável, o acesso aos materiais altamente ativos.

Os materiais ou produtos altamente ativos podem ser armazenados com outros produtos que exigem segregação, desde que em área segura e protegida e desde que não seja obrigatória a segregação exclusiva para os outros materiais.

108. Art. 93

É preciso colocar os materiais impressos de embalagem em área separada?

Este item aplica-se a bula e rótulos ou deve se estender a todos os materiais envolvidos no processo de embalagem?

Ainda que esse seja um dos recursos disponíveis, o requisito disposto no artigo não restringe o “*armazenamento seguro*” a armazenar os materiais impressos em área separada.

É expectativa regulatória que atividades como acesso, manuseio e movimentação de materiais (incluindo os materiais impressos) sejam apenas concedidas e executadas por colaboradores lotados e atuantes na referida área e com nível de acesso controlado para tal. Por fim, o requisito também se aplica a bulas, rótulos e cartuchos.

Em situações de rotina pode ser necessário o acesso de colaboradores/profissionais estranhos à área de armazenagem (atividades de amostragens de materiais pelo departamento de qualidade; prestação de serviços terceirizados para manutenção). O referido acesso deve ser concedido, controlado e supervisionado segundo procedimentos definidos conjuntamente pelo Sistema da Qualidade Farmacêutica e o responsável pelo almoxarifado.

Cabe à empresa implementar procedimentos que provejam a segurança dos materiais armazenados e a rastreabilidade dos materiais e das ações/operações dos colaboradores internos/externos, considerando os recursos tecnológicos disponíveis, leiaute das instalações e mediante avaliação de risco.

De maneira não exaustiva, seguem exemplos de recursos que, quando utilizados em conjunto com procedimentos apropriados podem prover condições para um armazenamento seguro dos materiais, incluindo os impressos:

- Gaiolas e/ou outros ambientes de acesso restrito, mediante uso de chaves e cadeados, cujos acessos e guardas sejam concedidos a colaboradores identificados e rastreáveis;
- Controle de acesso ao almoxarifado, como uso de cartão de acesso ou controle biométrico para destravamento de portas e catracas;
- Uso de sistema de vigilância, por exemplo câmeras, em pontos críticos e estratégicos do almoxarifado;
- Armazenamento de materiais impressos em posições altas do almoxarifado, cujo acesso necessite de utilização de empilhadeiras que somente podem ser manobradas por colaboradores devidamente treinados, autorizados e identificados para tal tarefa.

109. Art. 93

A obrigatoriedade de armazenagem em local de acesso restrito é tida como não obrigatória. Porém, a existência de controle de acesso impõe restrições de acesso. Em caso de lotação da área de armazenagem de impressos, os itens armazenados podem ser colocados no almoxarifado de embalagem comum?

Conforme o art. 93:

“Art. 93. Deve ser garantido o armazenamento seguro dos materiais impressos de embalagem, bem como dos demais materiais considerados críticos para a conformidade dos medicamentos.”

Ainda que esse seja um dos recursos disponíveis, o requisito disposto no artigo não restringe o “*armazenamento seguro*” a armazenar os materiais impressos em área separada.

É expectativa regulatória que atividades como acesso, manuseio e movimentação de materiais (incluindo os materiais impressos) sejam apenas concedidas e executadas por colaboradores lotados e atuantes na referida área e com nível de acesso controlado para tal.

110. Art. 94, parágrafo único

Qual o entendimento da Anvisa de "separados entre si"? Os laboratórios em que são realizadas análises físico-químicas e nos quais são realizadas análises microbiológicas não precisam ser separados entre si, desde que cada tipo de produto citado no parágrafo único tenha os seus próprios, separados por tipo de produto?

Esclarece-se que o objetivo final do requerimento normativo é mitigar a possibilidade de contaminação e contaminação cruzada entre as amostras de ensaios a um nível de risco aceitável, respeitadas as particularidades e periculosidades das diferentes atividades e classes de produtos/materiais (biológico, microbiológicos e radiosótopos), de forma a resguardar a confiabilidade dos resultados das análises e manutenção das condições ideais em termos de saúde e segurança do ambiente de trabalho.

Considerando as distintas particularidades de cada área seria permitido o compartilhamento de áreas administrativas destinadas a documentação e até mesmo o compartilhamento de equipamentos desde que fossem adotadas medidas para mitigar o risco de contaminação cruzada, microbiológica ou radiológica.

111. Art. 96

Como será cobrado o monitoramento de umidade?

O controle e monitoramento da umidade devem ser evidenciados da mesma maneira que outros ambientes da empresa.

Ressalta-se que além da umidade, quaisquer condições ambientais requeridas pelos processos de trabalho (requerimentos para funcionamento de equipamentos) e pelos produtos (termosensibilidade, fotosensibilidade) que requeiram monitoramentos e controles adequados devem ser objetos de estudo do processo de gerenciamento de risco de forma a garantir a qualidade dos produtos e confiabilidade dos resultados das análises (inclusive o perfeito funcionamento e desempenho dos equipamentos e instrumentos de medição).

Respeitados os requerimentos pertinentes à rastreabilidade e à integridade dos dados, o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica tem a liberdade para definir as estratégias, ferramentas, frequência e meios pelos quais os monitoramentos, controles e registros serão executados e registrados.

112. Art. 98

Áreas de descanso e refeitório deve ser em prédios diferentes? Qual o entendimento da palavra "separado"?

O entendimento é que áreas de descanso e refeitório não devem estar localizadas em um espaço comum às atividades de produção e fabricação.

Esses ambientes devem estar localizados de modo que os fluxos de material, pessoal e produtos relacionados às áreas produtivas não passem por estas áreas e de modo que não sejam fonte de contaminação ou de atração de vetores ao processo farmacêutico desempenhado nas proximidades.

113. Art. 101, caput e parágrafo único

O art. 101 e seu parágrafo único se aplicam à indústria de radiofármacos?

As atividades de manutenções de utensílios e de equipamentos empregados na manipulação de materiais radioativos precisam ser realizadas dentro da área produtiva, desde que em laboratório dedicado e separado. Isso é necessário por questões de radioproteção, ou seja, não levar material potencialmente radioativo para fora da área controlada. O artigo não abre margem para exceção. No caso de radiofármacos, como isso será tratado? Será acrescentado dispositivo na IN de Radiofármacos?

Conforme exposto em reunião (antes da publicação da RDC 658/2022 e 14 IN's) em Porto Alegre, em 2019, na sede do Sindifar (envolvendo GGFIS/Anvisa; representantes do próprio Sindicato e Setor Regulado) é entendimento da Agência que é aceitável a existência de áreas de manutenção dentro da própria fábrica (áreas de produção dos produtos radiofármacos). A justificativa se dá em virtude das particularidades das atividades de manutenção em instalações e dos próprios ativos empregados na manufatura de radiofármacos serem tratados dentro da ótica de gerenciamento de risco (mitigação do risco pela substituição de uma atividade de risco maior por uma de risco menor) e até mesmo pela necessidade de primeiramente cumprir com as regras e normativas de radioproteção dos ambientes circundantes (incluindo aqui os requerimentos de saúde e segurança do trabalho).

As discussões técnicas ocorridas em âmbitos regionais com os diferentes interessados antes da publicação da RDC 658/2022, levaram ao entendimento da Agência de que cabe a exceção à regra em prol do cumprimento das regras e normas de radioproteção. Contudo, cabe ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica disponibilizar e empregar os recursos viáveis e necessários (treinamentos e procedimentos) de forma a mitigar o potencial risco que as atividades de manutenções possam causar à qualidade dos produtos quando as atividades manutenção e o armazenamento de peças e instrumentos ocorram dentro da própria área de produção.

114. Art. 101, caput e parágrafo único

É comum, em áreas de embalagem secundária, a existência de salas separadas de manutenção para intervenções simples com equipamentos e ferramentas, sem apresentar riscos às operações.

O PIC/S tem entendimento mais amplo desse item: “Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas”. Porém, este artigo limita a existência de áreas de manutenção em áreas produtivas. Podemos entender que é permitido tais operações?

Conforme o art. 101, parágrafo único, “Se for necessário armazenar peças e ferramentas na área de produção, estas devem ser mantidas em salas ou armários reservados para esse fim.”

Ou seja, é permitido, desde que justificado e que as peças e ferramentas sejam mantidas em local específico (sala ou armário).

115. Art. 104

Todas as solicitações de reparo e manutenção devem passar por aprovação da Garantia da Qualidade para avaliação do impacto/risco à qualidade ou a Produção poderá fazer essa avaliação? Será necessário documentar a avaliação do risco?

Primeiramente é interessante notar que a qualidade nesta normativa é papel de todos. A empresa como um todo é responsável por assegurar a qualidade, incluindo todas as suas áreas e não mais uma área isolada e denominada Garantia da Qualidade é responsável por tudo.

Neste contexto, para a certeza de que as operações de manutenção não representem impacto ao produto, espera-se que:

- As operações de manutenção preventiva sejam governadas por programas de manutenção preventiva contendo as instruções gerais, por procedimentos e ordens de trabalho específicos a sistemas, equipamentos e instrumentos;
- Os procedimentos e as ordens de trabalho referentes à manutenção preventiva sejam desenvolvidos com base em gerenciamento de risco da qualidade durante as etapas de Qualificação de Instalação e Operação, além de observar a experiência prévia da empresa com equipamentos similares e as recomendações do fabricante;
- Os procedimentos e as ordens de trabalho referentes à manutenção preventiva sejam periodicamente reavaliados de acordo com o resultado das avaliações periódicas requeridas para os equipamentos, conforme art. 40 da IN 138/2022 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação;
- O programa, os procedimentos e as ordens de trabalho referentes à manutenção preventiva sejam aprovados pela área de qualidade da empresa e que qualquer alteração seja precedida por controle de mudança;
- As atividades de manutenção corretiva sejam registradas quando necessário;
- As manutenções corretivas realizadas sejam analisadas durante as revisões periódicas/verificações continuadas de equipamentos, gerando aprendizado à empresa para o aperfeiçoamento do programa de manutenção preventiva;
- Apenas as atividades de manutenção corretiva que denotem em uma clara falha do programa de manutenção preventiva sejam formalmente investigadas;
- As atividades de manutenção corretiva que levem a uma alteração do estado de controle do equipamento sejam tratadas por meio de controle de mudança;
- As atividades de manutenção corretiva estejam previamente autorizadas e descritas nos procedimentos de manutenção ou nas ordens de trabalho e, quando não, passem por aprovação da qualidade.

116. Art. 104

Considerando resposta da Anvisa: “As atividades de manutenção corretiva, por serem exceção aos procedimentos aprovados de manutenção, devem ser precedidas de aprovação pela área da qualidade”, e considerando que a qualidade é responsabilidade de todos e não de um único departamento, realmente é necessário a aprovação prévia da Garantia da Qualidade quando houver uma manutenção corretiva?

Conforme resposta anterior, [Art. 104](#), no que se refere à atividade de manutenção corretiva, espera-se que:

- As atividades de manutenção corretiva sejam registradas quando necessário;
- As manutenções corretivas realizadas sejam analisadas durante as revisões periódicas/verificações continuadas de equipamentos, gerando aprendizado à empresa para o aperfeiçoamento do programa de manutenção preventiva;
- Apenas as atividades de manutenção corretiva que denotem em uma clara falha do programa de manutenção preventiva sejam formalmente investigadas;
- As atividades de manutenção corretiva que levem a uma alteração do estado de controle do equipamento sejam tratadas por meio de controle de mudança;
- As atividades de manutenção corretiva estejam previamente autorizadas e descritas nos procedimentos de manutenção ou nas ordens de trabalho e, quando não, passem por aprovação da qualidade.

Portanto, é necessário que atividades de manutenção corretiva estejam previamente autorizadas e descritas. E, caso não estejam, devem passar por aprovação da qualidade.

117. Art. 106

A GGFIS entende que a realização de enxágue final de um equipamento/utensílio com água potável, mesmo que o procedimento de limpeza atenda aos critérios de aceitação da validação de limpeza, é uma fonte de contaminação e, portanto, não deve ser praticada?

Cabe ao Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ), determinar os mecanismos de falha relacionados à esta conduta e seus agravos e, após a discussão das medidas de controle, decidir se os riscos são aceitáveis.

Na ausência de uma avaliação de risco bem conduzida, a prática de utilizar água potável como última água de enxágue não deve ser praticada.

118. Art. 106

Solicitamos maiores esclarecimentos referentes a palavra “selecionadas”.

No contexto do referido artigo entende-se por “selecionadas”: os procedimentos de lavagem e limpeza definidos e validados pela empresa para os equipamentos.

O intento do dispositivo normativo é que os procedimentos de lavagem/limpeza de equipamentos se constituam em instrumentos apropriados e utilizados de forma adequada para a consecução do objetivo maior que é o controle do risco da contaminação cruzada entre os

diferentes ativos/produtos. Não o contrário; não se espera que tanto as seleções quanto as realizações dos procedimentos de lavagem/limpeza atuem como fatores que importem riscos adicionais às operações.

119. Art. 110, caput

A GGFIS entende que a verificação de instrumentos deve ser realizada, contemplando necessariamente todo o intervalo de utilização do instrumento, ou é apenas uma amostragem de ponto(s) dentro do intervalo de utilização?

A verificação rotineira deve demonstrar que o instrumento permanece adequado ao uso pretendido. Assim por meio do Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ), pode-se avaliar que o indesejável seja que o instrumento apresente falha no intervalo em que é utilizado na rotina.

Como o intervalo utilizado na rotina é diferente do intervalo de medição do instrumento, seria considerado aceitável a demonstração da adequabilidade do instrumento pela verificação de rotina no intervalo em que é utilizado na prática.

120. Art. 110, parágrafo único

Os documentos de qualificação e calibração de instrumentos podem ser descartados ou devem ser armazenados por tempo indeterminado?

Conforme art. 110, parágrafo único, os registros adequados da calibração e verificação dos equipamentos de medição, pesagem, registro e controle devem ser mantidos.

Ademais, a documentação de qualificação e calibração de instrumentos deve seguir as Boas Práticas de documentação e os requisitos de retenção de documentos, descritos no Capítulo V, nas Seções III e IV da RDC 658/2022.

121. Art. 116

Na aplicação deste requerimento, a GGFIS pretende incluir a verificação dos conceitos de guias internacionais sobre integridade de dados?

Sim, conforme guia de gerenciamento e integridade de dados oficializado pelo PIC/S em 01/07/2021, disponível em <https://picscheme.org/docview/4234>.

122. Art. 120, § 1º

Qual a expectativa para o item? Será solicitado que se traduza para o português documento de produto desenvolvido na França, por exemplo?

O idioma do documento deve se adequar a sua finalidade, ou seja, ao seu público-alvo. Os procedimentos devem estar disponíveis no idioma adequado para permitir a sua correta aplicação pelos responsáveis. Portanto, os documentos devem estar disponíveis no idioma dominado pelos seus utilizadores.

Em um ambiente de inspeção, caso o documento somente esteja disponível em idioma diferente daquele dominado pelos inspetores, a expectativa é que a empresa forneça, no mínimo, a tradução simultânea do documento sob avaliação.

Por outro lado, quando ocorrer necessidade de protocolo junto à Anvisa (exemplos: processos de registros; processos de certificação; cumprimento de exigências, etc.), as empresas deverão seguir as diretrizes do Art. 4º e parágrafos 1º, 2º e 3º da [RDC 25/2011](#), que dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa:

“Art. 4º Os documentos mencionados no art. 3º devem ser apresentados em língua portuguesa.

§1º Os documentos apresentados nos idiomas inglês e espanhol estão dispensados desta exigência.

§2º Quando necessária a apresentação a terceiros de documentos originalmente enviados nos idiomas inglês e espanhol, será encaminhada diligência solicitando o envio da tradução dos documentos.

§ 3º Quando necessária a tradução, na ausência de norma específica que exija tradução na versão juramentada, poderá ser aceita tradução livre.”

123. Art. 126, caput e parágrafo único

Será permitido o uso de sistema eletrônicos para armazenagem de documentos?

Sim, inclusive com incentivo da autoridade sanitária para esta migração.

A empresa deve garantir que estes sistemas atendam às diretrizes de Validação de Sistemas Computadorizados (VSC) aplicáveis ao seu contexto, sobretudo no que se refere à:

- Comprovação de que as cópias eletrônicas geradas são cópias fidedignas ao documento original;
- Garantia de que alterações, deleções, sobreposições de dados não podem ser efetuadas no arquivo eletrônico sem a devida justificativa e o devido registro do que foi realizado (data, responsável, item alterado e justificativa);
- Garantia de que a qualquer momento os dados eletrônicos armazenados podem ser transcritos novamente para a forma impressa;
- Comprovação da segurança do armazenamento dos dados, com *back-ups* em diferentes servidores.

No caso de sistemas eletrônicos para armazenagem de documentos é importante observar também os requisitos da IN 134/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos.

124. Art. 126, caput e parágrafo único

Com relação ao arquivamento de documentos, serão aceitas cópias eletrônicas de todos os documentos, como documentos de validação, estabilidade, histórico do lote?

Ver resposta anterior ao [Art. 126, caput e parágrafo único](#).

125. Art. 126, caput e parágrafo único

É recomendado fortemente que o armazenamento seja eletrônico.

Pelo menos no início, será aceita a guarda de documentos em forma física? Aos poucos as empresas migrarão para o armazenamento eletrônico, mas ainda há documentos para os quais o formato físico é mais adequado. A empresa precisará ter um sistema que garanta a integridade destes documentos, seja qual for o formato (físico ou digital).

O arquivo em forma física permanece autorizado.

Ver resposta anterior ao [Art. 126, caput e parágrafo único](#).

126. Art. 127, caput

O termo "certificação" seria verificação para liberação do lote?

Entende-se por "certificação", no contexto do art. 127, *caput*, a liberação do lote por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

127. Art. 127, caput

A determinação de guarda de documentação de lote por 5 anos será aplicável a documentação gerada após a publicação da Resolução Diretiva Colegiada ou também será aplicável a documentação que já está arquivada quando da publicação? Ou seja, a documentação de um lote, que já está arquivada há 3 anos (um ano mais o prazo de validade de 2 anos), terá que ser mantida arquivada por mais 2 anos para completar 5 anos de arquivamento para cumprir o referido artigo?

A documentação de lote deve ser mantida por um ano após a expiração do lote ou por pelo menos cinco anos após a certificação do lote, o que for mais longo. Ou seja, o tempo mínimo são cinco anos.

No exemplo acima, para lotes produzidos antes da vigência da RDC 658/2022, a documentação de lote deverá ser mantida por um ano após a expiração do lote, conforme determinava a normativa anterior, a RDC 17/2010.

128. Art. 127, caput, § 1º e § 2º

Este artigo é aplicável à documentação de lotes de matérias primas e material de acondicionamento e embalagem?

Não, a menos que tal documentação também faça parte da documentação de lote do medicamento. Para os demais documentos, a empresa deve observar o art. 128:

"Art. 128. O período de retenção de outros tipos de documentos deve ser definido de acordo com a sua finalidade de suporte.

§ 1º A documentação crítica, incluindo dados brutos (por exemplo, relacionados com validação ou estabilidade), a qual suporta informações de registro, deve ser mantida enquanto a autorização permanecer em vigor.”

Quanto às retenções de matérias-primas, materiais de embalagem e documentações relacionadas, sugerimos a leitura conjunta com a IN 139/2022, destacadamente os arts. 11 e 12.

129. Art. 128, caput

Se o medicamento for produzido por terceiros, como nos casos de transferência de tecnologia, haverá necessidade de guardar os documentos também na empresa receptora de tecnologia ou apenas assegurar a disponibilidade deles quando exigido em auditoria?

Os associados ainda consideram importante este tema, pois existem documentos que não estão sob guarda da empresa. Existe um tempo considerável para resgate dos itens solicitados e isso pode gerar aumento de tempo nas inspeções, por exemplo.

Deve ser assegurada a rápida disponibilização de documentos quando requisitados de modo a não comprometer a inspeção.

Considerando os mecanismos de digitalização e transferência eletrônica de documentos, entendemos que os documentos devem ser apresentados o mais rápido possível assim que requisitados.

Caso o documento não esteja disponível na empresa inspecionada, cabe a ela comprovar que o requereu ao detentor e que este forneceu uma previsão de entrega, considerando a urgência dada pela inspeção.

Em compensação, documentos de posse da própria empresa devem ser fornecidos em tempo curto e imediato à sua solicitação.

130. Art. 128, § 1º

No conceito de dados brutos estão incluídos também logbooks de processo? Caso sim, seria aceito que fosse anexado aos estudos de validação, por exemplo, a página onde os dados foram registrados?

No conceito de dados brutos estão incluídos também *logbooks*, desde que estes sejam considerados documentação crítica que forneça suporte às informações de registro.

Quanto à relação entre o registro e a atividade e à localização do registro, o art. 126 e seu parágrafo único devem ser cumpridos:

“Art. 126. Deve ser claramente definido com qual registro cada atividade de fabricação está relacionada e onde este registro está localizado.

Parágrafo único. Devem existir controles seguros e, se necessário, validados, de forma a garantir a integridade do registro durante todo o período de retenção.”

Desta forma, caso o *logbook* seja considerado documentação crítica que forneça informações de suporte ao registro, o mesmo deverá ser mantido na íntegra por todo o período de validade do registro de forma a prover a rastreabilidade e integridade dos dados.

131. Art. 130

Esclarecer sobre a quantidade a ser “retida” para análises de material de embalagem [sic]. A especificação completa pode ser conseguida, dependendo do material, com uma amostra. Para materiais com volume muito grande, não seria preciso guardar.

O art. 130 da RDC 658/2022 se refere às especificações de matérias-primas e materiais de embalagens.

Para informações com relação às amostras de referência e retenção, sugerimos consultar a IN 139/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às amostras de referência e de retenção, destacadamente a Seção III (Definições), Capítulo I, e Seção III (Quantidade das amostras de referência e retenção), Capítulo II.

Caso o requerido possa ser realizado com uma única amostra, como afirmado na pergunta então duas amostras devem ser retiradas para referência.

132. Art. 130, inciso I, alínea “d”

A alínea “d” menciona a necessidade de manter junto a especificação “um modelo ou arte dos materiais impressos”. No caso, o modelo de arte aprovada estaria em conformidade? Se sim, seria possível aclarar esta informação no item referenciado?

Sim. modelo da arte aprovado será considerado satisfatório para o cumprimento do art. 130, inciso I, alínea “d”. Pelo momento, não deveremos alterar o texto original da RDC que nos parece demonstrar clareza no requisito.

133. Art. 130, inciso V

O item se refere à data de reteste indicada pelo fabricante (o período máximo de armazenamento antes de uma reanálise)?

Sim, refere-se à data de reteste quando esta for estipulada pelo fabricante. Conforme art. 185 – IV, a aposição da data de reteste faz-se necessária somente quando o prazo de validade não é apostado pelo fabricante. Portanto, para atendimento do art. 130-V, na presença de data de validade imposta pelo fabricante do insumo, basta informar que a data de reteste não é aplicável.

134. Art. 131, caput e parágrafo único

A GGFIS entende que as especificações precisam sempre ser documentos independentes (semelhantes às especificações de produtos acabados) ou podem ser parâmetros e critérios de aceitação definidos na própria instrução de

fabricação? Por exemplo, umidade de mistura após secagem, peso médio de comprimidos, entre outros?

O artigo diz que as especificações para produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis, não importando em qual documento tenham sido relacionadas.

A informação da especificação de produtos intermediários e a granel pode ser feita em outros documentos, como a instrução de fabricação.

135. Art. 132

Hoje é realizada uma análise completa no produto a granel: característica, pH, densidade, identificação, teor e compostos relacionados. Depois, os mesmos testes são repetidos no produto acabado, adicionando os testes microbiológicos: característica, pH, densidade, identificação, teor, compostos relacionados + micro. Gostaríamos de saber se, para o produto acabado, ao invés de repetir todos os testes, não poderíamos fazer apenas o ensaio de característica + micro, uma vez que a análise completa já está sendo realizada no produto a granel.

De acordo com a RDC 658/2022, um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que um estado de controle seja estabelecido e mantido por meio do desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto (Art. 8º, inciso VIII). Então a empresa deve dispor de uma estratégia de controle apropriada para garantir o fim pretendido.

De acordo com o guia ICH Q6A:

“2.3 In-process Tests. (...) Certain tests conducted during the manufacturing process, where the acceptance criterion is identical to or tighter than the release requirement, (e.g., pH of a solution) may be sufficient to satisfy specification requirements when the test is included in the specification. However, this approach should be validated to show that test results or product performance characteristics do not change from the in process stage to finished product.”

Desta forma, alguns resultados de controle de qualidade do granel podem ser utilizados como subsídio para a liberação, desde que os processos subsequentes não tragam mudança nas características do produto.

Além disso, ressaltamos a importância de cumprimento do disposto no Art. 255 da RDC 658/2022, “*Todos os testes descritos no registro ou na especificação devem ser realizados de acordo com os métodos aprovados*”.

136. Art. 132

Em relação aos itens que devem conter as especificações de produtos acabados, será cobrado que tenham a fórmula do produto? Qualitativa ou quantitativa? As instruções para amostragem estão em POPs e não na especificação, por exemplo. Um prazo para adequação é necessário para que todas as especificações sejam alteradas.

A relação dos itens deve de alguma forma estar correlacionada à especificação do produto acabado, mas não necessariamente dentro desta.

Itens exemplificativos como este devem ser interpretados como a necessidade de se possuir a informação listada.

137. Art. 132, inciso II

Solicitamos maiores esclarecimentos referentes a fórmula.

Nesse contexto, fórmula é a fórmula padrão.

138. Art. 135, inciso I

No que se refere a empresas de gases medicinais, qual é a expectativa regulatória da Anvisa em relação ao requisito normativo constante do dispositivo acima?

Considerando tanto o art. 135, *caput*, quanto seu inciso I, a expectativa regulatória é que as instruções de processo de fabricação de determinado produto discriminem, por exemplo, as salas/áreas de produção, bem como os equipamentos a serem utilizados.

No caso de empresas de gases medicinais, o conceito de sala/área de produção não é aplicável integralmente. Contudo, a expectativa é que as instruções de produção discriminem, por exemplos, as estações de envase e os principais equipamentos utilizados para a realização do produto/processo.

Os ambientes e equipamentos utilizados na rotina de produção comercial devem ser correlacionados com os ativos desafiados, quando dos exercícios das qualificações de desempenho do processo/validação do processo produtivo.

A premissa básica é que tanto as instalações, quanto os equipamentos, utilizados na rotina de produção tenham suas qualificações mantidas, de forma a garantir suas confiabilidades e disponibilidades e de formar a não impactar negativamente o desempenho do processo e a qualidade dos produtos.

139. Art. 136, parágrafo único, inciso V

Para todos os materiais impressos deve ser retirado um exemplar? Mesmo que seja de grande volume?

O art. 136, parágrafo único, inciso V não tem a intenção de determinar quantidades referentes às amostras de material impresso.

As quantidades referentes à amostra de referência de material impresso são disciplinadas pela IN 139/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às amostras de referência e de retenção. Na referida IN é disposto claramente que materiais impressos devem possuir uma amostra de referência ou de retenção que os represente em quantidade suficiente para duas análises completas deste material, em ocasiões distintas.

O objetivo do art. 136, parágrafo único, inciso V é dispor que as instruções de embalagem devem ter uma ilustração, por meio do próprio material de embalagem ou por meio de um esquema, que serve de padrão sobre o qual a impressão deve ser realizada.

Portanto, trata-se apenas da requisição de uma explicação clara quanto aos dados a serem impressos. Isto pode ser garantido, por exemplo, por meio de um desenho esquemático dentro da Instrução de Fabricação.

Entretanto, com relação ao tema é importante observar também o artigo 139, inciso VI:

Art. 139. O registro de embalagem do lote deve conter as seguintes informações:

(...)

VI - sempre que possível, amostras de materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo exemplos da codificação de lote, data de validade e qualquer sobreimpressão adicional;

140. Art. 137, § 1º, inciso IV

No que se refere a empresas de gases medicinais, qual é a expectativa regulatória da Anvisa em relação ao requisito normativo no art. 137, § 1º, inciso IV?

Definitivamente, todo lote processado/fabricado deve possuir um registro de processamento. Por consequência, tais registros devem se basear nas partes relevantes da fórmula de fabricação e nas instruções de processo atualmente aprovadas.

Às empresas de gases medicinais e para quaisquer empresas fabricante de quaisquer medicamentos, recomenda-se que executem os mapeamentos de seus respectivos processos produtivos.

No momento inspeção sanitária, é importante que as empresas demonstrem domínio e conhecimento de cada uma das etapas de seus processos produtivos, de forma a evitar problemas de comunicação com o ente regulador e gerar diferentes vieses interpretativos, não só da matéria normativa, mas também no campo técnico.

Considerando as nuances e particularidades dos diferentes processos produtivos e operacionais das diferentes empresas de gases medicinais (por exemplo: separadoras de ar, obtenção de gases medicinais por síntese química e envase dos produtos), entende-se que o art. 137, § 1º, inciso IV, não se aplica na íntegra a todo e qualquer processo/empresa.

Por ser o personagem que mais familiarizado com os próprios processos e produtos, cabe às empresas identificar todos os parâmetros de processo (críticos ou não críticos) e todos os atributos (críticos ou não críticos) de qualidade dos produtos mediante um mapeamento de processo seguido de uma avaliação de risco.

Entretanto, é importante ressaltar que registros devem ser realizados de modo a permitir que todas as atividades significativas relativas à fabricação de medicamentos sejam rastreáveis, conforme já determina o artigo 124 da própria normativa.

141. Art. 137, § 1º, inciso VII

No que se refere a empresas de gases medicinais, qual é a expectativa regulatória da Anvisa em relação ao requisito normativo constante no art. 137, § 1º, inciso VII?

Ver resposta anterior ao [Art. 137, § 1º, inciso IV](#).

Do ponto de vista sanitário, o registro do rendimento real (obtido durante a realização de um lote) e sua comparação com a faixa de rendimento esperado (desenhado/planejado) são elementos importantes para iniciar uma possível investigação, caso o rendimento real fique aquém do planejado.

Discrepâncias de rendimentos, principalmente entre diferentes e relevantes etapas de fabricação, devem ser registradas e investigadas, pois podem estar relacionadas não só à ineficiência de processos (com impacto financeiro), como também a aspectos críticos, como o extravio de materiais/produtos que podem comprometer a qualidade dos produtos (impactos sanitário afetos a saúde da população).

142. Art. 137, § 1º, inciso VII

Para este requerimento, é permitido um RQ de permissão de desvio? Quais seriam os critérios para tal autorização, uma análise de risco?

Para elaboração da resposta, foi considerado que o termo “RQ de permissão de desvio” se refere a registro de desvio no rendimento do produto.

Cabe ao sistema de gerenciamento da qualidade da empresa avaliar cada caso e definir quais os parâmetros e critérios mínimos para tomada de decisão frente ao desvio relacionado, sempre se atentando ao art. 8º, inciso XV da RDC 658/2022:

“Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

(...)

XV - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ter certificado que cada lote do produto foi produzido e controlado de acordo com os requerimentos de registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;”

143. Art. 138

No que se refere a empresas de gases medicinais, qual é a expectativa regulatória da Anvisa em relação ao requisito normativo constante do artigo 138?

O conceito de embalagem não se aplica aos produtos em comento, entende-se que o art. 138 não é aplicável a gases medicinais.

Outrossim, as empresas de gases medicinais devem observar e cumprir com os requerimentos normativos constantes na IN 129/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Gases Substâncias Ativas e Gases Medicinais.

Por fim, destaca-se que a IN supracitada também dispõe sobre os requerimentos/expectativas regulatórias acerca das operações de enchimento e rotulagem dos recipientes a conter os gases medicinais.

144. Art. 139, caput e seus incisos

No que se refere a empresas de gases medicinais, qual é a expectativa regulatória da Anvisa em relação ao requisito normativo constante do artigo 139?

Ver resposta ao [Art. 138](#).

145. Art. 139, inciso III

A palavra "iniciais" descrita neste artigo e ao longo da norma pode ser interpretada também como rubrica? Em inglês, no item 4.20 - c do PIC/S "initials" pode ser traduzida também como rubrica.

Sim. A palavra "iniciais" pode ser entendida como rubrica. O mais importante é manter o controle de identificação das iniciais ou rubricas utilizadas na empresa, permitindo a rápida identificação de quem realizou a atividade e firmou o documento.

146. Art. 139, inciso VII

Para este requerimento, é permitido um RQ de permissão de desvio? Quais seriam os critérios para tal autorização, uma análise de risco?

Para elaboração da resposta foi considerado que o termo "RQ de permissão de desvio" se refere a registro de desvio nas instruções de embalagem.

Cabe ao sistema de gerenciamento da qualidade da empresa avaliar cada caso e definir quais os parâmetros e critérios mínimos necessários para tomada de decisão frente ao desvio relacionado, sempre se atentando ao art. 8º, inciso XV da RDC 658/2022:

"Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

(...)

XV - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ter certificado que cada lote do produto foi produzido e controlado de acordo com os requerimentos de registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;"

147. Art. 140

É necessário ter um registro físico de cada recebimento de insumo? Este registro deve ser preenchido pelo responsável pelo recebimento e avaliado pela qualidade? Exemplo: em uma nota fiscal onde se recebe diversos cartuchos, é necessário preencher um registro para cada cartucho recebido?

É necessário um registro por cada entrega de lote de material ou matéria-prima. As responsabilidades pelo recebimento e conferência devem estar dispostas em procedimentos.

148. Art. 148, inciso XIV

No contexto do art. 148, inciso XIV, “revisão da qualidade do produto” pode ser interpretado como sinônimo de “RPP”?

Se o significado dado à “RPP” é “Revisão Periódica do Produto”, então “RPP” e “Revisão da Qualidade do Produto” podem sim ser interpretados como sinônimos.

Em termos práticos, para proceder com a “Revisão da Qualidade do Produto” de todos os produtos recomenda-se observar os requerimentos específicos abrigados no Capítulo II, na Seção IV - Revisão da Qualidade do Produto da RDC 658/2022.

149. Art. 150

Se a utilização dos equipamentos dos laboratórios de controle de qualidade estiver registrada nas rastreabilidades analíticas do lote (laudo analítico/dados brutos), necessariamente, deve-se registrar a utilização no livro de registro (logbook) também? Da mesma forma, no setor de produção, se os dados de produção de um lote estiverem devidamente registrados na documentação do lote (p.ex. roteiros de fabricação), necessariamente, deve-se registrar o processo produtivo de um determinado lote no livro de registro (logbook) também?

Sim, os livros de registro (*logbooks*) de equipamentos e áreas tem a função de registrar o uso e também atividades não relacionadas a produção de lotes específicos. Esses livros devem ser utilizados para registrar qualificações, calibrações, manutenção, limpeza ou operações de reparo, e assim permitindo que todas as atividades significativas relativas à fabricação de medicamentos sejam rastreáveis como determina o artigo 124 da RDC 658/2022. O registro em *logbook* permite a rastreabilidade rápida de uso ou atividade extra relacionada a equipamento ou área.

150. Art. 151

O que é esperado no art. 151 para "inventário de documentos"? Inventariar quais documentos? Com que frequência?

A intenção do termo “inventário” é a mesma da Relação Mestre de Documentos da Qualidade, ou seja, a lista que contém todos os documentos emitidos pelo Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), sua data de efetividade, data de vigência, data de revisão e data de obsolescência.

Esta Relação Mestre de Documentos ou Inventário deve ser mantida atualizada periodicamente, devendo refletir dados mais recentes em relação a cada documento controlado pelo SGQ.

Algumas das empresas utilizam sistemas informatizados para este propósito, o que é plenamente aceitável considerando o enorme volume de documentos controlados em uma empresa farmacêutica,

151. Art. 157

O que se entende por administrativamente?

O termo se refere à quarentena virtual delimitada por sistema informatizado validado.

152. Art. 167, parágrafo único

O artigo se refere à autorização do desvio, com a possibilidade de um produto ou processo ser aprovado mesmo tendo ocorrido um descumprimento de norma, ou refere-se à aprovação do registro de desvio da qualidade?

Embora desvios de qualidade devessem ser sempre evitados, a sua ocorrência deve ser sempre registrada, investigada, ações corretivas e preventivas devem ser tomadas e por fim, a efetividade dessas ações deve ser considerada. Os conceitos de Gerenciamento de Risco da Qualidade devem permear a construção dessas tratativas de forma proativa.

Por outro lado, o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica não deve utilizar do disposto para endossar quaisquer descumprimentos das BPF em seus processos de trabalho, de forma a comprometer a segurança destes e a qualidade dos produtos.

153. Art. 171, parágrafo único

É obrigatório o cálculo de LEBS (por exemplo, PDE) na validação da limpeza para medicamentos enquadrados como “dinamizados notificados”, considerando o preconizado pelo Art. 171 da RDC 658/2022, onde os ativos presentes no produto acabado estejam em diluição maior que 10.000 partes de veículo no produto? Ou seja, onde não há obrigatoriedade de doseamento dos ativos no produto final.

Embora LEBS/PDE não sejam conceitos aplicáveis a medicamentos homeopáticos, para resposta à pergunta teceremos considerações técnicas para projeção de dois possíveis cenários:

Cenário 1: (*compartilhamento de área apenas entre medicamentos dinamizados classificados como homeopáticos*): a empresa deve conduzir uma avaliação de risco tendo em vista os quatro modos de contaminação cruzada: mistura; retenção; transferência pelo ar e transferência mecânica (sendo que a extensão e complexidade da avaliação de risco dependerão do cenário interno da empresa em termos de instalações, processos, produtos etc.). Contudo, principalmente no que tange ao controle da contaminação cruzada por retenção, as empresas devem garantir que os procedimentos de limpeza e inativações mitiguem ao máximo o risco de contaminação cruzada entre os medicamentos dinamizados homeopáticos.

Cenário 2: (*compartilhamento hipotético e praticamente não existente entre medicamentos homeopáticos dinamizados e alopáticos*): em se tratamento de produtos dinamizados (sendo esses homeopáticos) a empresa deve proceder uma avaliação de risco de controle da contaminação cruzada entre os produtos. Especificamente no que tange aos princípios e filosofias por traz dos medicamentos homeopáticos (dinamizados), ainda que não constem restrições para compartilhamento de superfícies de contato, utensílios e instalações com medicamentos alopáticos, sugere-se que os homeopáticos devam ser fabricados utilizando-se equipamentos (superfícies de contato) e utensílios dedicados a essa classe. Ainda, pela via inversa, deve-se mencionar que a empresa deve gerenciar os riscos de contaminação cruzada, principalmente do homeopático pelo alopático, pelas outras três possíveis vias de contaminação cruzada: transferência pelo ar; transferência mecânica e mistura.

Cenário 3: (*compartilhamento de superfícies de contato entre homeopáticos e alopáticos*): não constam restrições para compartilhamento de superfícies de contato, utensílios e instalações com medicamentos alopáticos. Quando utilizar o compartilhamento uma avaliação de risco tendo em vista os quatro modos de contaminação (transferência pelo ar, transferência mecânica, mistura

e retenção) deve ser realizada. Ter controles que gerenciem os riscos de contaminação cruzada, principalmente do homeopático pelo alopático. O cálculo de LEBS para os homeopáticos deve ser realizado utilizando o conceito de TTC, preconizado pela ASTM E3219-10, para substâncias consideradas pouco potentes. Desta forma, a aplicação do valor de LEBS para o homeopático pode ser aplicada na matriz de risco no critério de toxicidade e para cálculo do limite residual do pior caso que o homeopático compartilha em linha produtiva, já que deve ser utilizado o menor valor de LEBS compartilhado na rota (o LEBS do homeopático poderia ser avaliado com os demais).

154. Art. 172, caput e seus parágrafos

A avaliação toxicológica requerida neste artigo se refere a qual parâmetro toxicológico? O que se espera por avaliação toxicológica? Do que se trata um processo de gerenciamento de risco da qualidade no contexto do art. 172? Será necessário re(fazer) a avaliação toxicológica para os produtos já em linha (antes da entrada da nova norma em vigência)?

Bom, a RDC 658/2022 introduziu novos conceitos de gerenciamento de risco inclusive nas validações de limpeza. Atualmente, a discussão toxicológica gira em volta dos limites de exposição baseados em saúde. Cada fabricante deve revisar seus estudos que definiram os piores casos para validação de limpeza com o intuito de perceber o impacto dessa nova abordagem dentro as temporalidades previstas pela própria norma.

Enfim, o que se espera por avaliação toxicológica permeia os seguintes assuntos e definições:

- *Permitted Daily Exposure (PDE*)* – tradução para o português: Exposição Diária Permitida (EDP);
- *Acceptable Daily Exposure (ADE+)* – tradução para o português: Exposição Diária Aceitável (EDA);
- *Occupational Exposure Level (OEL)* – tradução para o português: Nível de Exposição Ocupacional;
- *Occupational Exposure Band (OEB)* – tradução para o português: Bandas/Faixas de Exposição Ocupacional;
- *No Observed Effect Level (NOEL)* – tradução para o português: Nível Sem Efeito Observável (NSEO);
- *No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)*: tradução para o português: Nível Sem Efeito Adverso Observável (NSEAO);
- *Lowest Observed Effect Level (LOEL)*: tradução para o português: Nível de Menor Efeito Observável (NMEO);
- *Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)*: tradução para o português: Nível de Menor Efeito Adverso Observável;
- *Health Based Exposure Level (HBEL)* – tradução para o português: Limites de Exposição Baseados em Saúde (LEBS).

Por definições toxicológicas, os parâmetros PDE (exposição diária permitida), ADE (exposição diária aceitável), OEL (nível de exposição ocupacional) e OEB (faixa de exposição

ocupacional) são definidos como LEBS (limites de exposição baseados em saúde), incluindo temas afetos à segurança e saúde do trabalhador e em contexto de higiene industrial.

Para um estudo introdutório sobre os significados, as aplicações e a importância dos parâmetros OEL e OEB, recomenda-se consultar os seguintes textos:

- *Occupational Exposure Banding: Purpose of Occupational Exposure Banding* (disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/purpose.html>);
- *Occupational Exposure Banding: Approach to Occupational Exposure Banding* (disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/approach.html>);
- *Occupational Exposure Banding: Differences between Control Banding and Occupational Exposure Banding* (disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/differences.html>);
- *Occupational Exposure Banding: NIOSH Resources* (disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/resources.html>); e
- *Occupational Exposure Banding: References* (disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/references.html>).

Todos esses textos estão disponíveis para consulta no website do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) – *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH).

A seguir, pelo ponto de vista toxicológico e farmacológico, o PDE específico de uma substância é definido como uma “exposição diária máxima” (dose diária) dessa substância sobre um indivíduo, a qual improvavelmente causará efeitos adversos ao longo de um tempo de sua vida em aproximadamente 70 anos.

A fórmula básica para o cálculo do PDE é:

$$\text{PDE} = \text{NOEL ou NOAEL} / \text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}$$

Onde,

- **NOEL:** *No Observed Effect Level* (Nível Sem Efeito Observável);
- **NOAEL:** *No Observed Adverse Effect Level* (Nível Sem Efeito Adverso Observável);
- **F1:** **fator de extrapolação entre espécies** (tal fator leva em consideração o comparativo da relação área superficial corporal/peso corporal para as espécies animais de interesse e para o homem);
- **F2:** **fator de correção** que leva em conta a **variabilidade entre os diferentes indivíduos**;
- **F3:** **fator de segurança** que considera a **duração dos estudos**;
- **F4:** **fator de segurança** relacionado à **severidade da toxicidade** (por exemplo: toxicidade fetal sem toxicidade materna; efeito teratogênico com toxicidade materna; efeito teratogênico sem toxicidade materna; etc.);
- **F5:** **fator variável** que deve ser aplicado **se o NOEL não estiver estabelecido** (ou seja, casos que no lugar do NOEL sejam utilizados NOAEL, LOEL ou LOAEL).

Observação importante: A depender do caso, podem ser necessários utilizar outros fatores de modificação adicionais no denominador, como o fator AF (na ausência/perda de dados de toxicidade reprodutiva) ou os fatores PK e PD (relacionados à farmacocinética e farmacodinâmica) de forma a considerar as incertezas residuais não cobertas.

As siglas NOEL, NOAEL, LOEL e LOAEL são dadas aos parâmetros usados na toxicologia para determinar o risco potencial de substâncias. Esses parâmetros são o resultado de estudos de toxicidade de dose repetida realizados em modelos animais, sendo fundamentais para compreender os riscos potenciais para os seres humanos expostos à substância investigada.

Até a presente data não há definições padrão para os termos NOEL, NOAEL, LOEL e LOAEL. As explicações mais comumente utilizadas são:

- **NOAEL:** O nível mais alto de exposição no qual não há aumento significativo na frequência ou gravidade dos efeitos adversos entre a população exposta e o seu controle apropriado, do ponto de vista estatístico ou biológico. Alguns efeitos podem ser produzidos nesse nível, mas não são considerados adversos ou precursores de efeitos adversos;
- **NOEL:** O nível mais alto de exposição em que nenhum efeito (adverso ou não adverso) é observado na população exposta;
- **LOAEL:** O menor nível de exposição em que há aumentos significativos na frequência ou gravidade dos efeitos adversos entre a população exposta e o seu controle apropriado, do ponto de vista estatístico ou biológico.

A fim de distinguir NOAEL de NOEL, há a necessidade de definições de “negativo” e “biologicamente significativo”, especialmente considerando que muitas organizações irão utilizar NOAEL em seu processo regulatório, embora possam referenciá-lo como um “NOEL”.

Veja bem, um efeito adverso é definido como uma alteração bioquímica, fisiológica ou morfológica em resposta a um estímulo que, individualmente ou em combinação, afeta adversamente o desempenho de todo o organismo ou reduz a sua habilidade em responder a um desafio ambiental adicional.

Já um efeito biologicamente significativo é uma resposta a um estímulo em um organismo, ou outro sistema biológico, que é considerado como tendo um efeito (positivo ou negativo) substancial ou digno de nota no bem-estar do sistema biológico. O conceito deve ser diferenciado de efeitos ou mudanças estatisticamente significantes que podem não ser significativos para o estado geral de saúde do sistema.

Para informações acerca da metodologia e procedimentos de cálculos dos LEBS, a Anvisa recomenda a utilização do guia do PIC/S - PI-046-1 *Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities, 1 July 2018* (disponível em: <https://www.picscheme.org/en/publications?tri=all>).

Tendo claro que o art. 172 está abrigado na Seção III (Prevenção da Contaminação Cruzada na Produção) e dentro do Capítulo VI (Produção) da RDC 658/2022, em um cenário onde haja compartilhamento de áreas ou equipamentos produtivos para a manufatura de distintos medicamentos (exceto os beta-lactâmicos vedados por norma), será requerido das empresas que procedam à uma avaliação toxicológica e farmacológica (incluindo-se aqui um estudo sobre a potência) das substâncias ativas de cada um dos produtos já em linha ou que a empresa venha a inserir nas suas linhas produtivas, de forma a definir o chamado PDE.

Inicialmente, o processo de cálculo e a utilização dos “limites baseados em saúde” (doravante citado como LEBS) para suportar as medidas técnicas e organizacionais de controle para a mitigação da contaminação cruzada foram pensados e concebidos para ser diferenciadores entre “produtos altamente perigosos” e “produtos não altamente perigosos”.

Contudo, após algum tempo, o abandono de tal modelo foi incentivado pelas autoridades sanitárias e especialistas, visto que não se aplica um conceito binário quando se refere a “perigo”. Ou seja, o perigo segue um “*continuum*”, ou seja, segue-se uma escala não calibrada.

Numa escala cronológica, primeiro surge/deve haver o “perigo” para em seguida, se houver “exposição”, surgir o risco. Conclui-se então que, **o risco está associado à exposição ao perigo**.

No contexto de controle de contaminação cruzada, o perigo poderia ser definido como uma fonte, uma situação ou um evento com potencial de causar danos à saúde do paciente (usuário do medicamento) por ausência de medidas de controle para mitigar os riscos de contaminação cruzada entre os produtos, acima de um limite não aceitável (definido com base no cálculo de PDE).

A figura abaixo ilustra a escala não calibrada de um “*continuum*”.

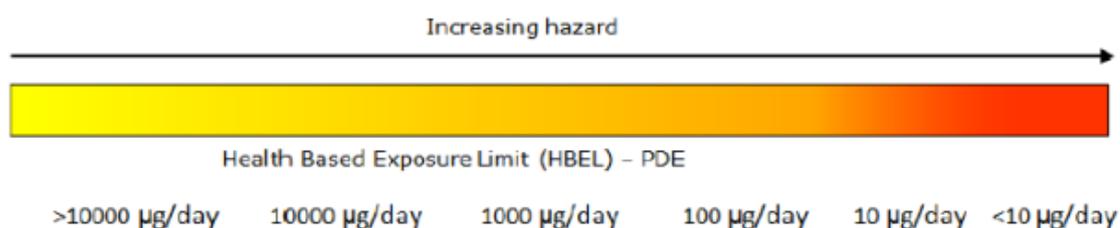


Figura 1. Disponível em <<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/health-based-exposure-limits-how-do-the-ema-s-q-as-compare-with-new-and-forthcoming-astm-standards-0001>>, acesso em 01/07/2019. Os direitos autorais do diagrama pertencem ao ISPE. O diagrama desenvolvido é proveniente de um conceito original publicado pelo ISPE. Fonte: *ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Second Edition, July 2017.*

Da referida escala, entende-se que quanto mais à direita (cor vermelha) estiver o produto (sua substância ativa), maior será o “perigo” inerente relacionado ao produto/substância ativa. Dessa forma, numa perspectiva técnico-científico, e não somente regulatória, os produtos situados à direita, geralmente, requererão da empresa níveis de controle mais elevados, de maneira que os riscos de contaminação cruzada sejam mitigados.

Enquanto o PDE está relacionado à exposição máxima do usuário do medicamento ao produto em si, sem que apresente nenhum efeito adverso, o OEL é tido como um limite ocupacional (concentração máxima permitida de uma substância no local de trabalho).

O OEL pode ser definido como um limite superior da concentração de determinada substância no ar. Ou seja, enquanto o PDE está relacionado aos conceitos de BPF (segurança e qualidade do produto e proteção do usuário), o OEL está relacionado à Higiene Industrial (segurança e saúde do trabalhador).

De uma perspectiva complementar, esclarece-se que, normalmente, para a base de cálculo do OEL assume-se uma exposição (via respiratória) de 8h diárias (média de 10m³ de ar respirado/8h) em uma semana de trabalho de 40 horas.

OEB / OEL Containment Guide				
Isolators, split valves with dedicated extraction / washing, cone valve drum containment, continuous liners	5	< 1 µg/m ³	< 0.1 mg/day	Highly Hazardous
Isolators, split valves, cone valve drum containment, continuous liners	4	1 - 10 µg/m ³	0.1 - 1 mg/day	Hazardous
Split valves, downflow booths, cone valve drum containment, continuous liners	3	10 - 100 µg/m ³	1 - 10 mg/day	Mildly Hazardous
Downflow booths, cone valve drum containment, local extraction	2	100 - 1000 µg/m ³	10 - 100 mg/day	Almost Non-Hazardous
Open systems with local extraction	1	1000 - 5000 µg/m ³	> 100 mg/day	Non-Hazardous
Methods of Containment	OEB (Occupational Exposure Band)	OEL (Occupational Exposure Limit)	API Potency	Hazardousness

Figura 2: Direitos autorais da figura pertencente à Hanningfield. Disponível em < <https://www.hanningfield.com/glossary/oeb-occupational-exposure-band/>>, acesso em 01/07/2019.

Na figura acima, verifica-se que, com base nos valores de OEL, são definidas cinco bandas (valores de OEB – segunda coluna da esquerda para direita) de controle para exposições (por inalação) dos operadores. Os valores de OEB são derivados de dados toxicológicos e potência (quarta coluna da esquerda para a direita).

Dentro da perspectiva de Higiene Industrial, os valores de OEB servem de referencial para que as empresas definam as estratégias de controle e monitoramento do ambiente fabril, em termos de segurança e saúde do trabalhador. Ainda que o objetivo principal da adoção de medidas de controle seja a mitigação da exposição dos operadores, os recursos de engenharia indiretamente, se bem aplicados, poderão também ajudar a mitigar os riscos de contaminação cruzada entre os produtos.

Uma vez que o risco depende da exposição ao perigo, para controlá-lo, deve-se trabalhar, no mínimo, em uma das duas frentes: eliminar o perigo ou reduzir a exposição ao mesmo, já que o risco absolutamente nunca será zero.

Em termos conceituais, já que o risco nunca será zero, as medidas de controle do “perigo” devem seguir a sequência hierárquica (de modo descendente):

- Eliminação (atuação direta na fonte de perigo);
- Substituição (atuação direta na fonte de perigo);
- Controle de engenharia (visa diminuir a exposição ao perigo);
- Sinalização/alertas e/ou controle administrativos (visa diminuir a exposição ao perigo);
- Equipamentos de proteção individual.

Numa perspectiva maior ainda, os controles de contaminação cruzada devem ser estruturados no prisma dos quatro modos básicos de contaminação cruzada: **retenção** (entenda-se, por exemplo, resíduos de produtos remanescentes na superfície de equipamentos compartilhados; etc.); **transferência mecânica** (possível pelo trânsito de pessoas/carregamento por suas vestimentas contaminadas; transferência e contato de equipamentos e partes de

equipamentos sujos e limpos; atividades de manutenção; etc.); **transferência pelo ar** (por meio de resíduo depositado em microrganismos suspensos no ar do ambiente fabril; pó suspenso no ar suprido/exaurido das áreas produtivas; aerossol; formação e dispersão de pós durante a execução de etapas produtivas) e **mistura** (causada, por exemplo, por liberação de linha inadequada entre produtos; *changeover* inadequado; uso acidental de equipamento sujo; incorporação de materiais de partida ou excipiente errados no processo; rotulagem incorreta de equipamentos e materiais; transferência não pretendida de materiais/produtos de um recipiente para outro recipiente contendo diferentes produto ou materiais; etc.).

Para maiores informações acerca dos quatro principais modos de contaminação cruzada e outros tópicos afetos à temática de controle de contaminação cruzada, sugere-se a leitura do documento *Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products: A Guide to Managing Risks Associated with Cross-Contamination. Second Edition, July 2017.*

Para as referidas avaliações toxicológicas e farmacológicas, será necessário que o Sistema da Qualidade Farmacêutica, apoiados pela gestão superior das empresas, por intermédio de um profissional toxicologista (profissional imprescindível nesse contexto/tema), faça levantamento/avaliação dos dados toxicológicos e farmacológicos, provenientes dos estudos pré-clínicos (em animais) e clínicos (em humanos).

Os **estudos pré-clínicos** usualmente necessários para cálculo do LEBS (PDE) são:

- Estudos de doses repetidas;
- Estudos de toxicidade genética;
- Estudos de toxicidade reprodutiva;
- Estudos de carcinogenicidade.

Para a **seleção do NOEL** (pelo profissional toxicologista) são levadas em consideração algumas premissas (lista não exaustiva):

- que os efeitos críticos ocorrem em vários estudos – usualmente o valor NOEL mais baixo deve ser usado;
- que efeitos críticos para “espécies animais específicas” podem ocorrer, sem, contudo, serem relevantes para humanos;
- que, simplesmente, utilizar (escolher) um efeito diferente no mesmo estudo sem uma justificativa não é considerado apropriado;
- que, em caso de clara evidência para “especificidade de espécie”, a espécie animal de maior relevância para o “humano” deve ser utilizada para os cálculos de PDE.

Do trecho acima, denota-se que somente o profissional “toxicologista” detém conhecimentos profundos para definir quais “espécies animais” são “relevantes” para os cálculos de PDE.

Em termos de **estudos humanos**, utilizam-se para o cálculo do LEBS (PDE; OEL):

- Estudos clínicos;
- Estudos de saúde ocupacional humana;

Observação importante: como os valores de LD₅₀ são derivados de estudos de toxicidade de dose única, os mesmos não são comparáveis aos valores de LOEL. Então a utilização da LD₅₀ de

maneira isolada não é considerada adequada do ponto de vista técnico-toxicológico para a determinação de LEBS (PDE) de princípios ativos farmacêuticos.

Para os casos que suficientes dados clínicos e experiência humana estejam disponíveis, recomenda-se o uso de dados humanos. Entretanto, ressalta-se que, para fins de determinação de PDE, a simples utilização da “menor dose terapêutica”, como “ponto de partida”, pode constituir-se em problemática grave, pois, normalmente, a “menor dose terapêutica” é maior do que o LOEL.

O uso da “menor dose terapêutica”, obtida por meio de estudos em humano, somente faria sentido se fosse igual ao LOEL humano.

Além da problemática supramencionada (o fato de menor dose terapêutica normalmente ser maior do que o LOEL), para o uso da menor dose terapêutica no cálculo do PDE deve-se assegurar/demonstrar:

- que não ocorram efeitos farmacológicos secundários para a “menor dose terapêutica” e “menor atividade farmacológica primária.”;
- a existência de resultados dos estudos clínicos necessários para avaliar a ocorrência de efeitos adversos na dose clínica.

Do já exposto nos parágrafos acima, considerando-se a complexidade e importância do tema, do ponto de vista técnico-científico, alerta-se que a consulta e uso dos dados provenientes tão somente da ficha técnica de segurança das substâncias não esgotará o tema. A referida ficha é apenas uma das inúmeras fontes de informação que subsidiarão a atividade de cálculos dos valores de PDE.

Abaixo, sugere-se lista não exaustiva de referências para **consulta de informações toxicológicas de substâncias**:

- Toxnet: <https://www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html>;
- *Toxicity Reference Database* (ToxRefDB): <https://catalog.data.gov/dataset/toxicity-reference-database-bcf19>;
- *Aggregated Computational Toxicology Online Resource* (ACToR): <https://actor.epa.gov/actor/home.xhtml>;
- *Integrated Risk Information System* (IRIS): <https://www.epa.gov/iris>;
- *Occupational Exposure Levels* (OELs) *derived by competent authorities or originator to ensure workers safety* (WHO, OSHA, MAK);
- ECHA database of registered compound data: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>.

Sem nenhum juízo de valor, isentando-se da tentativa de criar qualquer reserva de mercado a determinados profissionais, os achados de inspeções de BPF (por parte das autoridades sanitárias, incluindo as estrangeiras) e os fóruns de discussões envolvendo diferentes interessados (incluindo inspetores de BPF e representantes das indústrias farmacêuticas) têm demonstrado que as atividades relativas às avaliações toxicológicas/farmacológicas e, por consequência, a definição dos limites de exposição baseados em saúde (PDE; ADE etc.) carece sim dos serviços de um profissional toxicologista qualificado, treinamento e com experiência prática no tema.

Do contrário, os efeitos adversos críticos/severos ou serão negligenciados (subestimados) ou, na melhor das hipóteses, os LEBS serão sobrestimados e a empresa pode ter dificuldades em

desenvolver, validar e demonstrar a capacidade dos métodos analíticos utilizados para quantificar os limites de resíduos que venham a ser definidos como seguros/aceitáveis em termos de possível exposição dos usuários dos medicamentos.

Ou seja, a entrega inicial (determinação dos LEBS) empobrecida pode comprometer toda a eficiência e eficácia do sistema de gerenciamento de risco da qualidade da organização em termos de controle da contaminação cruzada. Deve-se ressaltar que a determinação dos LEBS das substâncias é tão somente o primeiro passo (identificação do perigo) do clássico fluxo do processo de gerenciamento de risco constante do guia ICH Q9.

E ainda cabe destacar que do nível de risco determinado nos dos processos de trabalho da empresa dependeram todas as medidas técnicas e organizacionais a ser implementadas na consecução do objetivo maior, que é controle do risco da contaminação cruzada a um nível aceitável para a saúde do paciente (usuário).

Ressalta-se que o “*self taught*” (traduza-se como autodidatismo) por parte de profissionais não toxicologistas (pertencentes, porventura, aos departamentos de segurança e saúde do trabalhador; garantia de qualidade e validação; etc.), pode não ser suficiente, visto que lhes poderiam faltar requerida experiência para a introdução dos conceitos e das práticas para os cálculos dos LEBS.

No início do processo, algumas empresas colheram resultados infrutíferos (do ponto de vista regulatório/inspeções de BPF) ao delegarem as atividades de cálculos dos LEBS a profissionais não qualificados para tal empreitada, já que os mesmos não tinham pleno domínio para apreciação dos dados e fatores requeridos a ser utilizados.

O PDE refere-se a um parâmetro importante e elemento imprescindível para que as empresas tenham a condição de definir, com base num processo de gerenciamento de risco, as extensões das medidas técnicas ou organizacionais necessárias (conforme invocado pelo Art. 173 – lista não exaustiva) para o controle dos riscos de contaminação cruzada.

A exemplo de qualquer avaliação de risco, num contexto mais amplo de um processo de gerenciamento de risco robusto, as atividades pertinentes ao gerenciamento do risco de contaminação cruzada (em instalações, áreas e/ou equipamentos compartilhados para a produção de medicamentos) devem agregar uma equipe multidisciplinar (profissional toxicologista; segurança e saúde do trabalhador; produção, incluindo os operadores dos processos; unidade de qualidade/garantia de qualidade; engenharia; manutenção; validação, assuntos regulatórios etc.).

Do ponto de vista técnico-científico, em termos de definição do limite de resíduos de um produto que pode ser carregado (para unidades/lotos) para um produto subsequente, a utilização do parâmetro LBES (PDE/ADE etc) é muito mais robusta do que a abordagem tradicional (que utiliza os fatores de segurança como 1/1000 da mínima dose diária do produto A na máxima dose diária do produto B ou 10 ppm), tecnicamente defensável, efetiva e segura para:

- construir a qualidade e segurança nos produtos ainda durante o processo;
- proteger a saúde dos usuários, mitigando/eliminando a exposição desnecessária dos mesmos a limites residuais não aceitáveis, provenientes da contaminação cruzada entre diferentes produtos.

Também deve ser reconhecida a “consideração” de que a “dose” não é o melhor diferenciador de “perigo” em todos os casos.

Para todos os fins de cálculo do LEBS (PDE), a Anvisa adotará como referência o documento [Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of diferente medicinal products in shared facilities.](#)

Adicionalmente, para fins de validação de limpeza, conforme requerido pelo art. 105 da IN 138/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação, também pode ser considerado como referência bibliográfica o *Technical Report No. 29 (Revised 2012) Points to Consider for Cleaning Validation*, onde o PDE é denominado pela sinonímia ADE.

É parecer da Anvisa que a presente resposta, devido à complexidade do assunto, não tem a intenção de esgotar o tema relacionado às avaliações toxicológica e farmacológicas necessárias para os cálculos dos limites de saúde de forma a subsidiarem as ações estratégicas de controle da contaminação cruzada em uma instalação utilizada para a fabricação de diferentes medicamentos.

Frente à complexidade do tema, de forma que as empresas se estruturam/adequem ao novo requisito de norma (Art. 172), prazos de transitoriedade foram concedidos, por parte da Anvisa, conforme art. 370:

“Art. 370. De forma que as empresas se adéquem e atendam aos requerimentos normativos constantes do art. 172 constante nesta Resolução, são estabelecidos os seguintes prazos:

I - até 7 de abril de 2020, as empresas já devem ter concluído as (re)estruturações/integrações de seus Sistemas de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento de Risco; capacitado e treinado seus colaboradores (de diversos departamentos caso se envolvam nas atividades de operações produtivas, incluindo principalmente o gerenciamento/controle de risco de contaminação cruzada); identificado e contratado serviços/profissionais qualificados (profissional toxicologista capacitado; treinamento; com perícia e experiência prática) para as determinações dos valores de Exposição Diária Permitida dos produtos, de forma a subsidiar as reavaliações dos limites residuais máximos permitidos carreados entre produtos, no que tange às validações dos procedimentos de limpeza de superfícies de equipamentos em contato com os produtos;

II - até 7 de outubro de 2020, quando da introdução de quaisquer produtos (comerciais e experimentais) nas linhas de produção, as empresas já devem ter atendido, na íntegra, o novo requisito normativo;

III - até 7 de outubro de 2021, as empresas já devem ter cumprido, na íntegra, o novo requisito normativo para 30% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

IV - até 7 de outubro de 2022, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 60% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais); e

V - até 7 de outubro de 2023, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 100% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais).”

As evidências das consecuições, e respectivas conclusões, das atividades decorrentes não só dos cálculos de LEBS (PDE), mas também, das comparações destes *versus* os critérios 1/1000 e/ou 10ppm, deverão estar disponíveis nas empresas/estabelecimentos fabris para avaliações

pelos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) durante as inspeções sanitárias, ou serem encaminhadas (de forma tempestiva) a qualquer um dos referidos entes quando solicitadas.

Conduzidas as comparações dos limites residuais máximos (de produtos) entre PDE *versus* 1/1000 e/ou 10ppm, do ponto de vista técnico, as empresas deverão adotar/utilizar o valor mais conservativo (do ponto de vista de risco sanitário ao usuário) para (re) condução da(s) validações dos procedimentos de limpeza.

Por último, as percentagens acima definidas no cronograma em relação ao portfólio devem ser obtidas por cálculo por linha de produção.

155. Art. 172, caput e seus parágrafos

Qual o conteúdo mínimo esperado para o relatório de avaliação toxicológica (LEBS)?

O texto abaixo, refere-se à parte da NT 276/2020/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, processo SEI 25351.929967/2020-78 que foi publicado aos entes do SNVS e setor regulado. Sem prejuízo do acordado e publicizado originalmente foram excluídos os tópicos 1, 2 e 5 e seus respectivos conteúdos. As referências indicadas abaixo constam no item 4 da nota técnica e sugere-se consultar as suas versões atualizadas.

O relatório para cada IFA ou agente de limpeza deve incluir informações e detalhes científicos quando disponíveis, tais como:

Nota 1: a ordem dos itens é uma sugestão e pode sofrer a alteração a critério do toxicologista.

3.1. Informações gerais da substância (por exemplo, identificação química; estrutura química; nome do composto; número CAS; nome genérico);

3.2. Dados/informações clínicas e farmacológicas, quando aplicável;

Nota 2: importante ressaltar que para agentes de limpeza e alguns outros agentes podem não ter dados clínicos disponíveis, sendo necessária a consecução de adaptações.

3.2.1. Indicações terapêuticas/clínicas;

3.2.2. Mecanismo de ação farmacológica;

3.2.3. Rota(s)/Vias(s) de administrações (onde haja demanda de mais de uma via de administração, pode ser necessário o cálculo de LEBS distintos);

3.2.4. Farmacodinâmica (doses terapêuticas humanas, incluindo as menores farmacologicamente ativas);

3.2.5. Farmacocinética (absorção; distribuição; metabolismo e excreção);

3.2.6. Efeitos adversos;

3.2.7. Potencial de substância "altamente sensibilizante";

3.3. Dados/informações pré-clínicas [de segurança farmacológica; de farmacocinética; de farmacodinâmica; de metabolismo; de estudos de toxicidades aguda (de dose única) e crônica (doses repetidas)], incluindo:

3.3.1. genotoxicidade;

3.3.2. toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento;

3.3.3. carcinogenicidade;

3.4. Cálculo do PDE/ADE:

3.4.1. identificações dos efeitos pré-clínicos (relevantes à espécie humana) e clínicos críticos;

3.4.2. definição/decisão dos (s) ponto(s) de partida (do inglês: Point of Departure/PoD) para os cálculos do(s) PDE/ADE(s);

3.4.3. efetiva realização do(s) cálculo(s) de PDE/ADE para o(s) efeito(s) crítico(s);

3.4.4. seleção/aplicação dos fatores de ajustes (e seus respectivos valores);

3.4.5. justificativa(s) do(s) valor(es) do(s) fator(es) de ajuste(es) selecionado(s) e utilizado(s) na condução dos cálculos);

Nota 3: se nenhum NO(A)EL for obtido, o nível de efeito adverso observado mais baixo [LO(A)EL] pode ser usado. Abordagens alternativas para o NO(A)EL (como a dose de referência, como TTC 1,5ug/dia; Benchmark Dose; mínima dose terapêutica etc.) também podem ser usadas, desde que consideradas aceitáveis, adequadas e cientificamente justificadas.

Nota 4: cabe às empresas (contratantes/detentoras dos produtos) garantir que o profissional toxicologista, responsável pela elaboração do relatório de PDE/ADE, atenda a certos atributos/critérios, como:

- adequada qualificação, expertise e experiência em toxicologia ou farmacologia;
- familiaridade com assuntos pertinentes à indústria farmacêutica;
- experiências nas determinações LEBS (como por exemplo, O E L e PDE/ADE de solventes residuais e de impurezas elementares).

Nota 5: O relatório deve ser revisado quanto às suas integridade e adequação ao objetivo proposto. O revisor deve ter conhecimento mínimo em ciências farmacêuticas e ter comprovada capacitação/treinamento na temática de determinação de PDE/ADE.

3.5. Resumo/conclusão;

3.6. Referências [é imprescindível que as referências utilizadas sejam rastreáveis; os dados devem ser referenciados por meio de citação das publicações, incluindo, se aplicável, estudos internos não publicados (brochura do pesquisador/investigador no caso de empresas desenvolvedoras de novas substâncias farmacêuticas ativas)];

3.7. Apêndices/Anexos (como por exemplo: equações e legendas relativas às fórmulas de cálculo do PDE/ADE; fatores de ajustes; curriculum vitae do profissional toxicologista elaborador do relatório).

Nota 6: Tendo em conta a cronologia dos acontecimentos desde a publicação/vigência da RDC 658/2022, de forma a manter a necessária previsibilidade normativa/regulatória, é expectativa da ANVISA/SNVS que as recomendações pertinentes ao conteúdo do relatório de PDE/ADE sejam praticadas nas elaborações dos relatórios a se dar após da divulgação/publicação da presente Nota técnica.

Nota 7: na ausência de algumas das informações requeridas no item nº. 3 e seus respectivos subitens, é necessária justificativa do toxicologista. Assim, cabe ao profissional toxicologista conduzir eventuais alterações e adaptações nos itens que se fizerem necessário para garantir a qualidade técnica e científica do relatório.

Destaca-se que os relatórios de LEBS devem ser gerenciados pelo sistema de documentação pertencente ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica e estar disponíveis quando solicitados pelas autoridades sanitárias.

Referências bibliográficas:

- 4.1. APIC - ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS COMMITTEE. Guidance on Aspects of Cleaning Validation In Active Pharmaceutical Ingredient Plants. Revision April 2019 (updated in February 2021).
- 4.2. ASTM - Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits (HBELs). Current edition approved Feb. 1, 2020. Published April 2020. DOI: 10.1520/E3219-20.
- 4.3. Bercu JP, Moninello EJ, Sehner C, Shipp BK, Weideman PA. 2016. Point of departure (PoD) selection for the derivation of acceptable daily Exposure (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs). Regul Toxicol Pharmacol. 79:S48-S56.
- 4.4. Claudia Shener, Markus Schwind, Gregor Tuschl & Ester Lovsin Barle (2019). What to consider for a good quality PDE Document?, Pharmaceutical Development and Technology, DOI: 10.1080/10837450.2019.1592188. To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1592188>.
- 4.5. Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M. 2005. Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. Regul Toxicol Pharmacol. 43:1-9
- 4.6. (*) EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2014. CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use / CVMP - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012.
- 4.7. EMA. 2018. CHMP and CVMP. Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and “Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities”. 19 April 2018. London: EMA. EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/20128.
- 4.8. ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) 2018 Impurities Guideline for residual solvents Q 3 C (R 7 Current Step 4 version, 15 October 2018 Geneva, Switzerland ICH.
- 4.8. ISPE. 2017. ISPE Baseline® Guide. Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical products (risk-Mapp). 2nd ed. North Bethesda (MD).
- 4.9. PIC/S. 2018. PI046-1 GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES, PIC/S, 1 July 2018, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 01/02/2020).
- 4.10. PIC/S. 2020. PI052-1 INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT, PIC/S, 1 June 2020, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 01/12/2020).
- 4.11. PIC/S. 2020. PI 053-1 Questions and Answers on Implementation of Risk-based Prevention of Cross contamination in Production and ‘Guideline on Setting Health-Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 01/12/2020).

156. Art. 172, caput e seus parágrafos

Em que situações se espera que a avaliação toxicológica seja revista pela empresa?

Tendo claro que o art. 172 está abrigado na Seção III (Prevenção da Contaminação Cruzada na Produção), dentro do Capítulo VI (Produção) da RDC 658/2022, em um cenário onde haja compartilhamento de áreas e/ou equipamentos produtivos para a manufatura de distintos medicamentos (exceto os beta-lactâmicos vedados por norma), será requerido das empresas que procedam à uma avaliação toxicológica das substâncias ativas de cada um dos produtos já em linha ou que a empresa venha a inserir nas suas linhas produtivas, de forma a definir os chamados LEBS (PDE etc.).

Conforme estabelecido pelo art. 172, *caput* e seus parágrafos, e de forma que as empresas se estruturarem/adequem ao novo requisito de norma, prazos de transitoriedade foram concedidos, por parte da Anvisa, de acordo com o art. 370 da RDC 658/2022:

“Art. 370. De forma que as empresas se adéquem e atendam aos requerimentos normativos constantes do art. 172 constante nesta Resolução, são estabelecidos os seguintes prazos:

I - até 7 de abril de 2020, as empresas já devem ter concluído as (re)estruturações/integrações de seus Sistemas de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento de Risco; capacitado e treinado seus colaboradores (de diversos departamentos caso se envolvam nas atividades de operações produtivas, incluindo principalmente o gerenciamento/controle de risco de contaminação cruzada); identificado e contratado serviços/profissionais qualificados (profissional toxicologista capacitado; treinamento; com perícia e experiência prática) para as determinações dos valores de Exposição Diária Permitida dos produtos, de forma a subsidiar as reavaliações dos limites residuais máximos permitidos carreados entre produtos, no que tange às validações dos procedimentos de limpeza de superfícies de equipamentos em contato com os produtos;

II - até 7 de outubro de 2020, quando da introdução de quaisquer produtos (comerciais e experimentais) nas linhas de produção, as empresas já devem ter atendido, na íntegra, o novo requisito normativo;

III - até 7 de outubro de 2021, as empresas já devem ter cumprido, na íntegra, o novo requisito normativo para 30% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

IV - até 7 de outubro de 2022, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 60% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais); e

V - até 7 de outubro de 2023, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 100% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais).”

As evidências das consecuições, e respectivas conclusões, das atividades decorrentes não só dos cálculos/determinações dos LEBS (PDE), mas também, das comparações destes *versus* os critérios 1/1000 e/ou 10ppm, deverão estar disponíveis nas empresas/estabelecimentos fabris para avaliações pelos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) durante as inspeções sanitárias, ou serem encaminhadas (de forma tempestiva) a qualquer um dos referidos entes quando solicitadas.

Em termos práticos e realistas, para o momento/prazo de transição previsto no capítulo XI (Das Disposições Finais), assim como foi adotado em outras partes do mundo (sob jurisdição da EMA etc.), inclusive com o endosso do PIC/s, é aceitável que, a partir da obtenção dos resultados dos valores de LEBS (PDE) se faça uma comparação entre os limites definidos pela antiga

abordagem (fator de segurança 1/1000 da menor dose terapêutica e 10ppm) e nova abordagem (determinação de LEBS com base em parâmetros toxicológicos/farmacológicos) e que o menor valor (mais restritivo) seja adotado. Caso o valor mais restritivo (menor) seja o obtido por meio da avaliação toxicológica/farmacológica (LEBS), depois da comparação, tal valor deve ser empregado nas fórmulas utilizadas para a determinação do limite residual para fins de validação dos procedimentos/processos de limpeza.

Por último, as percentagens acima definidas no cronograma em relação ao portfólio devem ser obtidas por cálculo por linha de produção.

Cabe destacar que nem sempre o produto/ativo com o menor valor de LEBS será o produto pior caso da linha, visto que, dentro da ótica do processo de gerenciamento de risco, outros fatores (lista não exaustiva), como por exemplo a dificuldade de limpeza e a solubilidade da formulação do produto devem ser levados em conta para a tomada de decisão final quanto a determinação do produto pior em caso em termos de desafio/validação dos procedimentos/processos de limpeza.

Ultrapassado o prazo de transição estabelecido em norma, a Anvisa recomenda a adoção do conceito de “Ciclo de Vida” também para dos exercícios de validação de procedimentos/processos de limpeza. Ressalta-se que para a adoção e usufruto integral dos diferenciais entregues pelo conceito de ciclo de vida (utilização racional dos recursos (tempo; analítico; financeiro; verificação visual da limpeza etc.) faz se necessário que toda a sistemática de trabalho acerca da validação de limpeza gire em torno da nova abordagem (determinação de LEBS) para fins de cálculos dos limites residuais de limpeza. Isso porque no seu bojo a execução de validação de procedimentos/processos congrega conceitos interativos como escala de toxicidade das substâncias; índice de detecção visual; utilização de métodos analíticos específicos e inespecíficos (por exemplo, emprego de TOC e Condutividade); índice de detecção de TOC; robustez e desempenho dos processos de limpeza (por meio da verificação continuada dos dados de limpeza etc.).

Para maiores detalhes sobre o disposto no parágrafo superior sugerem-se as seguintes literaturas:

ISPE Guide: Clean Validation Lifecycle – Applications, Methods, & Controls, August 2020, disponível em: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/guide-cleaning-validation-lifecycle-applications-methods-controls>. Acesso em 11/11/2021.

WHO. Points to consider when including Health-Based Exposure Limits (HBELs) in cleaning validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation: fifty-fifth report. Geneva. World Health Organization; 2020. WHO Technical Report Series, n°. 1033. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>. Acesso em 11/11/2021.

Para mais detalhes, verificar resposta anterior ao [Art. 172, caput e seus parágrafos](#).

157. Art. 172, caput e seus parágrafos

A avaliação toxicológica requerida neste artigo poderá ser realizada por profissional farmacêutico capacitado? O processo de gerenciamento de risco da qualidade no contexto do Art. 172 deve ser realizado de forma separada com foco em contaminação cruzada?

Ver resposta anterior ao [Art. 172, caput e seus parágrafos](#).

158. Art. 172, caput e seus parágrafos

Em se tratando de um processo de transferência de tecnologia de fabricação, a determinação do valor de LEBS (PDE) realizada para o medicamento do detentor do registro matriz pode ser aproveitada para o detentor do registro clone, pois depende apenas do IFA? Contudo, a análise de risco para fins de verificação de compartilhamento de área, deve ser realizada conforme linha de produto de cada empresa para cada planta fabril, e, portanto, será diferente.

No contexto de uma alteração de local de fabricação (no caso de medicamentos clones), e até mesmo num cenário de terceirização de etapas produtivas (respeitando-se os requisitos nas normativas vigentes), é aceito o provimento do relatório de LEBS à contratada, por parte da empresa contratante.

Outro cenário também aceito, do ponto de vista técnico-normativo, mediante estabelecimento de acordo de qualidade/contrato, que a contratada fique responsável pela determinação dos limites baseados em saúde (por exemplo, PDE etc.) para o produto objeto de alteração de local de fabricação e terceirização de etapas. Contudo, nesse último cenário, as partes envolvidas devem cumprir com as diretrizes vigentes (RDC 658/2022) no que tange à celebração de contratos de terceirização.

No contexto do controle da contaminação cruzada, considerando as diretrizes do guia ICH Q9, a definição dos limites de exposição com base em saúde - LEBS (por exemplo, PDE) constitui um dos primeiros passos de um processo de gerenciamento de risco da qualidade. Visto que a definição de LEBS se relaciona à identificação e caracterização de "perigo" que é inerente a cada substância. O conceito de gerenciamento de risco (vide ICH Q9) vai desde a identificação dos riscos (em termos de controle da contaminação cruzada, devemos assumir que esse primeiro passo é a identificação do perigo de cada ativo, LEBS) até as etapas finais de comunicação e revisão dos riscos.

Na verdade, não há que se falar tão somente em "análise de risco para fins de verificação de compartilhamento de área, visto que "análise de risco, é apenas uma das várias etapas que perfazem o gerenciamento do risco de contaminação cruzada. Nestes termos, enfatiza-se que, o processo de gerenciamento do risco de contaminação cruzada deve ser executado considerando as instalações, processos e produtos a serem compartilhados na empresa contratada. Nada impede, e na verdade é necessário que a empresa detentora do registro do produto proveja a empresa contratada com todas as informações necessárias para a consecução do devido gerenciamento de risco.

159. Art. 172, caput e seus parágrafos

Mesmo não sendo clone, o relatório de determinação de PDE pode ser compartilhado por dois detentores de registros de medicamentos contendo o mesmo IFA? Poderia laboratórios oficiais que tem medicamentos registrados com os mesmos IFA compartilhar o relatório? Da mesma forma, temos o entendimento de que a análise de risco para fins de verificação de compartilhamento de área, deve ser realizada conforme linha de produto de cada empresa para cada planta fabril e, portanto, será diferente.

Do ponto de vista técnico-normativo, não há impedimentos de que o relatório de determinação de LEBS (por exemplo, PDE etc.) seja compartilhado entre diferentes detentores (aqui incluindo os laboratórios oficiais) de registro de produtos. Contudo, invocando os próprios conceitos e objetivos de um processo de gerenciamento de risco, cabe à cada empresa avaliar a adequabilidade do conteúdo do referido documento para o seu cenário (linha produtiva; forma farmacêutica, via de administração; sal/base do ativo etc.).

É responsabilidade de cada empresa demonstrar a sustentabilidade técnica de cada decisão tomada quando inquerida por qualquer autoridade sanitária e considerando-se as implicações que possam derivar do compartilhamento de relatórios de PDE.

160. Art. 172, caput e seus parágrafos

Em relação ao Artigo 172 da RDC 658/2022 e suas retificações, temos: “Um processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade, que inclua avaliação toxicológica e de potência, deve ser utilizado para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos fabricados.”

Diante do exposto, em se tratando de compartilhamento de área entre Alimentos e Medicamentos, levando em consideração que nos alimentos há ingredientes e não ativos em sua formulação, existe a necessidade de avaliação toxicológica para determinação dos valores de Exposição Diária Permitida?

Considerando o cenário posto, deve-se ressaltar que pela possível ausência de estudos clínicos/dados farmacológicos relativos a alimentos, não há exigências para cálculo de PDE para essa classe de produto sujeito à vigilância sanitária. Sem delongas, deve-se enfatizar que no compartilhamento de instalações fabris (áreas e equipamentos) entre medicamentos e alimentos, o maior risco potencial tende para a contaminação dos alimentos por resíduos de medicamentos.

Ainda que atualmente esteja estabelecido o conceito e aplicação do PDE (para o IFA) para a definição dos limites residuais permitidos, em termos de carregamento entre o produto (medicamento) precedente e posterior, dentro das diretrizes do gerenciamento do risco de contaminação cruzada, em termos de compartilhamento de instalações/áreas/equipamentos utilizados na fabricação de medicamentos e alimentos, a expectativa é que esses últimos (alimentos) não carreguem quaisquer quantidade de resíduos dos primeiros (medicamentos). Ainda que o risco de contaminação cruzada jamais será zero (não só pelo próprio conceito e definição de risco, mas também devido a variáveis como: limitações/reprodutibilidade dos procedimentos de limpeza, manuais ou automáticos; limitações e estado da arte de métodos analíticos desenvolvidos e utilizados para a quantificação dos resíduos, etc.), do ponto de vista técnico-regulatório, espera-se que as empresas adotem medidas de controle (técnicas e/ou organizacionais) comensuradas com os riscos identificados por meio da "avaliação de risco" para cada um dos quatro modos (retenção; mistura; transferência mecânica e transferência pelo ar) de contaminação cruzada.

Em especial, de forma a mitigar ao máximo a probabilidade de contaminação cruzada pelo modo de retenção, no mínimo é esperado que as empresas desenvolvam; validem e implementem métodos analíticos e procedimentos de limpeza robustos o suficiente para garantir o máximo de remoção do resíduo do produto anterior (medicamento) - de forma a salvaguardar a qualidade dos alimentos e garantir a segurança e a não exposição dos usuários a traços de medicamentos que possam acarretar um efeito adverso - e a confiabilidade dos resultados analíticos.

Ainda que o caminho inverso (ou seja, o medicamento sendo contaminado pelo alimento) da possível contaminação cruzada seja, num primeiro momento encarado como menos crítico, há

que se levar em conta questões idiossincráticas (incluindo intolerância) de alguns indivíduos em relação a alimentos/substâncias alergênicas (proteínas; glúten; corantes; fenilalanina; conservantes, etc.). Ainda que as empresas fabricantes de medicamentos/alimentos não tenham controle sobre as condições de saúde/predisposições a alergias ou intolerâncias a algum componente dos alimentos, de novo, dentro da ótica do gerenciamento de risco, ressalta-se que, do ponto de vista técnico-regulatório, espera-se que as empresas adotem medidas de controle (técnicas e/ou organizacionais) comensuradas com os riscos identificados por meio da "avaliação de risco" para cada um dos quatro modos (retenção; mistura; transferência mecânica e transferência pelo ar) de contaminação cruzada.

Reiterando a premissa exposta no parágrafo terceiro da presente resposta, de forma a mitigar ao máximo a probabilidade de contaminação cruzada pelo modo de retenção, no mínimo, é esperado que as empresas desenvolvam; validem e implementem métodos analíticos e procedimentos de limpeza robustos o suficiente para garantir o máximo de remoção do resíduo do produto anterior (alimento) - de forma a salvaguardar a qualidade dos medicamentos e garantir a segurança e a não exposição dos usuários a traços de alimentos que possam acarretar um efeito adverso - e a confiabilidade dos resultados analíticos.

Ainda que o conceito de PDE não se aplique aos alimentos, no contexto de gerenciamento de risco de contaminação cruzada, invoca-se o conceito de "Tolerable Upper Intake Level", que traduzido para o português significa: "Nível de ingestão superior tolerável"

Segundo PADOVANI, R.M, et al. (2006): "Tolerable Upper Intake Level (UL), há em alguns casos, a compreensão equivocada de que se um nutriente faz bem em pequena quantidade, uma grande quantidade traria proporcionalmente mais benefícios. De fato, nutrientes podem ser nocivos em doses que às vezes são apenas pouco superiores aos valores de recomendação. O UL é definido como o mais alto valor de ingestão diária prolongada de um nutriente que, aparentemente, não oferece risco de efeito adverso à saúde em quase todos os indivíduos de um estágio de vida ou sexo.", vide documento na íntegra publicado na íntegra por meio do link: <<https://www.scielo.br/pdf/rn/v19n6/09.pdf>>, acessado em 02/10/2020.

De forma a reforçar/justificar a necessidade de adoção de procedimentos de limpeza e métodos analíticos que assegurem o máximo de remoção de resíduos de alimentos/sustentem a confiabilidade dos resultados analíticos, considerando-se a inserção/uso do conceito de "UL", no gerenciamento do risco da contaminação cruzada, deve-se considerar que para definição do carregamento máximo permitido de resíduo de alimento no medicamento (dentro de uma ótica mais conservativa - ou seja, quanto menos resíduo remanescente/carreado melhor; ainda que respeitando os limites da arte/técnica pertinentes às BPx), as empresas devem ter em mente que, para a avaliação/definição do UL (pelas autoridades regulatórias/organismos internacionais) levam-se em conta a ingestão de alimentos fontes, além de alimentos fortificados, suplementos e água.

Para maiores informações, a fim de dar continuidade à construção do conhecimento e entendimento do tema de definição de LEBS, recomenda-se acesso, leitura e interpretação do conteúdo da literatura abaixo.

Referência:

EFSA. Statement on the derivation of Health-Based Guidance Values (HBGVs) for regulated products that are also nutrients, publicado em 17 fev 2021. Adotado em 18 mar 2021. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2021.6479>. Acesso em 17 dez 2021.

161. Art. 172, caput e seus parágrafos

Para medicamentos contendo IFAs "inertes" como: óleo mineral, por exemplo, é necessário fazer relatório toxicológico e cálculo de LEBS, para posteriormente usar no cálculo do critério de aceitação? Existe a possibilidade de justificar a não realização de cálculo de LEBS para estes casos, na análise de risco? Será necessário dosar o resíduo destes ativos para a validação da limpeza?

Ainda que o óleo mineral seja considerado um "IFA inerte" do ponto de vista farmacológico, devemos nos lembrar que do ponto de vista toxicológico, toda substância apresenta, como característica inerente, determinado grau de perigo. Dessa forma, a regra é sim proceder ao levantamento de dados (mesmo que somente pertinentes aos aspectos toxicológicos) de forma a identificar o perigo da referida substância (o limite de exposição baseado em saúde, por exemplo, o PDE, se aplicável). Fato é que o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica/Gerenciamento de Risco da Contaminação Cruzada deve levantar informações sobre a substância de forma a comensurar as medidas técnicas e organizacionais de acordo com o risco derivado da exposição às substâncias [lembrando que Risco = f (exposição; perigo)].

Lembra-se que a análise de risco é apenas parte do processo de "gerenciamento de risco", conforme disposto pelo guia ICH Q9. Desde que bem embasado e corroborado por dados e informações (e o mais importante, defensáveis do ponto de vista técnico), as entregas/conclusões do "processo de gerenciamento de risco (aqui não devemos nos ater a tão somente a conceito de análise de risco)", se prestam a justificar a adoção ou não de quais medidas cujo objetivo sejam mitigar a um nível aceitável (para os pacientes/usuários dos medicamentos) os riscos da contaminação cruzada.

A resposta sobre a pergunta "haverá necessidade de dosar o resíduo destes ativos para a validação de limpeza?" Não necessariamente. Derivará da matriz de risco estruturada/implementada pela própria empresa. Em lista não exaustiva, a matriz de risco para seleção do produto pior caso necessariamente deve contemplar parâmetros como: dificuldade de limpeza da formulação; LEBS, etc. Para auxílio na construção do conhecimento e tomada de decisão pela empresa, recomendamos a leitura do documento: "Cleaning Memo for November 2017 Toxicity as a Worst-Case Grouping Factor", disponível em: <http://www.cleaningvalidation.com/files/125649842.pdf>. Acessado em 31/08/2021. De forma sucinta, Destin A. Le Blanc recomenda que o IFA/produto A de menor PDE seja utilizado para calcular o limite residual da linha/grupo de produtos, ainda que tal produto não seja o pior caso em termos de dificuldade de limpeza (sendo que o processo de limpeza deve ser validado para esse último produto B, o considerado o pior caso).

162. Art. 172, caput e seus parágrafos

Quando o resultado do cálculo do LEBS/PDE para uma determinada substância for inferior a 1mcg/dia e o produto contendo o referido ativo seja fabricado em áreas compartilhadas, o que pode acontecer?

Deve-se utilizar o resultado para definir os critérios de aceitação para o resíduo máximo de produto carreado para estas áreas compartilhadas? Ou preciso dedicar a produção deste medicamento que possui LEBS/PDE inferior a 1mcg/dia?

De forma geral, independentemente do valor de LEBS/PDE (ainda que o mesmo seja 1 mcg/dia), muita coisa pode acontecer a depender do cenário não só de compartilhamento, mas

outros fatores (por exemplo, a capacidade do método analítico em quantificar o limite residual derivado do valor do PDE; a robustez dos processos de limpeza em remover os resíduos a um nível aceitável de risco da contaminação cruzada etc.) devem ser levados em consideração para a tomada de decisão acerca das medidas técnicas ou organizacionais a serem implementadas.

Recomenda-se revisitação e interpretação do Art. 71 da RDC 658/2022 e seus respectivos dispositivos (parágrafos e incisos) para a comensuração das ações; da formalização e documentação necessária de acordo com o nível de risco e tomada de decisão final.

De forma a responder à pergunta "Vou usar estes resultados para definir os critérios de aceitação para o resíduo máximo de produto carregado para estas áreas compartilhadas?", recomenda-se a leitura do documento: "Cleaning Memo for November 2017 Toxicity as a Worst-Case Grouping Factor", disponível em: <http://www.cleaningvalidation.com/files/125649842.pdf>. Acessado em 31/08/2021. De forma sucinta, Destin A. Le Blanc recomenda que o IFA/produto A de menor LEBS/PDE seja utilizado para calcular o limite residual da linha/grupo de produtos, ainda que tal produto não seja o pior caso em termos de dificuldade de limpeza (sendo que o processo de limpeza deve ser validado para esse último produto B, o considerado o pior caso).

E por fim, de forma a responder à pergunta "Ou preciso dedicar a produção deste medicamento que possui PDE inferior a 1mcg/dia?", recomenda-se a consecução de um processo integral de gerenciamento de risco (conforme apregoado pelo guia ICH Q9 - atentando-se, em lista não exaustiva, para aspectos como: robustez e capacidade dos processos de limpeza; capacidade do método analítico etc.).

163. Art. 172, caput e seus parágrafos

Como pode ser feita a definição de limite de resíduos para eletrólitos injetáveis?

Tem que fazer relatório toxicológico e cálculo do LEBS/PDE para estes casos? Se LEBS/PDE for menor que 1mcg/dia, como definir critérios de aceitação para limite de resíduo destes eletrólitos?

No contexto da nova abordagem para fins de validação dos processos de limpeza, os limites residuais devem ser definidos a partir dos LEBS (por exemplo, PDE etc). Anteriormente à definição/determinação dos LEBS, deve ser feito um levantamento dos dados toxicológicos (pré-clínicos) e farmacológicos (clínicos quando existentes e disponíveis) para as substâncias químicas ditas "eletrólitos" que integram as formulações de produtos injetáveis.

A regra é elaborar o relatório de determinação dos LEBS (por exemplo, PDE etc.) para cada substância química "dita eletrólito" da formulação, ainda que os únicos dados disponíveis sejam somente os "dados toxicológicos" para definir os limites residuais na validação dos processos de limpeza.

Independentemente do valor do LEBS/PDE (se maior ou menor do que 1mcg/dia), sugere-se que a definição dos limites residuais siga as diretrizes de cálculos (fatores L1; L2 e L3) recomendadas e adotadas por Destin A. Le Blanc.

Para maiores informações recomendamos acessar o link: <http://www.cleaningvalidation.com> e pesquisar por temas específicos dentre os "Memos" publicados e disponibilizados no período entre os anos 2000 e 2020.

164. Art. 172, § 4º

A frase “área de produção segregada”, constante do art. 172, § 4º, possui mesmo entendimento que o conceito de área segregada da resolução anteriormente vigente (RDC nº 17/2010)? Segue definição de área segregada da resolução revogada:

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

Entende-se como “área de produção segregada”, as instalações que cumpram os requisitos gerais de instalações e, além disso, as determinações do art. 70 e art. 71, seus parágrafos e incisos. Além disso, estando alinhado com o conceito da norma de BPF anterior para “área segregada”.

O art. 70 estabelece que “as áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade não devem ser utilizadas como passagem por pessoal que não trabalhe nessas áreas.” Já o art. 71 determina que “a contaminação cruzada deve ser prevenida para todos os produtos por meio de um projeto adequado e da operação apropriada das instalações de fabricação”, detalhando que caberá à empresa avaliar e controlar os riscos quanto às instalações e à contaminação cruzada por meio da utilização dos princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade.

Ademais, o art. 71, § 4º define as condições quando são necessárias instalações dedicadas para fabricação. E, como descrito no caput deste mesmo artigo, o processo de gerenciamento de risco com avaliação toxicológica e de potência definirá a necessidade e o nível de segregação necessários. Por fim, recomenda-se a aplicação dos conceitos constantes do ICH Q9.

165. Art. 172, caput

Deve-se considerar a elaboração de uma análise de risco somente para produtos que tenham risco toxicológico ou é necessário a elaboração de uma análise de risco para todos os produtos e classes farmacêuticas? Se tenho uma linha de comprimidos, a qual não tem produtos sensibilizantes, por exemplo, é necessário elaborar uma análise de risco?

Na verdade, é necessário que se elabore uma análise de risco para cada produto, mesmo acreditando não havendo produtos denominados classicamente como sensibilizantes. A motivação segue os seguintes apontamentos.

Em síntese, pode-se afirmar que todo produto ou material abriga em si determinado grau de perigo levando em conta conceitos toxicológicos. Essas características são inerentes a cada matéria-prima ou produto químico. De forma análoga, em bases conceituais também pode-se afirmar que o risco nunca é zero.

O risco pode ser conceituado e visto de forma distintas, a depender da expertise do profissional envolvido com as atividades relacionadas ao controle da contaminação cruzada na indústria farmacêutica. A ver:

- Ao Toxicologista, o Risco (f) é a combinação entre perigo e exposição;
- Ao Analista de processos, o Risco = f (severidade, ocorrência; detecção);

- Na Limpeza (analista ou especialista), o Risco = f [perigo do resíduo; nível de exposição do resíduo; capacidade de remoção do resíduo; detecção do resíduo].

Desta forma, em termos de identificação de perigo da substância, é expectativa regulatória que seja determinado o LEBS para o IFA de cada produto do portfólio da empresa, independentemente da linha produtiva que podem conter substâncias consideradas sensibilizantes, ou não. Destaca-se que a determinação do LEBS de cada substância (sinônimo de identificação do perigo) é a primeira etapa de todo o processo de gerenciamento de risco da contaminação cruzada.

Em termos de processos de trabalho, a expectativa é que as empresas executem um processo de gerenciamento de risco (partindo por exemplo, do ponto inicial que seria um mapeamento dos processos produtivos/de trabalho) tendo em mente os quatro distintos modos de contaminação cruzada (retenção; transferência pelo ar; transferência mecânica e mistura).

Destacam-se que todas as medidas técnicas e organizacionais a serem implementadas para o controle efetivo da contaminação cruzada a um nível aceitável ao paciente. Essas medidas derivarão das consecuições, das avaliações conjuntas por equipe multidisciplinar, da determinação dos LEBS das substâncias e do processo de mapeamento dos processos produtivos/de trabalho de forma a avaliar (analisar e avaliar); controlar (reduzir e aceitar) e revisar eventos de risco.

Recomendamos guiar as atividades do processo de gerenciamento de risco com enfoque no gerenciamento do risco da contaminação cruzada de acordo com as diretrizes do guia ICH Q9 [e no fluxo clássico do processo de gerenciamento de risco, onde está escrito “identificação do risco”, leia-se identificação do perigo”].

Para maiores detalhes, ver resposta ao [Art. 172, caput e seus parágrafos](#).

166. Art. 172, caput

Em se tratando de compartilhamento de área entre Medicamentos e Medicamentos Biológicos classificados como probióticos e de baixo risco biológico, a Anvisa entende que o cenário de compartilhamento de áreas primárias, equipamentos e utensílios entre ambas as classes é viável?

Não. Entendemos que a ação proposta encontra vedação dada complementarmente pela Instrução Normativa nº 127, de 30 de março de 2022, a seguir:

Art. 24. A fabricação em uma instalação multiproduto pode ser aceitável quando as seguintes considerações e medidas, ou equivalentes (conforme apropriado ao tipo de produto envolvido), façam parte de uma estratégia de controle efetiva para evitar a contaminação cruzada, utilizando os princípios do GRQ:

(...)

III - organismos vivos e esporos (quando relevante) devem ser impedidos de circular em áreas ou equipamentos não relacionados;
(grifo nosso)

167. Art. 173, parágrafo único, inciso II, alínea “c”

Para esse item, a avaliação visual é suficiente? É inevitável, na rotina do processo, a inclusão de uma verificação completa lote a lote?

De maneira geral, as verificações visuais tendem a evidenciar certo nível de limpeza, mas podem não garantir que determinados resíduos incolores ou traços imperceptíveis a olho nu sejam detectados. Essa consideração de ordem técnica deve ser sempre considerada no gerenciamento de risco que leva a definição de quais são as medidas apropriadas para verificação de limpeza na rotina ou após cada campanha.

De fato, a verificação visual deve ser rotina ao final de todos os procedimentos de limpeza, portanto, mas as diretrizes deste inciso são voltadas à verificação analítica por método específico ou inespecífico.

O inciso não traz obrigatoriedade para a verificação analítica como no lote a lote. A decisão sobre a necessidade de verificação analítica e/ou uma inspeção visual e suas frequências devem ser embasadas de acordo com os resultados do processo de gerenciamento de risco da contaminação cruzada. Estes devem considerar a posição dos produtos/ativos na escala de toxicidade e a robustez/desempenho dos processos de limpeza dentre outras características.

Frisa-se que o inciso II, alínea c se aplicaria a verificação analítica ao final da campanha, já que do ponto de vista conceitual e prático de um processo de gerenciamento de risco, faz todo o sentido técnico que a verificação analítica seja utilizada como um recurso de controle do risco de contaminação cruzada durante as trocas dos produtos. Além disso, deve-se considerar posição do ativo na escala de toxicidade e a robustez e desempenho do processo de limpeza.

Para corroborar o esboçado na resposta elaborada acima e inclusive para a adoção de abordagens alternativas ao respondido, recomenda-se acesso, leitura, interpretação e implementação das diretrizes postas pelas literaturas abaixo:

ISPE Guide: Clean Validation Lifecycle – Applications, Methods, & Controls, August 2020, disponível em: <<https://ispe.org/publications/guidance-documents/guide-cleaning-validation-lifecycle-applications-methods-controls>>. Acesso em 11/11/2021.

WHO. Points to consider when including Health-Based Exposure Limits (HBELs) in cleaning validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation: fifty-fifth report. Geneva. World Health Organization; 2020. WHO Technical Report Series, n°. 1033. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>. Acesso em 11/11/2021.

WASH et. al. Justification & Qualification Of Visual Inspection For Cleaning Validation In A Low-Risk, Multiproduct Facility. Available at: <<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/justification-qualification-of-visual-inspection-for-cleaning-validation-in-a-low-risk-multiproduct-facility-0001>>. Acesso em 11/11/2021.

WASH et. al. An ADE-Derived Scale For Assessing Product Cross-Contamination Risk in Shared Facilities. Available at: < <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-ade-derived-scale-for-assessing-product-cross-contamination-risk-in-shared-facilities-0001>>. Acesso em 11/11/2021.

WASH et. al. Health-Based Exposure Limits: How Do The EMA's Q&As Compare With New And Forthcoming ASTM Standards?. Available at: <<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/health-based-exposure-limits-how-do-the-ema-s-q-as-compare-with-new-and-forthcoming-astm-standards-0001>>. Acesso em 11/11/2021.

WASH et. al. Measuring Risk In Cleaning: Cleaning FMEAs And The Cleaning Risk Dashboard. Available at: <<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/measuring-risk-in-cleaning-cleaning-fmeas-and-the-cleaning-risk-dashboard-0001>> . Acesso em 11/11/2021.

WASH et. al. A Swab Limit-Derived Scale For Assessing The Detectability Of Total Organic Carbon Analysis. Available at: <<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/a-swab-limit-derived-scale-for-assessing-the-detectability-of-total-organic-carbon-analysis-0001>>. Acesso em 11/11/2021.

WASH et. al. A Process Capability-Derived Scale For Assessing The Risk Of Compound Carryover In Shared Facilities. Available at: <<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/a-process-capability-derived-scale-for-assessing-the-risk-of-compound-carryover-in-shared-facilities-0001>>. Acesso em 11/11/2021.

168. Art. 178

O que significa revalidação periódica? A tendência é a substituição da reavaliação para verificação continuada?

Para responder, devemos avaliar a tradução do termo desde a norma PIC/S original:

“5.26 Processes and procedures should undergo periodic critical revalidation to ensure that they remain capable of achieving the intended results. (Texto original)”

Art. 178. Processos e procedimentos podem passar por uma revalidação crítica periódica com a finalidade de garantir que eles permaneçam capazes de alcançar os resultados pretendidos.” (tradução)

Ao se considerar que a tendência regulamentar pende pela substituição das revalidações periódicas pela manutenção do estado de controle no ciclo de vida, o termo *should* foi traduzido como *podem* para que o artigo seja invocado apenas como uma possibilidade aberta para ocasiões em que uma nova validação como necessária.

A revalidação crítica periódica deve ser comandada como resultado de delimitação normativa, como ocorre para a validação do processo asséptico, ou como resultado de alterações que impactem no estado de controle do equipamento.

169. Art. 178

Será necessário revalidar mesmo sem nenhum tipo de mudança no processo? Ou será aceito fazer uma reavaliação a cada 5 anos por exemplo?

Considerando que a tendência é a substituição das revalidações periódicas pela manutenção do estado de controle no ciclo de vida, a revalidação crítica periódica deve ser comandada como resultado de delimitação normativa, como ocorre para a validação do processo asséptico, ou como resultado de alterações que impactem no estado de controle do equipamento.

A IN 138/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação, apresenta as seguintes definições:

“V - ciclo da vida: todas as fases da vida útil de um produto, equipamento ou instalação, desde o desenvolvimento inicial ou até a descontinuação do uso;

(...)

XXXIII - verificação continuada do processo: evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial;

(...)

Art. 5º Como parte de um sistema de gerenciamento de risco à qualidade, as decisões sobre o escopo e a extensão da qualificação e validação devem se basear em uma avaliação de risco justificada e documentada das instalações, equipamentos, utilidades e processos.”

No que se refere à validação de processos, a qualidade dos produtos deve ser monitorada para garantir que o estado de controle é mantido durante todo o ciclo de vida.

E, quanto à extensão e à frequência da verificação continuada do processo, estas devem ser definidas pela empresa, baseada em avaliação de risco.

170. Art. 179, caput e seus parágrafos

No contexto de transferência de tecnologia (TT), os fornecedores qualificados do transferidor podem ter sua qualificação estendida para empresa receptora da TT, dentro do período da TT? Ou seja, a empresa receptora poderia assumir a qualificação do fornecedor, não sendo necessário realizar novamente outra qualificação?

Sim, mas apenas nos casos em que o transferidor e o receptor pertençam ao mesmo sistema de gestão da qualidade farmacêutica.

Nos demais casos, a qualificação feita originalmente deve ser avaliada formalmente, devendo esta avaliação concluir sobre sua adequabilidade, ou a necessidade de adequação em relação aos procedimentos da empresa.

171. Art. 179, caput

Quais documentos são considerados para seleção de fornecedores de IFA?

A seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores fazem parte do ciclo de vida do medicamento, especificamente da Fase 1.

Na verdade, diversos documentos podem estar relacionados com a seleção do fornecedor do IFA, como:

- QTPP (*Quality Target Product Profile*) - Perfil de Qualidade Alvo para o Produto;
- Diferentes análises de risco elaboradas antes, durante e depois da seleção do IFA, mapeando os diferentes riscos relacionados ao IFA em particular, devendo estes serem considerados na etapa de análise e avaliação dos fabricantes, garantindo assim uma aceitabilidade final aos riscos inerentes.

172. Art. 179, § 4º

“§ 4º Sempre que possível, as matérias-primas devem ser adquiridas diretamente de seu fabricante.”. Em muitos casos isto não acontece, pois existe um terceiro, principalmente no que se refere a excipientes. Estas empresas terceiras não possuem amparo na legislação que as obriguem a inspecionar as empresas, por exemplo.

A dinâmica de mercado é perfeitamente compreendida e o presente parágrafo destaca-se pelo termo “sempre que possível” para não limitar aquisições somente aos fabricantes. Por outro lado, a intenção do referido artigo é requer que em futuras de seleções de novos fornecedores, que a compra direta do fabricante possa ser um fator de destaque ao longo de outros fatores como preço e logística.

173. Art. 181, inciso I

O que seria a rastreabilidade da cadeia de suprimento e os riscos formalmente avaliados e verificados periodicamente? É a documentação da síntese desde o material de partida ou a rota de transporte? Seria apenas para o insumo ativo?

O conceito “rastreabilidade da cadeia de suprimento” está relacionado a adoções de práticas e procedimentos de forma que a empresa fabricante de medicamentos gerencie os riscos inerentes à toda cadeia logística das substâncias ativas.

Para tanto, as empresas fabricantes devem atuar de forma a deter informações; a identificar a origem das substâncias, incluindo os materiais de partida; a identificar os entes participantes da cadeia (por exemplo: fabricantes, fornecedores, distribuidores, fracionadores, armazenadores e transportadores); a conhecer o caminho/itinerário percorrido dos materiais até o seu ponto de consumo em processos.

O domínio da rastreabilidade da cadeia de abastecimento é elemento imprescindível para a garantia da segurança de toda cadeia produtiva, o que contribui para a mitigação de riscos à qualidade dos medicamentos e à saúde da população.

Por “Riscos formalmente avaliados e verificados periodicamente” pode ser entendido como uma atividade contínua em que a empresa fabricante do medicamento deve atuar de forma consistente, não só na qualificação inicial dos fabricantes e fornecedores, mas também no gerenciamento dos riscos emergentes que possam ser originados a partir de possíveis mudanças (de processos, de serviços, de fluxo de informações) ao longo de toda cadeia de suprimento.

Por “Avaliação formal” é entendido como a documentação, por exemplo, das revisões e reavaliações periódicas do desempenho dos fabricantes/fornecedores e dos próprios materiais supridos.

Do exposto acima, pode-se dizer que a posse de informações do *DMF* (desde o material de partida) e o conhecimento da rota de transporte são elementos que ajudam a dar consistência à atividade de domínio da rastreabilidade da cadeia de suprimento. Portanto, as informações contidas no *DMF* não possuem todos os elementos que subsidiam o gerenciamento de todos os riscos pertinentes.

Por fim, ressaltamos que os requerimentos do art. 181 se aplicam apenas às substâncias ativas.

174. Art. 181, inciso II

Referente ao inciso II, “Os registros da cadeia de suprimento e da rastreabilidade de cada insumo farmacêutico ativo, incluindo seus materiais de partida, devem ser mantidos e estar plenamente disponíveis no fabricante do medicamento.”, é necessário qualificar (auditoria, por exemplo) os fabricantes de materiais de partida utilizados na fabricação dos IFAs?

Não é necessário qualificar os fornecedores de materiais de partida dos fabricantes de IFA.

175. Art. 181, inciso III

As matérias primas críticas precisam de auditorias?

Sim. Cabe às empresas definir as frequências de auditoria por meio do processo de gerenciamento de risco e dos resultados das avaliações periódicas de qualidade (dos produtos; da qualidade das matérias-primas quando recebidas ou em processo; dos desempenhos dos fornecedores).

Para as qualificações de fabricantes/fornecedores que venham a ser executadas após a vigência da norma, a expectativa regulatória é que as empresas fabricantes de medicamentos já sigam as diretrizes constantes do art. 181 e seus respectivos incisos.

No tocante à atividade de qualificação de fabricantes/fornecedores nos casos dos processos legados, as empresas devem utilizar de uma avaliação de risco para definir a matriz de criticidade; definir frequências; planejar as atividades e executar o cronograma estabelecido para as auditorias *in loco*.

Para ordenar as prioridades em um racional técnico, a expectativa da Anvisa é que os fabricantes/fornecedores de matérias-primas críticas venham a ser os primeiros a serem auditados.

176. Art. 181, inciso III

Seriam auditorias in loco? Caso positivo, há transitoriedade?

Sim. Não é necessária transitoriedade, pois a Anvisa não definiu um período máximo para a conclusão das auditorias relacionadas a produtos legados, conforme explicado na resposta anterior ao [Art. 181, inciso III](#).

177. Art. 181, inciso III

É de conhecimento de todos que aceitação de uma auditoria por fabricantes de substâncias ativas depende de vários fatores, incluindo o volume de compras. Em alguns casos, inclusive, mesmo com altos volumes de compras, fabricantes de substâncias ativas não aceitam receber auditorias de clientes. Portanto, o cumprimento integral deste requisito não está inteiramente no controle do titular da autorização de fabricação ou de seu subcontratado. A GGFIS entende que existem medidas organizacionais que mitigam a ausência de auditoria caso, em última instância, não seja possível a qualificação de fabricantes de substâncias ativas por meio de auditoria?

O relato nos parece novo e há de se verificar e documentar a negativa para auditoria em fornecedores. Por outro lado, o fato de que um fornecedor não se predispor a receber auditorias externas somente aumenta o risco potencial relacionado ao mesmo.

A seleção de um fornecedor deve considerar a disponibilidade deste em ser auditado.

No exemplo citado, a alternativa a médio prazo é a alteração do fornecedor em particular, caso trate-se de um produto legado.

178. Art. 181, inciso III

O requisito normativo constante do art. 181, inciso III, aplica-se às empresas de gases medicinais?

O requerimento do art. 181, inciso III não se aplica aos casos de gases medicinais obtidos pelo processo de separação do ar.

Porém, é aplicável nos casos em que determinado insumo farmacêutico ativo (IFAG) é adquirido de um fabricante/distribuidor e esse IFAG é utilizado para a obtenção do produto final (mistura de dois ou mais gases medicinais no recipiente final). Com base em gerenciamento de risco, as empresas fabricantes/envasadoras do produto acabado devem realizar as auditorias junto aos fabricantes e distribuidores dos IFAG.

Entende-se por “recipiente final”, por exemplo, cilindros, tanques criogênicos (lista não exaustiva).

179. Art. 182

Estamos com uma dúvida referente a qualificação de fornecedores. A RDC 658/2022 preconiza que seja qualificado tanto distribuidor quanto fabricante e para tanto ambos deverão ter licença. A empresa está desenvolvendo um produto “antisséptico” tópico, a ser categorizado como medicamento, é que demanda a existência de um tensoativo em sua formulação. No Brasil, o único importador/distribuidor do tensoativo está devidamente licenciado para distribuição de insumos farmacêuticos. Já a matriz da empresa importadora/distribuidora (instalada no Brasil), fabricante do material tensoativo está situada em país estrangeiro que, segundo as normas internas, tem seu estabelecimento manufatureiro devidamente licenciado para “fabricar” pela autoridade do país. Além disso, sob a chancela da mesma autoridade sanitária, o certificado do material o categorizado como de “grau cosmético”.

Considerando que se trata de um material “tensoativo”; considerando que tal material tensoativo é tido como um “excipiente” na formulação do medicamento; considerando que é difícil os fabricantes possuírem um documento emitido pela autoridade sanitária do país de origem certificando que o material é de “grau farmacêutico”, gostaria de saber como a Agência enxerga tais fatos e dados no processo de qualificação dos fornecedores.

Segundo o Art. 182 da RDC 658/2022, tem-se que:

“Art. 182. Os excipientes e seus fornecedores devem ser controlados apropriadamente com base nos resultados de uma avaliação formalizada do risco de qualidade.”

Desta feita, de forma a proceder à devida qualificação dos fornecedores de todos os excipientes inclusive do tensoativo em comento, a Anvisa recomenda a adoção das diretrizes constantes do documento: “PIC/S - PI 045-1, GUIDELINES ON THE FORMALISED RISK ASSESSMENT FOR ASCERTAINING THE APPROPRIATE GOOD MANUFACTURING

PRACTICE FOR EXCIPIENTS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, 1 July 2018, disponível no em: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=1414>.

180. Art. 186

O que determinaria sistemas de armazenamento totalmente computadorizados? Sendo apenas parcial, serão exigidas as etiquetas de identificação de todos os volumes com os “status”: quarentena, amostrado, reprovado ou aprovado?

Ver resposta ao [Art. 89, parágrafo único](#).

181. Art. 187

Após a análise completa prévia, por amostragem, e liberação, pelo Controle de Qualidade, a identificação em 100% das matérias primas pode ser realizada imediatamente antes do início da sua utilização pela produção?

Na verdade, o momento para realização de testes de identificação não foi estabelecido, mas espera-se que ocorra em momento anterior ao uso e no evento de resultados negativos, não seja utilizado até que medidas apropriadas sejam tomadas.

182. Art. 187

Após análise da matéria-prima, esta é fracionada para envio para esterilização em um prestador de serviço. Após retorno da matéria-prima estéril, há necessidade de realização de algum teste nessa matéria-prima?

Cada recipiente de matéria-prima deve ser devidamente identificado, de acordo com procedimentos ou medidas apropriadas para assegurar a identidade do conteúdo.

A empresa fabricante deve determinar se o processo de esterilização remete a necessidade de outros testes para averiguação da qualidade do produto. Quanto à isenção de testes, ver resposta ao [Art. 190, parágrafo único](#).

183. Art. 190, parágrafo único

Quanto à matéria-prima que seja produzida numa matriz (fora do Brasil) e importada para o Brasil, seria possível/aceitável a isenção de análises e o uso do certificado de análise emitido pela matriz?

Conforme a RDC 658/2022 e a IN 131/2022 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de amostragem de matérias-primas e materiais de embalagens utilizados na fabricação de medicamentos, seguem alguns trechos:

RDC 658/2022

“Art. 190. Os fabricantes de produtos acabados são responsáveis por quaisquer testes de matérias-primas conforme descrito no dossiê de registro.

Parágrafo único. Podem ser utilizados resultados parciais ou totais do fabricante de matéria-prima aprovado, porém, em cada lote, minimamente, deve ser realizado o teste de identificação.”

IN 131/2022

“Art. 5º A identidade de um lote de matérias-primas deve ser assegurada por meio de coleta de amostras individuais de todos os recipientes.

Parágrafo único. Os ensaios de identificação devem ser realizados em cada amostra individual.

Art. 6º É permitido amostrar apenas uma parte dos recipientes quando um procedimento de qualificação dos fabricantes e fornecedores garantir que nenhum recipiente de matérias-primas seja incorretamente rotulado.

§ 1º A qualificação prevista no caput deste artigo deve considerar, pelo menos, os seguintes aspectos:

I - a natureza e a condição da qualificação do fabricante e do fornecedor das matérias primas, e a compreensão por esses estabelecimentos dos requisitos das Boas Práticas de Fabricação da indústria farmacêutica;

II - o sistema de garantia de qualidade do fabricante das matérias-primas;

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

IV - a natureza das matérias-primas e dos medicamentos em que serão utilizados.

§ 2º Considerando a qualificação prevista no caput deste artigo, é possível a isenção do teste de identificação em cada recipiente recebido de matéria-prima nos seguintes casos:

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

II - matérias-primas provenientes diretamente do fabricante ou em recipientes lacrados do fabricante, sempre que houver histórico de confiabilidade e sejam realizadas auditorias regulares no sistema de Garantia de Qualidade do fabricante do insumo pelo fabricante do medicamento ou organismo acreditado oficialmente.

§ 3º É improvável que o procedimento de que trata o caput deste artigo possa ser satisfatoriamente validado para:

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

II - matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.

Art. 7º A qualidade de um lote de matérias-primas pode ser atestada pela coleta e análise laboratorial de amostra representativa.

§ 1º Na hipótese prevista no caput deste artigo, as amostras coletadas para testes de identidade podem ser usadas.

§ 2º O número de amostras coletadas para a preparação de uma amostra representativa deve ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem.

§ 3º O número de amostras individuais que podem ser misturadas para formar uma amostra composta deve ser definido levando em consideração

a natureza do material, o conhecimento do fornecedor e a homogeneidade da amostra composta.”

Dos questionamentos trazidos pelas perguntas, independentemente de haver uma relação matriz vs subsidiária, é entendimento da Anvisa que a isenção, redução de testes ou “pool” de amostras é possível (incluindo o teste de identidade), desde que os requerimentos supracitados sejam avaliados de forma conjunta e que a decisão final seja subsidiada pelo processo de gerenciamento de risco.

A lista de situações em que a isenção ou redução de testes é aplicável é exaustiva na norma no que tange à relação entre fornecedor e comprador, mesmo que entre matriz e subsidiária. Portanto, sempre que constatada uma relação de compra e venda, aplica-se o disposto nos artigos supramencionados. Entretanto, quando da situação de transferência de materiais aprovados para uso entre unidades fabris da mesma empresa, não se pode aplicar o disposto no artigo, por não se tratar de situação de compra e venda, aplicando-se aqui as ações de controle definidas pelo GRQ da empresa.

184. Art. 190, parágrafo único

É o entendimento da GGFIS a aceitação do teste de identificação por meio de um pool de amostra, independente do regime de amostragem adotado?

Na verdade, para que o teste de identificação seja realizado em um *pool* da amostra, devem ser seguidas as diretrizes do art. 6º da IN 131/2022 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de amostragem de matérias-primas e materiais de embalagens utilizados na fabricação de medicamentos.

Ver resposta anterior ao [Art. 190, parágrafo único](#).

185. Art. 190, parágrafo único

É possível suprimir o teste de identidade?

À primeira vista, a regra continua a ser exigida para que cada recipiente de matéria-prima seja examinado, assim como os teste de controle de qualidade no *pool* da amostra. Tal qual disposto no Art. 5º, parágrafo único da IN 131/2022.

Por outro lado, o art. 190 da RDC 658/2022 provê possibilidade a testes de identificação por lote e o art. 6º da IN 131/2022 delinea os requisitos para qualificações dos fornecedores com vistas a permitir a isenção de testes de identificação em cada recipiente e os casos improváveis.

Ver resposta anterior ao [Art. 190, parágrafo único](#).

186. Art. 191, inciso III

Sobre o art. 191, inciso III, é aceita assinatura eletrônica (no SAP por exemplo) para garantir que cada lote tenha sido verificado quanto à conformidade com a especificação do produto acordada?

Na verdade, a forma e sistema de assinaturas para aprovação pode variar de acordo com as necessidades organizacionais dos fabricantes. As assinaturas eletrônicas são ferramentas úteis e podem ser utilizadas com suas devidas precauções quando a segurança e integridade.

187. Art. 200

Quais documentos são considerados para seleção?

Por gentileza ver resposta ao [Art. 179, caput](#).

188. Art. 205, parágrafo único

Para o cumprimento do requisito disposto no parágrafo único do Art. 205, necessariamente os diferentes produtos devem ser embalados em linhas de embalagem separadas fisicamente por paredes de forma a configurar a segregação física?

A expectativa regulatória do *caput* do Art. 205 é a minimização do risco de contaminação cruzada, misturas ou substituições de um produto por outro durante as operações de embalagem.

Ressalta-se que a segregação física invocada pelo parágrafo único do Art. 205 não necessariamente demanda execuções das atividades de embalagens de diferentes lotes de produtos/produtos distintos em ambientes separados por paredes.

O fabricante pode prover condições aceitáveis para a condução das operações de embalagem mitigando a possibilidade da contaminação cruzada, misturas ou substituições de produtos com o uso das ferramentas de gerenciamento do risco. Além de treinamentos dos colaboradores envolvidos com as atividades de embalagens e na utilização de recursos administrativos e de engenharia.

Como exemplos de recursos aceitos do ponto de vista técnico, citamos: uso de demarcações e identificações de espaços nos pisos e nas paredes; utilização de anteparos e biombos entre as linhas de embalagens dos diferentes físicos; entre outros.

Sem dúvida, os treinamentos e a conscientização dos colaboradores em relação à prática da qualidade são os fatores mais importantes.

189. Art. 214

Qual o entendimento da Agência quanto aos termos constantes da RDC 71/2009 e RDC 658/2022 referente ao material de embalagem primário? De acordo com ambas as resoluções, a tinta utilizada nas embalagens de medicamentos deve ser resistente ao desbotamento ou apagamento e indelével. Vide as três perguntas na sequência dos excertos das normas mencionadas.

RDC Nº 71, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2009 - Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos.

...

Art. 19. O número do lote, data de fabricação (mês/ano) e data de validade (mês/ano), devem ser impressos nas embalagens de medicamentos de forma facilmente

compreensível, legível e indelével, utilizando letras com a maior dimensão possível para a sua fácil leitura e identificação.

...

RDC 658/2022:

Art. 214. Informações impressas ou em relevo sobre materiais de embalagem devem ser distintas e resistentes ao desbotamento ou apagamento.

1) Gostaria de saber se a resistência da tinta deve ser testada com solvente, por exemplo álcool?

2) Gostaria de saber se a tinta deve ser resistente a fricção manual.

3) Caso a tinta não desbote ou apague durante o teste de estabilidade acelerada e prateleira podemos considerar a tinta apta ao uso?

Antecipadamente gostaríamos de relatar que não foram encontradas quaisquer referências que trouxessem diretrizes específicas para ensaios que revelam resistência ao desbotamento ou apagamento na literatura consultada.

Neste sentido, existe espaço para pesquisa e desenvolvimento de técnicas de impressão a cada fabricante de modo a prover tecnologia que suporte o requerimento legal. Sendo assim, poderíamos responder os questionamentos com as seguintes orientações:

Resposta resumida a todas as perguntas:

Inicialmente, recomenda-se que a empresa estude sobre as características das tintas as serem utilizadas e também suas interações e compatibilidade com o material de embalagem. A seguir é importante perceber as técnicas de manuseio, fricção manual, assepsia de embalagem e do uso do medicamento para definir quais seriam os desafios para resistência e desbotamento.

Se nesse levantamento for percebido que o uso de solventes é o ensaio que melhor traduz as rotinas de manuseio do medicamento e permitem provar a resistência da impressão, sugere-se utilizá-lo nas rotinas.

A mesma orientação é dada caso for percebido que a fricção manual é o método de ensaio ideal. Mas nunca se deve tomar informações exclusivamente da aparência da informação impressa após estudos de estabilidade quaisquer, pois naqueles ensaios o manuseio do produto, fricção ou assepsia não são considerados.

190. Art. 215, caput e seus incisos

São esperados controles automatizados do produto durante a embalagem (controle on-line) ou o controle em processo realizado de tempos em tempos pelos operadores atende este item? É necessário implantar controle on-line de processos e acabar com o controle manual?

O artigo claramente delimita a necessidade de controles on-line, ou seja, os controles enumerados nos incisos de I a V devem ser realizados em modo automatizado por equipamentos na linha de embalagem. As disposições deste artigo se aplicam tanto à embalagem primária como secundária.

Os controles manuais não atendem mais às disposições de boas práticas de fabricação, mesmo se realizados em 100% das unidades.

Aproveita-se para informar que a interpretação dos diferentes incisos do art. 215 é:

- **I - aparência geral das embalagens:** Verificação estética automatizada das embalagens ou apenas a verificação em linha do código de barras quando o aspecto tenha sido parte da liberação de rotina do controle de qualidade;
- **II - se as embalagens estão completas:** Verificação em linha para o peso do produto acabado ou sensores em linha para presença para cada um dos componentes individuais. **Sempre que a verificação do peso final puder atestar a falta de qualquer componente individual, esta substitui a necessidade de sensores individuais;**
- **III - se os produtos e materiais de embalagem corretos foram usados:** Verificação em linha do código de barras;
- **IV - se alguma sobreimpressão está correta:** Verificação em linha dos dados variáveis impressos por sistema de visão (câmera);
- **V - funcionamento correto dos monitores de linha:** Desafio manual dos diferentes sensores em linha como parte da liberação inicial da linha ou após paradas.

O artigo possui transitoriedade estabelecida no art. 372, conforme transcrito abaixo:

“Art. 372. O art. 215 desta Resolução passa a vigorar em 7 de outubro de 2024.

§ 1º As ações descritas abaixo devem dispor de comprovação de execução, de acordo com os prazos estabelecidos a seguir:

I - até 7 de outubro de 2020, já deve ter sido realizada a Elaboração dos Requisitos do Usuário (ERU) e prospecção de fabricantes;

II - até 7 de abril de 2021, já deve ter sido realizada a seleção do fabricante e a Qualificação do Desenho;

III - até 7 de outubro de 2021, já deve ter sido confirmada a compra;

IV - até 7 de outubro de 2023, deve ser realizada a instalação do equipamento; e

V - até 7 de outubro de 2024, devem ser realizadas as demais etapas de qualificação dos equipamentos necessários à operacionalização do art. 215 e seu início de operação na rotina.

§ 2º Não devem ser interpretadas como não necessárias as etapas de qualificação não citadas na transitoriedade estipulada no caput e no § 1º e seus incisos deste artigo.”

191. Art. 215, caput e seus incisos

É esperado controle on-line para verificação de número de lote quando a marcação do blister é embossing (marcação mecânica com baixo ou alto relevo)?

Ao considerar que existem limitações nas tecnologias disponíveis no mercado para fins de controle *online* de dados variáveis (data de fabricação; data de validade e número de lote) gravados mecanicamente (*embossing*) em embalagens primárias (listas não exaustivas): blisters;

bisnagas (de plásticos e de alumínio); frascos (de vidro e plásticos), cabe às empresas adotar medidas de gerenciamento de risco e então implementar/manter procedimentos de verificação at-line que possuam nível de controle, constatado pelo Gerenciamento de Risco, equivalente ao procedimento *on-line*.

As limitações tecnológicas dos equipamentos de inspeção *on-line* devem ser justificadas tecnicamente, não admitindo-se a utilização de tecnologias defasadas como justificativa para a não realização do controle *on-line*. A utilização de métodos defasados de marcação também não deve ser justificativa técnica para a ausência do controle *on-line*.

192. Art. 215, caput e seus incisos

Controle on-line significa 100% dos produtos ou pode ser uma amostragem automatizada? Por exemplo, bula em rolo, bobina alumínio, poderia ser avaliada somente na troca do material?

A obrigação do art. 215, inciso II, é que o material de embalagem, incluindo bulas, seja amostrado em 100% durante sua operação na linha.

193. Art. 215, caput e seus incisos

Este item é aplicável a linha manual de embalagem? Ou neste caso, somente o controle em processo atende?

Sim. Estas também devem ter a capacidade de realizar o controle *on-line* em 100% das unidades embaladas.

Ver resposta anterior ao [Art. 215, caput e seus incisos](#).

194. Art. 215, caput e seus incisos

No caso de montagem de kits (exemplo: composto por um medicamento + dispositivo de administração ou composto por dois medicamentos), onde o processo de montagem nas linhas de embalagem secundária ocorre de maneira manual, não é possível implementar a verificação online. Neste caso, uma amostragem para verificação final feita pelo operador conforme SOPs estabelecidos seria aceitável?

Na verdade, não.

Ver resposta anterior ao [Art. 215, caput e seus incisos](#).

195. Art. 215, caput e seus incisos

Solicitamos esclarecimento sobre a resposta dada do documento de Perguntas e Resposta para o art. 215, se é aplicável somente para os materiais de embalagem impressos?

Quanto à interpretação dos diferentes incisos do art. 215, ver resposta anterior ao [Art. 215, caput e seus incisos](#).

196. Art. 215, caput e seus incisos

No caso específico da produção de muitos dos tipos de radiofármacos, o processo de embalagem é realizado 100% manual. Cada embalagem é destinada especificamente para um estabelecimento de saúde (hospitais e clínicas). Atualmente, devido ao baixo volume de embalados por produção (10-20 unidades), a conferência (controle em processo) já é realizada em 100% dos embalados, manualmente. Além disso, toda a mecânica do processo de embalagem na indústria de radiofármacos PET (prontos para uso) é bem diferente da utilizada na indústria de medicamentos convencional (em função de suas particularidades e da radiação).

Porém, tanto o artigo quanto o Perguntas e Respostas são claros em relação a obrigatoriedade de controle automatizado online. Isso torna tecnicamente inviável, considerando a realidade exposta acima. Há exceção para radiofármacos?

Sim, reconhecemos que há exceção para radiofármacos.

A Anvisa participou de reunião com o Sindifar/RS e o setor regulado quando o controle automatizado e os óbices a sua aplicação nesse ramo de produção farmacêutica. Naquele momento foram discutidos alguns detalhes de produção de radiofármacos PET e, uma vez que a embalagem de cada unidade é executada manualmente quando é possível verificar 100% dos produtos embalados (devido à baixa quantidade de unidades produzidas), a Anvisa entendeu que não seria necessário adicionar controle automatizado.

197. Art. 215, inciso I

Com relação ao inciso I, o texto do P&R não está claro ainda. A aparência geral das embalagens pode ser verificada durante a amostragem no controle em processo pela produção? Segundo o P&R, esse artigo se aplica a embalagem primária. Seria aplicável apenas a material de embalagem primário impresso? Em outras palavras, isso não se aplica, por exemplo, a frascos não impressos? No P&R menciona que o desafio manual dos diferentes sensores em linha deve ser realizado como parte da liberação inicial da linha ou após parada. Após parada, seria períodos longos como parada para refeição?

Quanto à interpretação dos diferentes incisos do art. 215, ver resposta anterior ao [Art. 215, caput e seus incisos](#).

198. Art. 215, inciso IV

O Art. 215, inciso IV, se aplica para produtos que não serão comercializados? Ex.: “Produto proibido a venda”.

Sim. A todos medicamentos, inclusive aqueles proibidos à venda como, por exemplo, amostras grátis.

199. Art. 217

Este requerimento contempla as situações em que embalagens são segregadas pelos controles automáticos de peso (check weight) ao final da embalagem secundária e, após reavaliação/reprocesso, são reintroduzidas na linha? Ou este requerimento está relacionado a desvios incomuns (situações atípicas), que não acontecem em todos os lotes?

O requerimento refere-se a qualquer unidade rejeitada pelos controles automatizados. Estas unidades devem passar por inspeção especial, investigação e aprovação da parte de pessoal autorizado para serem reintroduzidas ao lote. Esse processo inteiro deve ser registrado.

Normalmente, a avaliação das unidades rejeitadas pelo controle automatizado é realizada somente ao final da operação de embalagem, de modo a evitar sua reintrodução acidental, nos momentos em que a linha está em pleno funcionamento.

200. Art. 223, caput

O que é identificar claramente os materiais e produtos?

O requisito do artigo tem como objetivo impedir que materiais e produtos rejeitados venham a ser incorporados/utilizados inadvertidamente nos processos produtivos. Ou que venham a ser reinseridos no estoque vendível e distribuído ao comércio por problema de identificação.

Como exemplos, a identificação a que se refere o caput do Art. 223 pode ser conseguida pela utilização tanto de etiquetas coloridas (geralmente na cor vermelha), cujos dizeres demonstrem inequivocamente o *status* de “rejeitado” do conteúdo dos recipientes/volumes, quanto pelo uso de códigos de barras vinculados a um sistema de supervisão de materiais, de forma que a localização e a rastreabilidade dos materiais e produtos seja assegurada.

201. Art. 223, caput

A GGFIS entende que o armazenamento destes materiais inclui obrigatoriamente uma área trancada (restrita) dentro do almoxarifado, mesmo quando existem sistemas de controle de acesso ao próprio edifício do almoxarifado (por crachá ou biometria)?

Mesmo que haja um sistema eletrônico de gerenciamento de estoque, que comprovadamente através de validação seja capaz de gerenciar os materiais de acordo com o status, é necessário identificar os lotes rejeitados fisicamente?

O armazenamento de produtos rejeitados deve ser feito em área separada com acesso restrito. Em outras palavras, os produtos rejeitados não devem estar na área de acesso comum a todos os colaboradores do almoxarifado.

202. Art. 223, § 1º

Sobre materiais rejeitados, o artigo 223 estabelece, em seu § 1º, que “Os materiais e produtos mencionados no caput deste artigo devem, ser devolvidos aos fornecedores ou, quando apropriado, reprocessados ou destruídos”. Tanto na antiga RDC de BPF (RDC nº 17/2010), quanto na atual RDC, não existe a determinação de prazo para destinação final de um material rejeitado. Sabendo que

as negociações junto a um fornecedor podem se estender por longos períodos, é factível e aceitável nas fiscalizações que a empresa mantenha o material rejeitado armazenado até que disponha de uma decisão final sobre este, independentemente do tempo desde a reprovação?

Os prazos para destinação final de produtos reprovados devem ser curtos o bastante para a sua guarda, mesmo em local separado, não represente um risco ao ambiente, aos operadores ou aos demais produtos. As empresas podem definir prazos finais para guarda com indicação de destruição, caso não outra alternativa não tenha sido encontrada. Esses prazos devem ser definidos sempre pelo fabricante.

203. Art. 225

A norma permite recuperação de lotes anteriores para a incorporação em um lote do mesmo produto? Em uma campanha produtiva, por exemplo, qual o tratamento a ser dado ao montante remanescente do granel em encapsulamento? O que ficou no equipamento poderá ser aproveitado num próximo lote do mesmo produto?

Por gentileza, ver resposta ao [Art. 3º, incisos XLV e XLVIII](#).

204. Art. 228, caput

Esclarecer quem é o fabricante citado no Art. 228.

O próprio fabricante do medicamento. Existem cenários que o fabricante não é o detentor do registro.

Em grande parte das situações, o fabricante do medicamento e o detentor do registro são a mesma pessoa jurídica. Em outras não, como no caso de medicamentos fabricados por terceiros em território nacional ou medicamentos importados.

205. Art. 229

O artigo 2298 estabelece as ações de amostragem como responsabilidades do Controle de Qualidade. Na prática atual, algumas amostragens, como a de produto acabado durante a embalagem final, são realizadas pelo pessoal de Produção. Nesse contexto, onde existe tal amostragem realizada por outra área, com procedimentos definidos pelo Controle de Qualidade e com pessoal treinado, será ainda aceita tal prática?

Do ponto de vista da qualidade, a definição das responsabilidades e autoridades (organograma), com suas respectivas comunicações e implementações em toda a organização, essencialmente é atribuição primeira do “Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica”.

Entretanto, como excertos do próprio Art. 9º e seu § 1º prescrevem, é responsabilidade da “Gestão Superior” garantir não só a disponibilidade dos recursos adequados, como também, na figura de “liderança da administração superior da empresa” participar ativamente para que o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica atue de forma eficiente.

Portanto, em última instância, a definição de responsabilidades é governada pelo art. 9º, devendo o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica determiná-las na empresa de modo que os riscos sejam diminuídos e não aumentados.

Assim, se para uma situação específica, a realização da amostragem pela Produção não representa um aumento dos riscos envolvidos, o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica pode determinar assim, desde que as instruções de amostragem sejam aprovadas pelo Controle de Qualidade, assegurando que as amostras sejam representativas do lote de materiais ou produtos do qual são retiradas, conforme determina o Art. 248 da própria RDC.

Além disso, é importante que a empresa se atente também à IN 131/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de amostragem de matérias-primas e materiais de embalagens utilizados na fabricação de medicamentos, especialmente ao Art. 4º que estabelece que o pessoal que coleta amostras deve receber treinamento inicial e regular nas disciplinas relevantes para a correta amostragem.

206. Art. 232

É necessária uma sala separada dentro do Controle de Qualidade para cada CNPJ, quando se trata de várias empresas dentro do mesmo grupo econômico, mas situadas na mesma planta?

Não é intenção do art. 232 proibir o compartilhamento das instalações de um laboratório de controle de qualidade entre empresas situadas na mesma planta e, comprovadamente, pertencentes a um mesmo grupo econômico.

Contudo, cada empresa, ainda que do mesmo grupo econômico, deve possuir um departamento de controle de qualidade que detenha recursos adequados e responsabilidades bem definidas para a consecução das atividades de controle de qualidade pertinentes à cada uma das instituições.

207. Art. 232

No P&R, foi respondido que não é intenção do art. 232 a proibição do compartilhamento das instalações de um laboratório de controle de qualidade entre empresas situadas na mesma planta e, comprovadamente, pertencentes a um mesmo grupo econômico. Porém, cada empresa, ainda que do mesmo grupo econômico, deve possuir, no âmbito organizacional, um departamento de controle de qualidade que detenha recursos adequados e responsabilidades bem definidas para a consecução das atividades de controle de qualidade pertinentes à cada uma das instituições. Neste caso, o compartilhamento não é vedado, desde que as necessidades técnicas e operacionais de cada empresa sejam plenamente atendidas.

Esclarecer qual seria o conceito de planta – mesmo prédio ou complexo industrial? O que seriam minimamente as “necessidades técnicas e operacionais de cada empresa”?

Foi considerado como “planta”, o mesmo complexo industrial onde podem estar instaladas mais de uma empresa com seus respectivos estabelecimentos vinculados ao mesmo grupo econômico.

Além disso, ressaltamos que as disposições relativas à terceirização de análise de controle de qualidade estão dispostas na RDC 234/2018.

208. Art. 232

Quando a empresa possui um site que não tem produção, por exemplo, um Centro de Distribuição, é necessário ter um laboratório de Controle de Qualidade?

Não necessariamente. A organização das instalações deve ser orientada de forma a realizar atividades requeridas para cada unidade. Em caso de *site* (estabelecimento) denominado centro de distribuição, espera-se somente as atividades de distribuição, armazenamento e expedição.

As empresas/estabelecimentos que exerçam as atividades de importação e distribuição, devem cumprir, no que aplicável, os requerimentos constantes da RDC 670/2022 e RDC 234/2018.

209. Art. 232

Qual o conceito/entendimento da entidade quanto ao termo “titular” presente no art. 232?

Qualquer fabricante detentor de autorização de funcionamento para fabricar medicamentos.

210. Arts. 236 e 237

Atribuições que eram da garantia da qualidade agora estão no controle de qualidade. Como fica o organograma agora? Como ficam os departamentos da empresa?

Em todos os pontos relacionados à definição de responsabilidades, o art. 9º e seus parágrafos serão considerados soberanos em relação aos demais:

“Art. 9º A gestão superior da empresa tem a responsabilidade final de garantir que um Sistema da Qualidade Farmacêutica eficaz esteja implementado, disponha de recursos adequados e que as responsabilidades e autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a organização.

§ 1º A liderança da administração superior da empresa e sua participação ativa no Sistema da Qualidade Farmacêutica é essencial.

§ 2º Essa liderança deve garantir o apoio e o comprometimento da equipe em todos os níveis da organização ao Sistema da Qualidade Farmacêutica.”

Considerando a diretriz exposta no art. 9º e seus parágrafos e invocando o princípio de “Qualidade Total”, onde a palavra “Total” é utilizada para demonstrar que **“a qualidade é responsabilidade de todos e não de um departamento específico”**, mediante arbitragem e disponibilização de recursos por parte da gestão superior, atividades/ou atribuições (ora citadas

em norma como sendo do departamento de CQ) poderão ser delegadas ao Departamento de Garantia de Qualidade/Unidade de Qualidade.

Ainda que nas explicações supracitadas o termo “Departamento” tenha sido utilizado reiteradamente, ressalvada a necessária independência entre o responsável pela produção e o responsável do controle de qualidade, conforme art. 35 da RDC 658/2022, o novo organograma da empresa pode ser estabelecido por funções.

A alternativa de um organograma organizado “por funções” pode ser mais adequada para abrigar as devidas atribuições/atividades/responsabilidades que reflitam os reais processos e negócios da empresa.

211. Art. 236, inciso I

O conceito de validar tem o mesmo significado de aprovar?

Primariamente, a interpretação do conceito validar no inciso I do art. 236 se atém aos procedimentos de controle de qualidade. Então, nesse ponto pode-se entender validar como aprovar.

Por outro lado, não se pode perder em mente que para a implementação de um procedimento analítico, o respectivo método deve estar válido ou ter sua adequabilidade verificada.

De forma complementar, sugerem-se leituras e interpretações conjuntas dos artigos 236 (inciso I) e 243 (inciso VII).

212. Art. 236, inciso III

A GGFIS entende que o Controle de Qualidade deve, de alguma forma, monitorar todas as etapas de identificação realizadas (identificação de matérias-primas, embalagem de produtos acabados, etc.) para atender a este requerimento ou o item está relacionado à verificação da conformidade (identificação) da embalagem final conforme especificação?

O departamento de controle de qualidade deve monitorar na rotina todas as etapas e processos que envolvam etiquetagem/rotulagens de matérias-primas e produtos acabados. Contudo, expandindo o conceito de departamento para função, o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, Controle de Qualidade ou Unidade de Qualidade podem delegar as atividades e o monitoramento das atividades de rotulagem a outros departamentos/funções. Como, por exemplo, ao "Almoxarifado" e "Produção" durante as atividades de recebimento, amostragem, armazenamento, movimentação de material ou durante as atividades produtivas em si (incluindo embalagens).

213. Art. 236, inciso IV

O artigo 236 estabelece como responsabilidade do Controle de Qualidade "IV. garantir o monitoramento da estabilidade dos produtos;". Em algumas situações, as atividades relativas à estabilidade dos produtos estão ligadas a um setor

específico, ligadas a outros departamentos como Desenvolvimento Farmacotécnico e Desenvolvimento Analítico. Essa estrutura continua a ser aceitável?

Sim. Do ponto de vista da qualidade, a definição das responsabilidades e autoridades (organograma), com suas respectivas comunicações e implementações em toda a organização, essencialmente é atribuição primeira do “Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica”.

Entretanto, como excertos do próprio Art. 9º e seu § 1º prescrevem, é responsabilidade da “Gestão Superior” garantir não só a disponibilidade dos recursos adequados, como também, na figura de “liderança da administração superior da empresa” participar ativamente para que o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica atue de forma eficiente.

Portanto, em última instância, a definição de responsabilidades é governada pelo art. 9º, devendo o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica determiná-las na empresa de modo que os riscos sejam diminuídos e não aumentados.

214. Art. 236, inciso IV

No caso de empresas que possuem um departamento próprio para avaliação de estudos de estabilidade, tanto de pós registro, quanto de pré-registro e de acompanhamento, departamento esse subordinado à pesquisa e desenvolvimento e não vinculado ao Controle de Qualidade, os requisitos da legislação estão sendo atendidos?

Ver resposta anterior ao [Art. 236, inciso IV](#).

215. Art. 237, inciso IV

Conformidade com a especificação do produto acabado em sua embalagem primária: a análise deve cumprir as especificações do produto ou é necessário realizar a análise do lote enquanto o mesmo está em embalagem primária?

De acordo com a RDC 658/2022, um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que um estado de controle seja estabelecido e mantido por meio do desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto (Art. 8º, inciso VIII). Então a empresa deve dispor de uma estratégia de controle apropriada para garantir o fim pretendido.

De acordo com o guia ICH Q6A:

“2.3 In-process Tests. (...) Certain tests conducted during the manufacturing process, where the acceptance criterion is identical to or tighter than the release requirement, (e.g., pH of a solution) may be sufficient to satisfy specification requirements when the test is included in the specification. However, this approach should be validated to show that test results or product performance characteristics do not change from the in process stage to finished product”

Desta forma, alguns resultados de controle de qualidade do granel podem ser utilizados como resultado de liberação, desde que devidamente validado que não há mudança nas características do produto após tal etapa.

Além disso, ressaltamos a importância de cumprimento do disposto no Art. 255 da RDC: Todos os testes descritos no registro ou na especificação devem ser realizados de acordo com os métodos aprovados.

216. Art. 237

A liberação de produtos para o mercado está incluída no controle de qualidade. No entanto, conforme as práticas atuais, o controle de qualidade é responsável pelas análises dos produtos e a garantia da qualidade realiza a conferência do dossiê final (laudos de análise do controle de qualidade e registros de produção e embalagem) e efetua a liberação do produto para o mercado. A responsabilidade da liberação de produtos foi transferida da garantia da qualidade para o controle de qualidade? Favor esclarecer.

Na verdade, o art. 237 não atribuiu a competência ao controle de qualidade para liberação de produtos ao mercado. A liberação de produtos ao mercado é atribuição do Sistema de Qualidade Farmacêutico conforme disposto no art. 8º, inciso XV.

Neste artigo, apenas são citados os itens de competência específicas do Controle de Qualidade, no que se refere à avaliação de produtos para fins de liberação.

Ver resposta ao [Art. 8º, inciso XV](#) e aos [Arts. 236 e 237](#).

217. Art. 243, inciso IV

O procedimento de investigação de resultados fora de tendência citado nesse artigo é aplicável as rotinas de liberação de Controle de Qualidade (MP, MAE, PA), ou apenas para estudos de estabilidade e/ou na verificação continuada?

O procedimento é aplicável a todas as rotinas de controle de qualidade, incluindo aqueles utilizados para avaliação de tendência, controles ambientais, água e demais utilidades.

A seguir, o artigo 245 aprofunda o escopo e estabelece que:

“Art. 245. Alguns tipos de dados, tais como resultados de testes, rendimentos, controles ambientais, devem ser registrados de maneira a permitir a avaliação de tendência.

Parágrafo único. Quaisquer dados fora da tendência ou da especificação devem ser abordados e sujeitos a investigação.”

218. Art. 243, inciso V

Qual o entendimento da Agência quanto à prática de “Skip Testing” para produtos de degradação no controle de qualidade de medicamentos. É intenção da empresa alterar a frequência de realização do teste durante a liberação dos lotes para o mercado, sem alteração das especificações e métodos de análise registrados. A frequência de realização do teste de produtos de degradação seria definida com base na “análise de risco” (sic) de cada produto (levando em consideração dados históricos e ausência de alterações significativas no processo de produção) e essa “análise de risco” (sic) seria continuamente revisada e gerenciada pelo

departamento de Garantia de Qualidade. Considerando que não se trata de uma mudança enquadrada pela RDC 73/2016, e sim uma abordagem relacionada as Boas Práticas de Fabricação, gostaríamos de entender se a Agência compartilha do mesmo entendimento para o racional proposto.

Para obter êxito e aceitabilidade do processo de gerenciamento do risco da qualidade do produto e segurança para o paciente, com a adoção do “Skip Testing” para produtos de degradação em medicamentos, além de considerar possíveis “alterações significativas” do processo produtivo, outros elementos devem ser levados em conta.

Por exemplo: condições e mecanismos de formação de produtos de degradação ao longo dos processos de armazenamento, transporte e processos produtivos tanto de matérias-primas quanto dos medicamentos; dados de estabilidade das matérias-primas e produtos (possíveis mecanismos de formação de produtos de degradação a partir das interações entre a substância ativa e excipientes; possíveis interações entre as formulações dos produtos e embalagem primária etc.).

Além do devido gerenciamento interno dos processos produtivos, a empresa deve empregar recursos e esforços para mitigar os possíveis riscos advindos de atividades e ações provenientes da cadeia de suprimento envolvendo fornecedores e parceiros que possam contribuir para a formação de produto de degradação a um nível inaceitável de risco para os pacientes.

Por fim, de forma a estruturar e justificar a tomada de decisão do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica (SGQF) em relação ao tema em comento, recomendam-se como referências as diretrizes arroladas (lista não exaustiva; também considerar suas possíveis futuras atualizações):

MELO S.R.O et al. Advice on Degradation Products in Pharmaceuticals: a toxicological evaluation. PDA J Pharm Sci and Tech 2014, 68 221-238. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/265343678_Advice_on_Degradation_Products_in_Pharmaceuticals_A_Toxicological_Evaluation. Acesso em 08 dez 2021.

ICH. Q6A - Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Current Step 4 version, 6 oct 1999. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>. Acesso em 08 dez 2021.

ICH. Q6B - Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B. Current Step 4 version, 10 mar 1999. Acesso em 08 dez 2021.

ICH. M7 - Assessment and Control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7 (R1). Current Step 4 version, 31 mar 2017. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf. Acesso em 08 dez 2021.

Para finalizar, cumpridos todas as normativas de registro e pós-registro dos medicamentos, quando de implementação de mudanças, é requerido do SGQF os devidos registros e arquivamentos de toda a documentação técnica relacionada ao processo de gerenciamento de mudança para apresentação às autoridades sanitárias quanto solicitado (por exemplo, durante as inspeções sanitárias).

219. Art. 245

No art. 245 temos "Alguns tipos de dados, tais como, resultados de testes, rendimento, controles ambientais, devem ser registrados de maneira a permitir a

avaliação de tendência". Podemos considerar que alguns destes itens já são tratados na RPP, como resultados de testes? Controles ambientais seriam apenas os controles de temperatura e umidade?

Cabe à empresa definir como e onde esses dados serão registrados e armazenados, considerando os princípios do Sistema de Gestão de Qualidade Farmacêutica e do Gerenciamento de Risco de Qualidade. Para maiores informações sobre análise estatística para avaliação de tendências verificar as respostas às perguntas [49](#) e [56](#).

O que for específico para determinado produto pode ser tratado na RPP ou na verificação continuada de processo (VCP). Outros dados podem ser registrados de acordo com o definido no PMV.

Quanto aos controles ambientais, estes não se limitam aos controles de temperatura e umidade, pois incluem também os dados de monitoramento de utilidades (água, ar, gases de processo etc).

220. Art. 247, incisos II e IX

Gostaríamos de um esclarecimento se podemos considerar instrumentos, quando são citados equipamentos nos referidos incisos.

Sim, a palavra "equipamento" no referido artigo pode ser considerada como sinônimo de instrumento ou utensílio de amostragem.

221. Art. 250

Considere que determinado lote de um produto a granel (contendo o IFA denominado A) dá origem a diferentes lotes de um produto acabado a ser exportado para o Brasil. Pela sistemática adotada pela empresa, produto a granel é composto por "adesivo transdérmico" (forma farmacêutica) em sua embalagem primária (envelope). De determinado lote do produto a granel (contendo o IFA A) podem ser gerados: lotes comerciais do produto acabado (contendo o IFA denominado A); lotes de amostras grátis e ainda unidade(s) do produto a granel (contendo o IFA A) são combinadas com unidade(s) de outro produto a granel (contendo o IFA B; a exemplo do produto A, também adesivo transdérmico em envelope) para formar outra variante de produto acabado (em embalagem secundária).

Se em uma mesma carga importada forem recebidos um lote (nº. AAA) comercial do produto (contendo apenas o ativo A); um lote (nº. AAA – AG) de amostra grátis do produto (contendo apenas o ativo A) e um lote de produto acabado combinado (contendo adesivos contendo os ativos A e B em distintos adesivos), todos os três lotes de produtos importados derivados de um mesmo lote de produto a granel contendo o ativo A devem ser analisados em relação ao ativo A ou é aceitável tomar amostras de apenas um dos três lotes importados (para testes relativos ao ativo A) e transcrever o resultado para os outros dois lotes do produto importado.

Pelos pontos de vista técnico-normativo e de gerenciamento de risco da qualidade, a abordagem proposta pela empresa para analisar apenas amostras de um dos lotes importados (contendo o ativo A; por exemplo o lote com destinação comercial) e replicar os resultados para

os outros lotes (amostras grátis contendo o ativo A; unidades do adesivo contendo o ativo A integrante do produto combinado A/B) somente é aceitável se cumpridas as diretrizes da RDC 670/2022, que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos medicamentos importados (Notadamente os requerimentos constantes do art. 9º (incisos I; II; III; IV; V; VI; VII; VIII – com seus §§1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º e 7º).

Por fim, ressalta-se que cada carga de produtos/lotos recebidos aqui no Brasil, devem receber tratamento individualizado pelo sistema de garantia de qualidade da importadora, de forma que sejam asseguradas a qualidade e eficácia dos medicamentos e segurança dos pacientes.

222. Art. 253

De acordo com o art. 252 "Os métodos analíticos devem ser validados."

A RDC nº 17/2010, não mais vigente, estabelecia no art. 209 que:

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

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

Em reunião com a GRMED e GIMED em 17/10/18 ficou estabelecido que durante as inspeções de BPF não seriam solicitadas validações de métodos compendiais anteriores à vigência da RDC nº 166/2017.

Será mantido o entendimento desta reunião ou será proposto um período de transitoriedade para que todos os métodos farmacopeicos atendam a RDC nº 166/2017?

O que ficou definido na respectiva reunião é que os métodos farmacopeicos implementados anteriormente à vigência da RDC 166/2017 não precisariam ser validados de acordo com as diretrizes desta Resolução. E em outras palavras, a norma não retroagiria a este cenário.

Entretanto, logicamente, cabe à cada empresa demonstrar que os métodos foram implementados com a verificação de sua adequabilidade de acordo com os protocolos e as regras internas da empresa.

A internalização de uma metodologia sem qualquer verificação de sua adequabilidade não será aceita, uma vez que a RDC 17/2010 já exigia das indústrias farmacêuticas a verificação de sua adequabilidade.

223. Art. 254

Se houver dois laboratórios em uma mesma planta fabril, será aceita a validação parcial do método? Atualmente os laboratórios seguem o previsto na RDC nº

166/2017 e fazem a reprodutibilidade para os casos de dois laboratórios em uma mesma planta.

Considerando o texto original da Parte I do PIC/S:

“A laboratory that is using a testing method and which did not perform the original validation, should verify the appropriateness of the testing method.”

O texto do art. 254 foi alterado depois das contribuições para:

“Art. 254. Um laboratório que estiver usando um método analítico e que não realizou a validação original, deve verificar a adequabilidade do método de teste durante sua transferência.”

Portanto, o que passa a ser requerido pelo artigo é a verificação de que o método está adequado ao uso pretendido.

Esta verificação da adequabilidade durante a transferência do método analítico deve ser realizada de acordo com as diretrizes do art. 9º da RDC 166/2017, sendo permitido ali:

- Estudos de validação parcial (caput do art. 9º da RDC 166/2017);
- Estudos de reprodutibilidade para laboratórios com mesmo sistema de qualidade (§ 1º do art. 9º da RDC 166/2017);
- Outra abordagem alternativa baseada em análise de risco (§ 2º do art. 9º da RDC 166/2017).

Para todos os casos, a cópia do relatório original de validação deve estar disponível (§ 4º do art. 9º da RDC 166/2017).

Além disso, devem ser observados os requisitos estabelecidos na Seção V, Transferência técnica de métodos analíticos (artigos 291 a 297), do Capítulo VII da RDC 658/2022.

224. Art. 254

Nos casos de transferência de métodos analíticos entre duas empresas com diferentes sistemas de gerenciamento da qualidade, poderá ser realizada apenas a adequabilidade do método, inclusive para métodos não compendiais? Neste caso, poderá ser feita apenas uma validação parcial? Requer análise de risco para esta definição ou ainda terá de ser uma validação completa necessariamente?

A RDC 658/2022 requer a verificação da adequabilidade do método no caso da transferência de métodos analíticos, contudo, tal ponto deve ser verificado em conjunto com a RDC 166/2017, que disciplina este critério.

A resposta abaixo não é específica às empresas com mesmo Sistema de Gerenciamento da Qualidade e aplica-se a todos os cenários.

RDC 166/2017

“Art. 9º No caso de transferência de método entre laboratórios, esse será considerado validado, desde que seja realizado um estudo de validação parcial nas dependências do laboratório receptor.”

§1º A transferência de método entre laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade pode ser realizada por meio de um estudo de validação parcial, nos termos do art. 8º, ou pela avaliação da reprodutibilidade.

§2º Outra abordagem poderá ser aceita, mediante justificativa e apresentação de protocolo e relatório de transferência, baseada em análise de risco e considerando a experiência prévia, o conhecimento da unidade receptora, a complexidade do produto e do método e as especificações, além de outros aspectos relevantes aplicáveis.

§3º Caso a transferência também utilize testes comparativos, a semelhança nos resultados deverá ser comprovada por meio de ferramenta estatística.

§4º A documentação de transferência do método deve ser apresentada contendo a cópia do relatório de validação do método transferido, como prova de que esse foi originalmente validado em conformidade com normas e regulamentos específicos aprovados/ referendados pela Anvisa.

§5º No caso de transferência de métodos já aprovados pela Anvisa, deverá ser enviada cópia do relatório de validação aprovado ou indicação do número de expediente da petição na qual foi protocolada a versão final do referido relatório.”

Da simples leitura do texto extrai-se que para a transferência de um método analítico são plenamente aceitas as seguintes alternativas:

- Execução de um estudo de validação parcial pelas regras do art. 8º pelo laboratório receptor;
- Execução de um estudo de reprodutibilidade quando os laboratórios pertencerem ao mesmo Sistema de Gestão da Qualidade;
- Qualquer outra abordagem, desde que embasada em Gerenciamento de Risco da Qualidade e descrita no protocolo, levando em conta a experiência prévia, o conhecimento, a complexidade da situação e qualquer outro fator que represente mecanismos de falha ao método internalizado.

Em qualquer uma das três situações admitidas para a transferência, deve haver embasamento estatístico se utilizar métodos comparativos.

Além disso, devem ser observados os requisitos estabelecidos na Seção V, Transferência técnica de métodos analíticos (artigos 291 a 297), do Capítulo VII da RDC 658/2022.

225. Art. 256

Favor esclarecer o item.

Os atributos críticos de qualidade devem ser submetidos à uma avaliação estatística para a verificação de que o processo se mantém dentro do estado de controle. Essa avaliação pode ser documentada na RQP ou na verificação continuada do processo.

Para maiores informações sobre análise estatística para avaliação de tendências verificar a resposta ao [Art. 17, inciso II](#).

226. Art. 256

Consta no P&R, porém não está claro se a responsabilidade será do CQ lote a lote, visto que o item está dentro das disposições para CQ.

Peço confirmação que a avaliação de tendência de atributos críticos de qualidade, citados no art. 256, é referente aos produtos acabados.

A entidade orienta algum método e/ou diretriz relacionado à forma como esses devem ser aplicados e/ou apresentados?

A responsabilidade pela sua realização não precisa recair sobre o Departamento de Controle de Qualidade, podendo ser atribuída a outro setor que o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica entenda como mais capaz.

Em relação à segunda pergunta, esclarecemos que o requerimento não se aplica somente ao produto acabado, mas também aos materiais, matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários, granéis ou produtos acabados, a depender da fase do processo.

Em relação à terceira pergunta, os dados devem ser apresentados na verificação continuada do processo ou na RQP.

Para maiores informações sobre análise estatística para avaliação de tendências verificar a resposta ao [Art. 17, inciso II](#).

227. Art. 258, inciso VIII

Podemos considerar registros eletrônicos para atender esse artigo?

Sim. Os registros podem ser realizados de maneira eletrônica, desde que observados os requisitos da IN 134/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos.

A empresa deve garantir sobretudo que estes sistemas atendam às diretrizes de Validação de Sistemas Computadorizados (VSC), aplicáveis ao seu contexto, sobretudo no que se refere à:

- Garantia de que alterações, deleções, sobreposições de dados não podem ser efetuadas no arquivo eletrônico sem a devida justificativa e o devido registro do que foi realizado (data, responsável, item alterado e justificativa);
- Garantia de que a qualquer momento os dados eletrônicos armazenados podem ser transcritos novamente para a forma impressa;
- Comprovação da segurança do armazenamento dos dados, com *back-ups* em diferentes servidores.

228. Art. 260

Contempla também reagentes adquiridos prontos? Para os padrões deverá ser realizado algum tipo de teste?

Sim, a qualidade dos reagentes adquiridos prontos também deve ser especificada.

Cabe ao SGQF, mediante o gerenciamento de risco, definir a criticidade dos distintos tipos de reagentes para os processos de trabalho do controle de qualidade da empresa, e comensurar

o nível de esforço em termos de análises (análises completas ou reduzidas e frequência das mesmas), conforme o nível de impacto dos reagentes para os desempenhos dos processos

Como já informado no parágrafo 2º do artigo, as verificações e testes realizados nos materiais devem ser proporcionais ao seu uso e aos dados de estabilidade disponíveis.

Com relação aos padrões de referência, a empresa deve observar também os artigos subsequentes da resolução (arts. 261 e 262).

229. Art. 260

Questionamento: Como devem ser essas especificações? O que é esperado como “especificações dos reagentes”, por exemplo?

Verificar a resposta da pergunta [228](#).

230. Art. 261

Será necessário conduzir uma qualificação do laboratório terceiro utilizado para a caracterização de padrões? Este laboratório deverá possuir REBLAS para esse tipo de serviço? Será necessário firmar contrato com esse tipo de laboratório, mesmo que os serviços sejam realizados de modo pontual?

Toda empresa terceira que forneça substâncias químicas de referência deve ser entendida como um fornecedor de materiais e, portanto, deve ser encaixada no programa de Qualificação de Fornecedores.

Uma empresa que forneça substâncias químicas de referência não precisa ser parte da REBLAS. Não há obrigação quanto ao contrato, a empresa deve verificar se este é necessário ou não de acordo com as frequências de compra.

231. Art. 262

Os padrões de trabalho utilizados para as análises de rotina precisam ser caracterizados?

A RDC 166/2017 define substância química de trabalho (SQT) como “substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas utilizada na rotina laboratorial, padronizada a partir de uma substância química de referência farmacopeica ou, na ausência dessa, a partir de uma substância química de referência caracterizada, sendo rastreável à SQR utilizada para a sua padronização”. Ainda diferencia SQT de substância química de referência caracterizada (SQC), que é uma “substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas em que a identidade, a qualidade, a pureza, o teor e a potência tenham sido assegurados por um processo de caracterização”.

Para fins de validação de método analítico, não é admitida a utilização de SQT. Neste caso, conforme define a RDC 166/2017 devem ser utilizados Substância Química de Referência Farmacopeica (SQF) ou Substância Química de Referência Caracterizada (SQC).

As substâncias químicas de trabalho (SQTs) ou padrões de trabalho podem ser utilizadas na rotina laboratorial desde que devidamente padronizadas frente a uma SQR com registro de rastreabilidade desta devidamente documentada.

Para maiores informações a respeito dos testes necessários para obtenção e testes em padrões de trabalho sugerimos a leitura do guia da OMS: *General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances*, WHO TRS 943 Annex 3.

232. Art. 262

Neste contexto, a GGFIS entende que padrões de referência de uma determinada farmacopeia somente podem ser utilizados na aplicação da monografia daquela farmacopeia ou, por se tratarem da mesma substância, podem ser empregadas na realização de testes de outras monografias com a mesma substância? Por exemplo, utilizar um padrão de referência de sinvastatina USP para a realização de um teste descrito na monografia de sinvastatina da EP.

Cabe ao Gerenciamento de Risco na Qualidade da empresa determinar se existe algum mecanismo de falha relacionado a este procedimento.

Podem existir algumas situações, como SQRs voltadas a ensaio de desempenho, adequação de sistema ou análise de impurezas, que tenham uma composição ou pureza específica e necessária ao desempenho do método.

Para métodos quantitativos em que se utiliza a padronização externa deve ser assegurado que a SQF utilizada tenha finalidade quantitativa. Algumas situações, em que as SQFs se destinam a ensaio de desempenho, adequação de sistema ou análise de impurezas, por exemplo, a composição, pureza são específicas para os procedimentos analíticos descritos em monografia específica e nestes casos a utilização desta SQF para outros procedimentos analíticos, sejam compendiais ou de desenvolvimento interno, não é adequada.

233. Art. 262

Quais seriam as informações mínimas necessárias para construção de uma justificativa técnica para o atendimento do Art. 262?

De acordo com a RDC 166/2017, a substância química de referência caracterizada (SQC) é uma “substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas em que a identidade, a qualidade, a pureza, o teor e a potência tenham sido assegurados por um processo de caracterização”. A utilização de SQC pode ser tecnicamente justificável quando houver:

- Comprovação por meio da análise dos dados de caracterização da SQR, fornecidos por seu fabricante, de que a pureza e a identidade estão inequivocamente estabelecidas;
- Comprovação de que não existe nenhuma característica de desempenho ou pureza atrelada ao padrão farmacopeico que o faz indispensável ao uso citado na monografia.

234. Art. 265

Gostaríamos de um esclarecimento sobre em quais situações poderiam ser necessários testes de identificação ou outros testes em reagentes antes do uso em análises, dado que não é uma prática comum.

Cabe ao Gerenciamento de Risco na Qualidade da empresa determinar em que situações um teste de identificação e outros testes são necessários, e estabelecer no procedimento analítico baseado nos exercícios de desenvolvimento e validação.

235. Art. 268

A GGFIS entende que a utilização de uma mesma autoclave para esterilização e descontaminação de meios de cultura é obrigatoriamente um não atendimento a este requerimento?

Além da comprovação documentada (qualificação) dos ciclos de descontaminação e esterilização, a GGFIS entende que outras medidas necessitam ser tomadas caso haja a utilização da autoclave para ambas as atividades (esterilização / descontaminação)?

Em resposta à primeira pergunta, desde que material limpo e contaminado sejam tratados em ciclos separados, entendemos que não.

Diante do cenário da existência de uma única autoclave para as atividades de esterilização e descontaminação de meios de cultura e outros materiais e utensílios, a empresa deve ter instituído procedimento que determine a segregação das referidas atividades (esterilização X descontaminação) no tempo. Medidas adicionais destinadas a impedir a troca ou contaminação entre os materiais devem ser tomadas, como por exemplo, gerenciamento para se evitar fluxos cruzados, limpeza e execução de um ciclo vazio (sem carga, destinado a esterilização do equipamento).

236. Art. 273

Conforme art. 273, para o programa de estabilidade de acompanhamento deve ser considerada a inclusão de produtos a granel. O fato de colocar em estabilidade o produto em sua embalagem primária para o tempo de holding a ser validado (maior tempo) não seria suficiente? É necessário colocar o produto a granel em estabilidade também?

Os estudos de estabilidade de acompanhamento existem para a análise dos impactos ocorridos durante a fabricação de um produto na sua estabilidade no mercado.

Portanto, devem ser colocados em estudo de estabilidade de acompanhamento os produtos que durante sua fabricação passaram por situações não cobertas pelo conhecimento existente e que possam impactar na estabilidade, como por exemplo desvios ocorridos durante a fabricação.

237. Art. 273

O que se entende no que se trata de estudo de estabilidade de acompanhamento de produtos a granel?

A estabilidade do produto a granel deve ser determinada com base em estudos de estabilidade próprios (estudos de tempo de espera ou *holding time*), entretanto o impacto sobre a

estabilidade do produto acabado deve ser avaliado e estudado sob as condições de pior caso de armazenamento do granel.

238. Art. 273

Conforme mencionado no Art. 273 o estudo de estabilidade de acompanhamento dos medicamentos deve ser conduzido na embalagem em que é vendido. Durante as inspeções da Anvisa que já tivemos na fábrica, sempre nos foi requerido a condução dos estudos de estabilidade na embalagem primária (blister), o que difere dos estudos que conduzimos para produto exportação, onde por requerimentos internacionais os estudos são conduzidos com as amostras na embalagem final (cartucho).

Com esse artigo, podemos concluir que os estudos para mercado nacional poderão ser conduzidos somente com o medicamento na embalagem final?

Sim. Assim como previsto na RDC 318/2019, que estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, Art. 45, “Os estudos de estabilidade devem ser realizados com o medicamento na embalagem proposta para comercialização, incluindo, conforme apropriado, a embalagem secundária ou o envoltório intermediário.”

239. Art. 274, caput

Frente ao art. 274, a entidade solicita que dentro dos estudos de estabilidade sejam inseridas as condições de armazenamento e transporte de produtos, quando esses forem aplicados?

Não. As condições de armazenamento e transporte devem ser controladas, quando necessário, e não devem representar fonte de risco ao produto.

A intenção é de que o tempo total necessário a estas operações seja coberto pelos estudos de estabilidade. Caso este tempo validado inicialmente seja extrapolado, os lotes que sofreram esta extrapolação devem ser submetidos a estudo de estabilidade de acompanhamento.

240. Art. 274, caput

Essa avaliação está direcionada para os lotes utilizados em estudos de holding time?

O artigo expõe a necessidade de inclusão nos estudos de estabilidade de acompanhamento de quaisquer lotes que não obedeçam aos parâmetros de *holding time* validados para os intermediários.

241. Art. 274, caput

O que será considerado como longo período?

O que é considerado um “Longo período” depende das características do produto, cabe a empresa, baseado nos princípios de gerenciamento de risco, garantir que não haja nenhum efeito indesejável sobre a qualidade do produto em caso de armazenamento de intermediários e granéis.

Para maiores informações sobre estudos de tempo de espera (holding times) recomendamos a leitura do guia da OMS, WHO Technical Report Series No. 992, 2015 Annex 4.

242. Art. 277, inciso V

O que se entende por sistema de fechamento de embalagem?

O sistema de fechamento de embalagem se refere à soma dos componentes da embalagem que, juntos contêm e protegem a forma farmacêutica. Isso inclui componentes de embalagem primária e componentes de embalagem secundária, se estes últimos tiverem o objetivo de fornecer proteção adicional ao medicamento.

O sistema de fechamento também é citado na RDC 318/2019, que estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, “Art. 44. *O impacto da composição da embalagem e seu sistema de fechamento na estabilidade do produto deve ser avaliado durante todo o Prazo de Validade.*”

243. Art. 278

O que o artigo considera como diferença entre os protocolos de estudo de acompanhamento e longa duração (Condição de registro), uma vez que a RE 01 considera os mesmos de forma diferente?

A RDC 318/2019, que revogou a RE 01/2005, prevê em seu artigo 19 que o Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado conforme previsto em Resolução que trata sobre as Boas Práticas de Fabricação, ou seja, conforme definido na RDC 658/2022. Entretanto, as condições de armazenamento para estudos de estabilidade de acompanhamento estão definidas na RDC 318/2019 e são as mesmas previstas para realização do estudo de estabilidade de longa duração.

244. Art. 279

Para a realização e o registro da análise de tendência dos resultados dos testes de estabilidade, quais são as evidências que devem compor essa documentação e quais aspectos devem ser abordados?

Verificar resposta ao [Art. 17, inciso VII](#).

245. Art. 280

De acordo com o artigo 280, “Ao menos um lote por ano de produtos fabricados em todas as concentrações e em todos os tipos de embalagens primárias, deve ser incluído no programa de estabilidade, a menos que se justifique o contrário.”. Para este item não será mais considerado o que está descrito na RE nº 01/2005, “(a) Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano. (b) Um lote a cada 2 anos, produção

abaixo ou igual de 15 lotes/ano. (c) Para produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano."

A RDC 318/2019, que revogou a RE 01/2005, prevê em seu artigo 19 que o Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado conforme previsto em Resolução que trata sobre as Boas Práticas de Fabricação, ou seja, conforme definido na RDC 658/2022.

246. Art. 280

De acordo com o artigo 280 da RDC 658/2022, ao menos um lote por ano de produtos fabricados em todas as concentrações e em todos os tipos de embalagens primária, deve ser incluído no programa de estabilidade, a menos que se justifique o contrário. Perguntamos:

1) Por gentileza, gostaríamos de saber se essa Agência permite que seja justificada a não realização da estabilidade de acompanhamento em todos as concentrações de um mesmo medicamento, visto que possuem formulações proporcionais?

2) Além disso, poderiam informar quais justificativas seriam aceitáveis para não realização em todas as concentrações do medicamento?

De forma simplificada, em resposta às duas perguntas afirma-se que as diretrizes para a condução de estudos de estabilidades reduzidos (empregando-se os conceitos de agrupamento ou matrização), e cenários prevendo justificativas para a não realização dos estudos de estabilidade em todas as concentrações do medicamento, constam das referências abaixo (recomenda-se considerar as possíveis futuras atualizações):

Referências:

ICH. Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1D, 7 Feb 2002. Disponível: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1D%20Guideline.pdf>. Acesso em 16 dez 2021.

ANVISA. Guia de Estabilidade (Guia nº. 28/2019), versão 1. Vigente a partir de 11/11/2019. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/GUIA_E~1.PDF/baf3a685-fb91-474f-ae3f-4a6b506bd78e. Acesso em 16 dez 2021.

247. Art. 283, incisos I e II

O Art. 283 menciona que quando houver desvios significativos relacionados inclusive com a embalagem, o lote deve ser incluído no estudo de estabilidade de acompanhamento. Seria somente aplicável para desvios na embalagem primárias, correto? Nos casos previstos no inciso II, cabe avaliação de risco, embasando a não realização de estabilidade de acompanhamento?

Não. Tal artigo tem um alcance abrangente, uma vez que devem ser considerados desvios ocorridos durante as distintas etapas de produção (formulação, tempo de espera/holding time, embalagem etc), em todos os casos cabe à empresa, durante a avaliação do impacto do desvio

por meio de uma ferramenta de análise de risco, determinar se será necessária ou não a inclusão do lote em estudo de estabilidade de acompanhamento.

A avaliação cabe à empresa como detentora do conhecimento em relação às fontes de variação para o seu processo.

248. Art. 283, inciso I

É proposto pela entidade algum guia e/ou legislação relacionada ao processo de avaliação e definição dos desvios significativos relacionados aos produtos que seriam inseridos em estudo de estabilidade relacionado no Art. 283, inciso I?

A definição de desvios significativos no contexto dos estudos de estabilidade de acompanhamento refere-se àqueles que possam impactar na estabilidade do produto.

As empresas devem definir os desvios que sejam considerados significativos para este fim durante a etapa de análise do impacto da investigação.

249. Art. 288

Trata-se de novo requerimento? Tudo deve ser reportado à Anvisa?

Da interpretação conjunta de alguns dispositivos das resoluções RDC 17/2010 e da RE 01/2005 anteriormente vigentes, é entendimento técnico da Anvisa que o art. 288 não inaugura um novo requerimento de BPF. Vejamos:

RDC nº 17/2010

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

(...)

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

(...)

Art. 284. O controle de qualidade tem como outras atribuições (...) garantir que a estabilidade dos ingredientes ativos e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto (...)”

RE nº 01/2005

“1. Definições:

(...)

ESTUDO DE ESTABILIDADE DE ACOMPANHAMENTO

Estudo realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.”

Do contexto e da especificidade da Seção IV (Programa de estabilidade de acompanhamento), é entendimento técnico da Anvisa que o Art. 288 requer das empresas tão somente a notificação da(s) autoridade(s) sanitária(s) competente(s) (nacional e internacionais, dos países para os quais os lote(s) afetado(s) do(s) produto(s) tenha(m) sido exportado(s)), de casos onde sejam identificadas tendências negativas significativas ou, até mesmo, situações isoladas de qualquer (entenda-se que pode ser até mesmo um único resultado) resultado confirmado fora de especificação, para estudos de estudos de estabilidade de acompanhamento, que demonstre/preveja que o(s) lote(s) do(s) produto(s) liberado(s) para o mercado não manterá(ão) sua(s) estabilidade(s) até o final do prazo de validade. O que por sua vez possa motivar um recolhimento dos lotes.

As conduções dos estudos de estabilidades de acompanhamento são consideradas uma “ferramenta da qualidade” muito valiosa, no sentido que proveem às empresas a oportunidade de monitorarem a manutenção da qualidade dos seus produtos, podendo até mesmo captar, ao longa do ciclo de vida dos produtos, possíveis desvios e tendências provenientes de variações normais/especiais que quaisquer processos produtivos/produto estão sujeitos.

Finalmente, das explicações supracitadas e das interpretações dos dispositivos das normas vigentes, como já dito no início, o Art. 288 não inaugura um novo requerimento normativo de BPF. Apenas esclarece, em maiores detalhes, a expectativa da Anvisa quanto à interpretação e às tomadas de ações por parte das empresas quando se detectarem tendências negativas e/ou resultados confirmados de resultados fora de especificação, em termos de estudo de estabilidade de acompanhamento, que afetem a qualidade do produto e tenham o potencial de comprometer a segurança e a eficácia do tratamento dos usuários de medicamentos.

Além disso, ressaltamos que a RDC 318/2019, que revogou a RE 01/2005, prevê em seu artigo 9º que:

“Art. 9º Caso haja um resultado fora da especificação em um Estudo de Estabilidade, é responsabilidade da detentora do registro do medicamento realizar as investigações necessárias para identificação da causa raiz dos resultados.

§1º Caso a investigação de que trata o caput deste artigo seja inconclusiva ou conclua que o resultado não se tenha dado por um erro analítico, a empresa responsável deve enviar notificação à ANVISA, informando ainda as medidas que tomou para mitigação do risco sanitário.

§2º A notificação de que trata o §1º não é necessária quando o estudo se refere a produto com registro ainda não protocolado, ou condição referente à mudança pós-registro ainda não protocolada.”

250. Art. 288

De acordo com o Art. 288, desta RDC, “Qualquer resultado confirmado fora de especificação, ou com tendência negativa significativa, que afete os lotes de produtos liberados para o mercado, deve ser comunicado às autoridades

competentes.” Quais resultados fora da especificação a empresa deve considerar como resultados que afetem os lotes de produtos liberados?

Cabe ao Sistema da Qualidade da Qualidade Farmacêutica, por meio do uso de ferramentas de gestão da qualidade e diretrizes do gerenciamento de risco da qualidade, executar um gerenciamento da qualidade, onde:

- haja uma estratégia definida, com base no gerenciamento de risco, para a investigação e categorização (críticas; maiores e menores, por exemplo) dos resultados fora de especificações (RFE), que por ventura possam impactar na qualidade, segurança e eficácia dos lotes de produtos liberados para o mercado. Ou seja, com potencial de causar dano aos usuários/pacientes;
- haja uma avaliação das tendências (negativas) de RFE's e que as atípicas sejam devidamente investigadas, suas causas raízes determinadas e os devidos planos CAPA implementados (com suas efetividades verificadas).

Da interpretação e operacionalização do Art. 288 da RDC 658/2022, é parecer da Agência que as empresas já são obrigadas a comunicar Anvisa, em casos de desvios/REF's que afetem qualidade; segurança e eficácia de lotes de produtos liberados para o mercado, sob o jugo da RDC 625/2022 (Dispõe sobre os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros de medicamentos, de comunicação da implementação da ação de recolhimento de medicamentos às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores, em hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia).

Outrora, caso, com base na investigação, a empresa conclua que o RFE não impacta nas características de qualidade, segurança ou eficácia dos lotes de produtos liberados para o mercado, ainda que a comunicação não tenha que ser feita à Anvisa, cabe à empresa registrar, investigar, implementar planos CAPAs (comensurados com os riscos postos pelos REF's) e verificar a eficácia dos referidos CAPA's (dentro da ótica do conceito de melhoria contínua dos processos, incluindo de trabalho, e produtos).

Do contrário, caso haja alto risco de que os RFE's possam causar dano não aceitável ao usuário/paciente (por analogia a desvios: RFE's críticos e maiores), devido ao potencial impacto na qualidade, segurança ou eficácia dos lotes liberados ao mercado, o resultado fora de especificação, ou tendência negativa, deverá ser informado à GGFIS/ANVISA.

251. Art. 291

Esse requisito será aplicado também para novos registros?

No caso de novos registros deve ser observada a RDC 166/2017, que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, estabelece em seu artigo 9º:

“Art. 9º No caso de transferência de método entre laboratórios, esse será considerado validado, desde que seja realizado um estudo de validação parcial nas dependências do laboratório receptor.

§ 1º A transferência de método entre laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade pode ser realizada por meio de um estudo de validação parcial, nos termos do art. 8º, ou pela avaliação da reprodutibilidade.

§2º Outra abordagem poderá ser aceita, mediante justificativa e apresentação de protocolo e relatório de transferência, baseada em análise de risco e considerando a experiência prévia, o conhecimento da unidade receptora, a complexidade do produto e do método e as especificações, além de outros aspectos relevantes aplicáveis.

§3º Caso a transferência também utilize testes comparativos, a semelhança nos resultados deverá ser comprovada por meio de ferramenta estatística.

§4º A documentação de transferência do método deve ser apresentada contendo a cópia do relatório de validação do método transferido, como prova de que esse foi originalmente validado em conformidade com normas e regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa.

§5º No caso de transferência de métodos já aprovados pela Anvisa, deverá ser enviada cópia do relatório de validação aprovado ou indicação do número de expediente da petição na qual foi protocolada a versão final do referido relatório.

252. Art. 293

O que seria uma análise de falhas antes da transferência técnica do método? Poderia nos dar um exemplo?

Tendo por base o original do PIC/S temos que a análise de falhas se refere a um *gap analysis* (análise de lacunas) para identificar se há necessidade de validação suplementar de algum parâmetro, de acordo com a norma vigente no país, RDC 166/2017.

253. Art. 293

A análise de falhas seria uma análise de risco?

Tendo por base o original do PIC/S temos que a análise de falhas se refere a um *gap analysis* (análise de lacunas) para identificar se há necessidade de validação suplementar de algum parâmetro, de acordo com a norma vigente no país, RDC 166/2017.

254. Art. 293

Entendemos que essa validação suplementar possa ser realizada no Brasil mesmo que a planta de origem seja no exterior, correto?

O objetivo principal da validação suplementar/transferência do método analítico é comprovar a adequabilidade de tal método às necessidades de rotina do laboratório receptor. A validação suplementar deve ser realizada caso seja identificada a necessidade devido a transferência do método analítico.

A RDC 166/2017, que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, estabelece em seu artigo 9º:

“Art. 9º No caso de transferência de método entre laboratórios, esse será considerado validado, desde que seja realizado um estudo de validação parcial nas dependências do laboratório receptor.”

§ 1º A transferência de método entre laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade pode ser realizada por meio de um estudo de validação parcial, nos termos do art. 8º, ou pela avaliação da reprodutibilidade.

§2º Outra abordagem poderá ser aceita, mediante justificativa e apresentação de protocolo e relatório de transferência, baseada em análise de risco e considerando a experiência prévia, o conhecimento da unidade receptora, a complexidade do produto e do método e as especificações, além de outros aspectos relevantes aplicáveis.

§3º Caso a transferência também utilize testes comparativos, a semelhança nos resultados deverá ser comprovada por meio de ferramenta estatística.

§4º A documentação de transferência do método deve ser apresentada contendo a cópia do relatório de validação do método transferido, como prova de que esse foi originalmente validado em conformidade com normas e regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa.

§5º No caso de transferência de métodos já aprovados pela Anvisa, deverá ser enviada cópia do relatório de validação aprovado ou indicação do número de expediente da petição na qual foi protocolada a versão final do referido relatório.”

255. Art. 298

O que significa acordada e controlada?

Num contexto de “atividades terceirizadas”, o termo “acordada” refere-se ao estabelecimento e firmamento de acordos de qualidade/contratos comerciais escritos entre as partes envolvidas.

Do ponto de vista das BPF, o que mais interessa é a celebração e o firmamento do “acordo de qualidade” onde estejam definidos todos os direitos; todos os deveres e todas as responsabilidades das partes celebrantes no que tange às execuções das atividades e operações pertinentes aos processos e serviços contratados.

Já o termo “controlada” remete a práticas, por exemplo, o monitoramento de terceiros por meio de auditorias; as revisões e aprovações de documentações de produção/etapas de embalagem e de controle de qualidade relacionadas aos lotes; as revisões/aprovações de certificados/relatórios de serviços de calibrações e/ou manutenções de instrumentos/equipamentos/sistemas e instalações, etc.

256. Art. 298

Caso a empresa forneça serviços esporádicos, será necessário manter contratos com os mesmos ou serão aceitos outros tipos de definições/acordos?

Sim, ver resposta anterior ao [Art. 298](#).

257. Art. 298

Para os casos em que prestadores de calibração, por exemplo, que fazem o serviço uma vez ao ano e que são de baixo risco, seria aplicável uma análise de risco para

o não estabelecimento de acordo da qualidade? Nesse caso entendemos não haver benefício.

Se a atividade estiver sujeita às BPF, deve ser acordada conforme prevê o art. 298 da RDC 658/2022. Ver complementação da resposta ao [Art. 298](#).

258. Art. 299

Todos os serviços contratados deverão obrigatoriamente ter contrato? Até mesmo curta duração?

Se a atividade estiver sujeita às BPF, sim.

Ver resposta anterior ao [Art. 298](#).

259. Art. 305

Existe contradição entre os artigos 305 e 306 no que diz respeito a responsabilidade de revisão e aprovação dos registros dos lotes fabricados.

Não há contradição. O art. 305 determina que “o Contratante é responsável por revisar e avaliar os registros e os resultados relacionados às atividades terceirizadas”.

Já o art. 306 confirma que é de responsabilidade do Contratante assegurar “*que todos os produtos e materiais entregues a ele pelo Contratado foram processados de acordo com as BPF e segundo o registro do produto.*”.

Em suma, é responsabilidade do Contratante, assegurar a revisão dos dados de fabricação dos produtos terceirizados, quando da sua liberação para o mercado, em grau de extensão equivalente ao exigido para os produtos de sua própria fabricação (observar procedimento de liberação de produtos). Quando a revisão de um dado específico não for possível ao Contratante, este deve contar com declaração do Contratado apresentando esta.

260. Art. 319

As tratativas são específicas para os itens de reclamação de mercado e recolhimento? A tratativa recomendada para desvios internos poderia ser inserida no mesmo contexto/ capítulo da norma?

Qual é a expectativa do órgão para atendimento do item “investigação e tratativa dos desvios internos”?

O art. 319 da RDC 658/2022 está relacionado especificamente ao contexto de reclamações e recolhimento (Capítulo IX). No entanto, ao longo da RDC 658/2022, são citados requerimentos aplicáveis à tratativa de desvios, incluindo os identificados “internamente”, destacadamente os artigos 8º (inciso XIV), 12 (§ 2º, inciso VII) e 148 (inciso XII).

RDC 658/2022:

“Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

(...)

XIV - um nível apropriado de análise da causa raiz seja aplicado durante a investigação de desvios, suspeitas de defeitos no produto e outros problemas:

(...)

§ 1º O nível apropriado de que trata o inciso XIV do caput deste artigo pode ser determinado pelo estabelecimento por meio da aplicação dos princípios de Gerenciamento de Risco na Qualidade.

§ 2º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, nos casos em que a(s) verdadeira(s) causa(s) raiz(es) do problema não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a identificação da(s) causa(s) raiz(es) mais provável(eis) e abordá-la(s).

§ 3º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, quando se suspeitar ou identificar erro humano como causa, isso deve ser justificado, tendo-se o cuidado de garantir que erros ou problemas de processo, de procedimento ou de sistema não tenham sido negligenciados, se for o caso.

§ 4º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, ações corretivas e/ou ações preventivas (CAPAs) apropriadas devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações, devendo ser monitorada e avaliada a eficácia dessas ações, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade.

(...)

Art. 12. Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto.

(...)

§ 2º Os requisitos básicos das BPF são:

(...)

VII - quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas;

(...)

Art. 148. Deve haver políticas, procedimentos, protocolos, relatórios e registros de ações tomadas ou conclusões alcançadas, quando apropriado, para os seguintes exemplos:

(...)

XII - investigações sobre desvios e não conformidades;”

261. Art. 321

O que é entendido como redução da oferta? Qual instrumento para ciência do órgão sanitário?

Redução da oferta é entendido como redução da disponibilidade do produto ao paciente.

Atualmente, no nível federal, a comunicação à autoridade sanitária (Anvisa), deve ser realizada conforme disposto na RDC 18/2014, que dispõe sobre a comunicação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos, reativação de fabricação ou importação de medicamentos, e dá outras providências.

262. Art. 330

Gostaria de solicitar maiores esclarecimentos da agência quanto ao artigo citado.

O art. 330 da RDC 658/2022 está relacionado aos casos em que as reclamações não indicam estarem relacionadas a potencial desvio de qualidade e sim a eventos adversos. Nesses casos a empresa deve documentar adequadamente a reclamação e comunicar o grupo ou pessoa responsável, usualmente do departamento de Farmacovigilância.

263. Art. 331

Gostaríamos de entender a expectativa sobre a parte de suspeita de eventos adversos.

Todos aqueles não previstos à terapêutica ou fora de tendência em relação às expectativas de ocorrência previstas para o produto.

264. Art. 332, inciso III

Poderia esclarecer quais registros de distribuição são necessários?

Os registros de distribuição se referem a toda documentação e informação que permita o rastreamento completo do conjunto de atividades relacionadas à movimentação de cargas que inclui o abastecimento, armazenamento, expedição e transporte. Incluem, por exemplo, os registros de carregamento, rota e modal de transporte, condições de transporte e armazenamento (como registros de temperatura especialmente para os produtos termolábeis), atacadistas e clientes abastecidos.

265. Art. 350

Neste caso, como a autoridade sanitária deve ser comunicada? A comunicação à ANVISA deve ser realizada pelo site, com base em uma análise de riscos?

Atualmente não há um código de assunto para peticionamento da informação por meio do sistema eletrônico "Solicita". Portanto, a comunicação com a Anvisa deve ser feita por meio de carta.

266. Art. 351

Art. 351 está diferente do art. 321. O que devemos considerar?

Não há contradição no nosso entendimento. Vejamos os artigos:

“Seção I

Introdução

(...)

Art. 321. Quando evidenciado desvio de qualidade de medicamento, a autoridade sanitária deve ser informada, conforme legislação específica, quando do desvio possa decorrer recolhimento do produto ou redução na oferta deste ao mercado.

(...)

Seção VI

Recolhimento de produtos e outras ações para a redução dos riscos

(...)

Art. 351. Todas as autoridades sanitárias competentes interessadas devem ser informadas com antecedência nos casos em que exista a intenção do recolhimento.”

O art. 321 estabelece que a autoridade sanitária deve ser comunicada quando do desvio possa decorrer o recolhimento ou redução na oferta. Já o art. 351 é complementar ao art. 321 e detalha questões relacionadas mais especificamente ao recolhimento, cuja comunicação deve ser realizada conforme disposto na RDC 625/2022.

267. Art. 354

Essa disposição final já seria o relatório final do anexo da RDC nº 625/2022?

Não. Trata-se apenas da disposição final que será aplicada ao produto recolhido ao final da investigação. Geralmente esta disposição é a rejeição do lote recolhido.

268. Art. 355

Avaliar como é empregado o termo original de “reprocesso” no texto original do PIC/S, já que este abre a possibilidade de reintegrar o produto. Como se dará essa discussão sobre a possibilidade de retrocesso e reintegração do produto ao estoque?

Ver resposta ao [Art. 3º, incisos XLV e XLVIII](#).

269. Art. 359, § 1º

Qual a expectativa regulatória em relação aos desafios aplicados nas avaliações de eficácia do sistema de recolhimento? É necessário conduzir tanto a simulação de recolhimento considerando horas úteis, quanto horas não úteis de funcionamento da empresa detentora do registro do medicamento? Exemplo: feriados nacionais, finais de semana. Neste caso, o que se espera obter como resultado em relação à

simulação aplicada em horário não útil? Solicitamos esclarecimento quanto ao parágrafo.

O sistema deve ser desafiado, devendo ser avaliado seu funcionamento em horas não úteis de funcionamento, para minimizar o risco, caso seja necessário seu acionamento.

O sistema poderia ser desafiado em feriados nacionais e finais de semana.

A partir do resultado obtido, cabe à empresa avaliar e definir se novos procedimentos devem ser implementados, utilizando-se dos princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade.

270. Art. 360, § 1º

Se o risco é potencial (não confirmado), não há necessidade ações adicionais, pois podem gerar mais confusão sobre a utilização do produto. Isso é correto?

Cabe ao Gerenciamento de Risco da Qualidade da empresa definir se são necessárias ações quando da não realização do recolhimento, ou se estas outras ações devem ser realizadas em adição ao recolhimento.

Tais ações podem envolver:

- Comunicados à classe médica;
- Comunicados aos pacientes;
- Informes de Farmacovigilância;
- Comunicados aos parceiros das cadeias de distribuição.

271. Art. 365

Todas as ações corretivas necessárias deverão, em regra, estar contidas no relatório de autoinspeção ou fica a critério da empresa?

Conforme redação dada no art. 365, “os relatórios devem conter todas as observações feitas durante as inspeções e, quando aplicável, as propostas com medidas corretivas.”

Se foram necessárias ações corretivas, estas devem estar no relatório.

272. RDC 658/2022

Estamos recebendo muitas solicitações de Agências Regulatórias de outros países querendo realizar inspeções na nossa empresa uma vez que eles não aceitam o CBPF emitido pela Anvisa. Estamos querendo evitar custo e perda de tempo de ambas as partes. Sendo assim, gostaríamos de saber se após a entrada da Anvisa para o PIC/S, o CBPF emitido poderá ser considerado pelos demais países pertencentes ao PIC/S mesmo que a empresa tenha sido inspecionada pela Anvisa antes de sua entrada para o PIC/S ou se apenas as empresas que forem inspecionadas pela agência após a confirmação da entrada da Anvisa para o PIC/S, terão um CBPF emitido conforme PIC/S. Além disso, gostaríamos de saber se no CBPF terá algo escrito com relação ao PIC/S.

Primeiramente, é importante esclarecer que o PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) é um arranjo de cooperação entre autoridades reguladoras que atua no campo das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e insumos farmacêuticos.

O esquema não é vinculante e fica sob a competência de cada país negociar acordos bilaterais de troca de informações ou de reconhecimento mútuo, conforme interesses e conveniência de cada um. O fato de o PIC/S promover a harmonização dos requisitos e práticas de BPF e BPD garante as bases técnicas necessárias para iniciar acordos vinculantes entres os países que assim o desejarem. As principais atividades do PIC/S são:

- Harmonização internacional, por meio do estabelecimento de guias de referência na área de Boas Práticas de Fabricação e de Distribuição de produtos farmacêuticos (BPF e BPD).
- Realização de treinamentos a fim de tornar equivalentes os sistemas de inspeção de boas práticas de fabricação de todo o mundo.

No Brasil, a harmonização da regulamentação de BPF de medicamentos com os guias do PIC/S ocorreu com a publicação da RDC 658/2022 e suas Instruções Normativas (IN) associadas (publicadas pela primeira vez em 2019 e atualizadas em 2022, para atendimento ao Decreto 10.139, de 28 de novembro de 2019).

Portanto, neste contexto, não é possível afirmar como outros países membro utilizarão as informações acerca da avaliação do cumprimento de BPF geradas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), incluindo o CBPF e o relatório de inspeção, por exemplo.

Ademais, esclarecemos que o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) não foi alterado após a Anvisa tornar-se oficialmente membro do PIC/S em janeiro de 2021.

II. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS – IN nº 35, de 21 de agosto de 2019

1. Art. 5º, caput e parágrafo único

No Capítulo II, seção II, o art. 5º descreve que as etapas de preparação e envase dos medicamentos devem ser feitas separadas, e o parágrafo único descreve que a separação se divide em duas categorias esterilização terminal e envase asséptico. Não está claro se os processos não podem ser feitos na mesma área, ou se não podem ser feitos concomitantemente, uma vez que a RDC prevê o compartilhamento de área desde que baseada em gerenciamento de risco.

Esclarece-se que o requerido é que as operações de preparação de componentes, formulação do produto e envase sejam de fato realizadas em áreas distintas dentro da área limpa.

O parágrafo único, por sua vez, faz apenas a divisão da preparação farmacêutica estéril nos seus dois grandes grupos: esterilizados terminalmente e preparados assepticamente.

O compartilhamento de envase entre asséptico e esterilização terminal pode ser feito na mesma área, baseado em análise de risco, levando em consideração as questões de contaminação cruzada e mistura, contaminação microbiológica e critérios de processamento asséptico do produto de maior criticidade. Preparação e formulação não asséptica podem ser compartilhados também baseados em Análise de Risco.

2. Art. 8º, inciso I

O artigo 8º menciona: "I. Grau A: (...) medida na posição de trabalho das estações de trabalho com fluxo de ar laminar abertas.". Nesse contexto, o que se entende por estações de trabalho com fluxo de ar laminar abertas?

Por sistema aberto entende-se sistemas tradicionais de envase como por exemplo máquina sob Grau A aberta ou com portas que são abertas para intervenções (portas rígidas com ou sem luvas). Exceções são sistemas que operam fechados sem abertura de portas para intervenções como RABS fechados e Isoladores.

3. Art. 8º, inciso I

É preciso caminhar para a produção em Grau A, quando o envase for em frasco ampola? Mesmo que o processo seja por esterilização final? O processo deve ser asséptico?

Nota-se que as diretrizes complementares de fabricação de medicamentos estéreis foram elaboradas de maneira a considerar o envase em frasco ampola como parte usual de um processo asséptico sem esterilização terminal.

Normalmente, isto representa a rotina. Produtos esterilizados terminalmente são envasados em recipientes fechados por fusão e não em frascos ampola.

Entretanto, em campo, observa-se a presença de alguns processos produtivos desenvolvidos há muito tempo referentes a medicamentos parenterais esterilizados terminalmente desenvolvidos com o envase em frasco ampola.

Nestes casos, a GGFIS usará, para determinação do grau de limpeza da área de envase, o mesmo conceito aplicável aos demais medicamentos esterilizados terminalmente. Assim, estes devem ser envasados em área minimamente Grau C e recravados em área com insuflamento de ar Grau C.

Por fim, destaca-se que a utilização de frascos ampolas para medicamentos esterilizados terminalmente não é o procedimento de escolha para novos processos e, quando aplicado, submete o fabricante a ter que demonstrar a validação do sistema de fechamento, inclusive verificando o impacto da esterilização.

4. Art. 8º, inciso I

O teste de velocidade do ar nos fluxos laminares deve ser realmente demonstrado na posição de trabalho, conforme requerido no inciso I?

O valor de $0,45\text{m/s} \pm 20\%$ (velocidade de ar homogênea na faixa de $0,36$ a $0,54\text{m/s}$), citado no inciso I para a posição de trabalho, terá o caráter orientativo, ressaltado por este documento.

O termo “valor de referência” deve ser entendido como uma orientação para esta velocidade na posição de trabalho.

Apesar de uma velocidade de ar na faixa de $0,45\text{m/s} \pm 20\%$, a $15\text{-}30\text{cm}$ da superfície do filtro, ser considerada a posição padrão para fluxos unidirecionais (ISO 14644-3 seção B 4.2.3), esta velocidade não deve ser considerada um padrão quando medida na posição de trabalho.

A razão para tal é que a velocidade do fluxo de ar na posição de trabalho não deve ser tomada como a única variável a ser analisada para conclusão quanto à proteção do produto pelo fluxo de ar unidirecional.

A velocidade do ar na posição de trabalho depende da configuração do equipamento, incluindo as barreiras que separam o fluxo unidirecional da zona de trabalho adjacente.

Neste contexto, a velocidade deve ser correlacionada com os estudos de visualização do fluxo de ar (*smoke tests*). Assim, a velocidade na zona de trabalho deve ser adequada para que o ar chegue a esta zona preservando a unidirecionalidade, sem a geração de turbulência, mantendo a característica unidirecional na zona de trabalho.

Entende-se como zona de trabalho não somente o ponto de envase, como também as estações de armazenamento de componentes estéreis (p. ex. tampas), a mesa de acumulação, as linhas de transferências e os demais espaços destinados às operações assépticas, incluindo formulação asséptica

Portanto, a continuidade da medição a $15\text{-}30\text{cm}$ da superfície do filtro, em conformidade com a ISO 14644-3, permanecerá a ser aceitável, desde que correlacionada com uma manutenção de uma unidirecionalidade do ar no trajeto e na posição de trabalho demonstrada por meio dos estudos de visualização adequada à proteção do produto e de seus componentes.

5. Capítulo II e Capítulo III, Seção I

Qual o entendimento para Grau B “em operação”? Qual o entendimento geral para classificação “Em operação”? Pois o Art. 7º trata do “estado em operação”. Esclarecer as aplicações dos dois casos.

Primeiramente, é importante estabelecer que, em todos os pontos da IN 35/2019 em que o termo “*em funcionamento*” esteja sendo utilizado, este deve ser compreendido como equivalente ao termo “*em operação*”. Adicionalmente, o estado “*em operação*” refere-se também ao termo “*em operação*”.

O termo em operação está definido no §2º, do art. 7º, sendo:

“§2º O estado “em operação” é a condição em que a instalação está funcionando em um modo de operação definido com um número especificado de funcionários trabalhando.”

A definição incluída na proposta de revisão do Anexo I pelo PIC/S é ainda mais clara e precisa, sendo:

“The definition of “in operation” state is the condition where the installation of the cleanroom is complete, the HVAC system fully operational, equipment installed and functioning in the manufacturer’s defined operating mode with the maximum number of personnel present performing or simulating routine operational work. In operation classification may be performed during simulated operations or during aseptic process simulations (where worst case simulation is required). (Draft - Annex 1: Manufacture of Sterile Products - Cleanroom and clean air equipment qualification – 4.31 ii)”

Em complementação ao entendimento do que se trata o termo “*em operação*”, coloca-se que os limites máximos para concentração de partículas para esta condição, em uma área Grau B, são dispostos no art. 10, tanto para as partículas maiores ou iguais a 0,5µm, como para as maiores ou iguais a 5µm.

6. Capítulo III, seção I

O Capítulo III está em desacordo com o guia vigente para produtos estéreis GGFIS comentou que o guia seria revisto, mas até lá, as empresas devem continuar usando o guia ANVISA ou já podem seguir as recomendações do PIC/S?

O guia da Anvisa sobre áreas limpas foi considerado obsoleto pela Anvisa com a publicação da norma. Este fato foi comunicado ao setor por Ofício.

Sendo assim deve ser seguido as recomendações do Capítulo III da normativa.

7. Art. 9º, caput

Há menção à norma ISO. É pertinente para esse caso?

Sim, é pertinente. A norma ISO ABNT 14644, parte I, é a referência mundial para a classificação de áreas limpas e sua citação traz clareza quanto à forma de certificação de áreas limpas aceita pela Anvisa.

A Anvisa lembra que sempre a versão mais atualizada da norma deve ser utilizada para fins de certificação de áreas limpas quanto ao seu grau de limpeza.

A classificação ISO obtida (4,8/ 5/ 7/ 8) deve ser convertida para o padrão BPF (A/ B/ C/ D).

8. Art. 9º, parágrafo único

A Agência poderia esclarecer o que é esperado do parágrafo único? "A classificação deve claramente distinguir-se do monitoramento ambiental das operações em processo."

A essência do parágrafo único é dispor que a classificação é um procedimento rígido, ditado por norma técnica, enquanto o monitoramento ambiental pode distinguir-se no que se refere às frequências e metodologias de testes e ensaios descritos na NBR ISO 14644. Na maioria das vezes, o procedimento de teste e ensaio é determinado via Gerenciamento de Risco da Qualidade, não cumprindo necessariamente com o procedimento formal de classificação

Como primeiro passo é importante conceituar os termos abaixo, de acordo com o art. 9º, parágrafo único:

- **Classificação:** refere-se ao procedimento de verificação da conformidade de uma área limpa em relação a um determinado grau de limpeza frente a concentração de partículas no ar, estipulado pela NBR ISO 14644, realizado de acordo com procedimentos, padrões e frequências estabelecidas nesta norma.
- **Monitoramento ambiental:** refere-se ao monitoramento do ambiente, relacionado a partículas viáveis e não viáveis, que junto ao monitoramento dos processos produtivos e dos operadores, compõem parte da estratégia da companhia em seu Sistema da Qualidade Farmacêutico para o controle da contaminação de seus produtos.

Portanto, a classificação deve seguir as diretrizes postas na norma técnica estabelecida quanto a procedimentos de teste e ensaio, bem como no que se refere à interpretação de resultados e frequência de execução. Destaca-se também que a classificação é parte de um exercício maior, sendo um dos procedimentos necessários quando da qualificação inicial ou requalificação de uma área limpa.

O monitoramento ambiental, por sua vez, pode ter requisitos mínimos de frequência, assim como especificações mínimas definidas na norma. Contudo, enquanto a Anvisa espera que as frequências mínimas sejam obedecidas (art. 21, §2º; art. 22, §2º; e art. 28), as especificações devem ser continuamente revistas e adequadas à tendência do estado de controle da área limpa em particular, com a implementação de limites de alerta e ação, e sua constante revisão por meio de análises estatísticas.

9. Art. 10

É possível deixar os ranges separados até 5,0µm e maior que 5,0µm? Da forma que está na norma gera dupla interpretação.

Para que não haja problema na interpretação, a GGFIS afirma que o número de partículas maiores ou iguais a 0,5µm engloba também as partículas de 5,0µm.

Em outras palavras, a medida de 0,5µm inclui todos tamanhos de partículas maiores que este valor. A medida de tamanho de 5µm mede também todos os tamanhos a partir deste valor.

10. Art. 10

A ISO 14644-1 se aplica a esse artigo? A ISO 14644-1:2015 não requer monitoramento de partículas 5,0µm.

Em resumo a IN 35 deve tomar precedência sobre a ISO 14644-1 2015 e partículas de tamanho igual ou maior que 5µm devem ser usados tanto na classificação quanto no monitoramento, apesar da norma ISO permitir não medir na classificação da área.

A ISO 14644-1:2015 não estipula uma concentração máxima permitida de partículas maiores ou iguais a 5µm para as áreas ISO Classe 5 (Grau A em repouso e operação, e Grau B em repouso, em analogia a IN nº 35/2019).

A ISO 14644-1:2015 justifica que a classificação destas áreas para partículas maiores ou iguais a 5µm não é apropriada devido a:

- Limitações do procedimento de amostragem e limitações estatísticas causadas pela baixa concentração das partículas; e
- Potencial perda de partículas no sistema de amostragem.

A IN 35/2019, contudo, determina que estas partículas sejam incluídas tanto quando da classificação destas áreas, como também quando do seu monitoramento.

Para que o teste seja viável, obedecendo à exigência da IN 35/2019 quanto à contagem das partículas maiores ou iguais a 5µm nestas áreas, a especificação da concentração máxima de partículas a ser utilizada derivará da IN 35/2019. Já os procedimentos e testes derivarão das diretrizes do padrão técnico para o monitoramento de macropartículas, expostas no Anexo C da ABNT NBR ISO 14644-1:2019, conforme trecho extraído e citado abaixo:

“Em algumas situações, normalmente aquelas relacionadas a requisitos específicos do processo, níveis alternativos de limpeza do ar podem ser especificados com base em populações de partículas que não estão dentro da faixa de tamanhos aplicáveis para a classificação. A concentração máxima permitida de tais partículas e a escolha do método de ensaio para verificação a conformidade são questões a serem acordadas entre o usuário e o fornecedor. Considerações sobre métodos de ensaio e formatos prescritos para especificação são apresentados em C.2” (ABNT NBR ISO 14644-1:2019 – Anexo C – C.1)

Portanto, para a manutenção da conformidade com a IN 35/2019, as partículas maiores ou iguais a 5µm devem continuar a fazer parte dos procedimentos de classificação, bem como dos procedimentos de monitoramento.

A compreensão do que é o estado de controle para partículas maiores ou iguais a 5µm durante o monitoramento dependerá da coleta de dados históricos, podendo inclusive não ter valor estatístico, como dados iniciais ou isolados, tendo em vista as limitações do método para esta classe de partículas nos níveis de limpeza aqui discutidos (Grau A em repouso e operação, e Grau B em repouso, no contexto das BPF).

Os artigos 25 e 26 da própria IN 35/2019 ressaltam que nas áreas de Grau A e B, o monitoramento da concentração de partículas $\geq 5,0\mu\text{m}$ assume um significado particular, pois é uma importante ferramenta de diagnósticos na detecção antecipada de falhas. A contagem consecutiva ou regular de níveis baixos é um indicador de um possível evento de contaminação e deve ser investigada. Tais eventos podem indicar falhas precoces do sistema HVAC, falhas no

equipamento de envase, podendo também diagnosticar práticas inadequadas durante a configuração da máquina e a operação de rotina.

A proposta de revisão do Anexo I do PIC/S traz uma nota, na seção de monitoramento ambiental, abordando a questão do monitoramento de partículas maiores ou iguais a 5µm, que está em linha com o disposto nos parágrafos anteriores:

“With regards to the monitoring of airborne particulates $\geq 5 \mu\text{m}$ particulate concentration, the limit of 29 (Grade A) is selected due to the limitations of monitoring equipment. Alert levels should be set based on historical data, such that frequent sustained counts below the action limit which may be indicative of system contamination or deterioration should trigger an investigation. For the Grade A zone and Grade B area the importance of monitoring the $\geq 5 \mu\text{m}$ particulates is to identify negative trends as defined in the manufacturer's CCS.” (Draft - Annex 1: Manufacture of Sterile Products - Environmental monitoring- non-viable particles – Table 6 – Note 2)

Deve-se atentar que o valor 29 difere da especificação atualmente adotada pela IN nº 35/2019, e o valor definido pela referida IN deve ser cumprido.

11. Art. 15

Qual o entendimento para Grau D “em operação”? Para casos não abordados nesta IN, como as empresas devem proceder? A Norma ISO 14644-1 deve ser usada como regra?

O entendimento é que a concentração máxima de partículas para este estado, nesta classe, deva ser estabelecida pela empresa por meio da revisão estatística dos dados históricos de monitoramento, objetivando a definição de limites de alerta e de ação.

No contexto da classificação da área limpa Grau D, os dados de contagem de partículas, obtidos de acordo com o regramento da ISO 14644-1-2015 durante o procedimento de certificação em conformidade com esta norma, são considerados como informativos e, em conjunto com os dados de monitoramento, ajudarão a estabelecer limites de alerta e ação que representem o estado de controle da área.

A proposta de revisão do Anexo I do PIC/S traz uma nota com relação a este ponto que está em linha com o disposto nos parágrafos anteriores:

“For Grade D, in operation limits are not defined. The company should establish in operation limits based on a risk assessment and historical data where applicable.”

12. Art. 20, caput

Qual a expectativa de monitoramento dos equipamentos, quais parâmetros que devem ser monitorados?

A palavra equipamentos, neste caso, refere-se aos equipamentos que fornecem ar limpo, tais como fluxos laminares verticais ou horizontais, isoladores e RABS.

Neste contexto, a frequência de monitoramento é disciplinada pelos mesmos artigos que dispõe sobre a frequência para as áreas, ou seja, art. 21, §2º; art. 22, §2º; e art. 28, a depender do Grau de limpeza do ar insuflado.

13. Art. 21, caput e seus parágrafos

Referente ao monitoramento de partículas nas áreas grau A, trata-se de viável e não viável? É necessário o armazenamento dos dados? Para áreas de manipulação grau A, onde o processo propicia partículas no ar oriundo das matérias-primas (manipulação), preciso monitorar as partículas?

O “monitoramento de partículas”, conforme posto pelo Art. 21, refere-se às partículas não viáveis.

Sim, é necessário o armazenamento dos dados relativos ao monitoramento de partículas não viáveis, visto que, para a tomada de decisão acerca da disposição de lote(s), tais dados devem ser avaliados, conforme requerimentos já correntes para a fabricação de produtos estéreis.

Ressalta-se que o tempo de armazenamento dos referidos dados de monitoramento deve ser harmonizado com as diretrizes do Art. 127 da RDC 658/2022:

“Art. 127. A documentação de lote deve ser mantida por um ano após a expiração do lote a que se refere ou por pelo menos, cinco anos, após a certificação do lote por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, o que for mais longo.”

Por último, enfatiza-se que os sistemas eletrônicos utilizados tanto para o monitoramento, quanto para o armazenamento dos dados, devem atender as diretrizes de qualificação de sistemas computadorizados.

Do ponto de vista técnico, há situações que as próprias características e a dinâmica do processo produtivo impedem que as partículas não viáveis sejam monitoradas continuamente durante toda a duração de etapas críticas, como o envase asséptico de pós estéreis e formulação envolvendo adição de pós estéreis (natureza de dispersão acentuada de partículas).

Em exemplos como o descrito, além da possibilidade de dano ao contador de partículas, os resultados podem enviesar as avaliações e as decisões finais acerca das adequabilidades do ambiente produtivo (Grau A) e da qualidade do produto. Contudo, é de responsabilidade de cada empresa, como conhecedora de seus produtos e processos, proceder com as avaliações e com o gerenciamento de cada um dos riscos identificados.

14. Art. 21, caput e seus parágrafos

Como as situações de envase asséptico que não podem ser monitoradas quanto a partículas durante as operações críticas devem estar justificadas?

Situações como o envase asséptico de pós estéreis, que pela natureza de dispersão acentuada de partículas impedem que as partículas não viáveis sejam monitoradas continuamente durante toda a duração de etapas críticas, sob risco de dano ao contador, devem ser justificadas por meio de análise de risco, identificando, analisando e avaliando os riscos potenciais.

15. Art. 21, caput e seus parágrafos

O monitoramento contínuo previsto no art. 21 se aplica a quais operações críticas?

Aplica-se às operações produtivas assépticas críticas, realizadas em área Grau A. Exemplos que devem ser incluídos para envase são montagem asséptica conexões assépticas, adição de componentes e matéria prima estéreis, envase, fechamento de containers como frascos e ampolas, transporte, carregamento e descarga de liofilizador. Para formulação asséptica exemplos a serem incluídos são conexões assépticas, adição de matéria prima e misturas

Por meio de análise de risco, cada empresa deve estabelecer a posição dos contadores.

Normalmente, são instalados contadores nas posições que representem a conexão asséptica dos filtros, a mesa de acumulação, os pontos de envase, os *bowls* de componentes (ex. tampas), o ponto de colocação da tampa, dentre outros.

De acordo com o §2º do art. 23, é importante que a empresa estabeleça a relação entre os resultados obtidos pelos contadores de partículas remotos e os resultados reais obtidos durante a qualificação e recertificações pelos contadores de partículas de comprimento de tubulação curto.

A perda de partículas pelas tubulações longas dos contadores remotos deve ser considerada e avaliada na determinação do que se espera como estado de controle durante o envase.

16. Art. 21, caput e seus parágrafos

Esse artigo da IN de medicamentos estéreis se aplica para a produção de radiofármacos, levando em consideração todas as particularidades dos radiofármacos?

Sim, aplica-se a radiofármacos. Destaca-se que as particularidades dos radiofármacos devem ser levadas em consideração na seleção do sistema de monitoramento, conforme previsto no art. 23, § 3º, da IN 35/2019.

Exceções para proteção de equipamento ou operadores devem ser documentadas através de análise de risco. Enfatiza-se que podem ser usados substitutivamente dados antes, e depois se aplicável, à exposição do risco radiológico

17. Art. 21, § 3º

Este artigo se aplica para os isoladores, como o sistema de caixas de luvas? Pois estes não são áreas, e sim equipamentos (de tamanho reduzido).

Os limites de contagem são os mesmos para sistemas abertos, RABS ou isoladores, ressalvados os casos em que a norma cita claramente quando o limite pode ser diferente. A possibilidade física dada pela configuração do equipamento deve ser considerada para a localização da amostragem.

18. Art. 23

Este artigo se aplica para os isoladores, como o sistema de caixas de luvas? Pois estes não são áreas, e sim equipamentos (de tamanho reduzido).

Os limites de contagem são os mesmos para sistemas abertos, RABS ou isoladores, ressalvados os casos em que a norma cita claramente quando o limite pode ser diferente. A possibilidade física dada pela configuração do equipamento deve ser considerada para a localização da amostragem.

19. Art. 26, *caput* e seus parágrafos

Qual a expectativa da Agência com relação a este item? "No entanto, a contagem consecutiva ou regular de níveis baixos é um indicador de um possível evento de contaminação e deve ser investigada.", uma vez que é esperada contagem baixa no monitoramento de áreas limpas?

O art. 26, *caput* e seus parágrafos, deve ser lido em conjunto com a sequência que se inicia no art. 25, ou seja, estamos no contexto das áreas Grau A e B. Corrobora este entendimento, o fato que o art. 28 traz considerações quanto à contagem de partículas para as áreas Grau C e D.

Portanto, as presunções do art. 26, *caput* e seus parágrafos, devem ser entendidas como pertencentes às áreas Grau A e B, onde a obtenção de contagens para partículas maiores ou iguais a 5µm é um evento raro, que, quando não esteja correlacionada à alguma intercorrência (Ex.: intervenções ou ruídos eletrônicos) ou que se apresente de maneira consecutiva ou regular, mesmo em níveis baixos, deve ser objeto de investigação.

Neste contexto, é fundamental o estabelecimento de limites de alerta e ação para tais áreas, para que valores de contagem sustentados acima destes limites possam desencadear as ações adequadas.

20. Art. 27

Qual a interpretação para o tempo citado no art. 27? Quando este tempo deve ser observado?

O tempo citado no art. 27 refere-se ao tempo de recuperação da área limpa.

Este tempo é obtido durante a qualificação ou recertificação da área limpa, por meio da dispersão proposital (ex.: fog ou limpeza) de partículas acima do limite para seu grau de limpeza, verificando-se na sequência o tempo que a área produtiva demanda para recuperar seu estado de controle.

Este tempo deve ser observado durante a prática produtiva, sempre que atividades perturbadoras do estado de controle, aqui agrupando todas que não são realizadas obedecendo ao comportamento asséptico requerido para a área limpa (ex.: limpeza; manutenção), antes que as atividades produtivas sejam reestabelecidas.

O tempo de recuperação citado no art. 27 é uma recomendação e pode ser maior ou menor, de acordo com os dados experimentais obtidos pela empresa. O importante é que seja respeitado por procedimento, sempre que a área limpa for perturbada, antes que qualquer operação produtiva seja reestabelecida.

21. Art. 32, *caput*

Gostaria de confirmar o entendimento do Art. 32, que os métodos de amostragem são baseados em análise de risco e que por isso, não necessariamente todos os métodos descritos devem ser utilizados.

O Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ) deve, com certeza, ser empregado para a definição dos métodos, da localização e da frequência de amostragem, nos casos em que a norma não é mandatória quanto a este último ponto.

Entretanto, é expectativa da autoridade regulatória que todos os métodos descritos no art. 32 façam parte do Programa de Monitoramento Ambiental e de Pessoal da empresa.

A frequência, quando não mandatória na normativa, deve ser estabelecida via Gerenciamento de Risco da Qualidade, considerando a classificação, a finalidade de uso e o comportamento histórico da área limpa.

Quando da decisão pelo não emprego de um dos métodos de amostragem descritos no art. 32, sustentação clara a esta ação deve ser fornecida no GRQ considerando:

- Impossibilidade física dada pela configuração da área ou do equipamento para o emprego da técnica de amostragem, inviabilizando, por exemplo, o posicionamento de placas de sedimentação¹;
- Substituição de um método contínuo por outro contínuo para o mesmo objeto de monitoramento. Ex.: Não emprego de placas de sedimentação em situações em que a amostragem ativa do ar é realizada de maneira contínua durante todo o processo;
- Comprovação de que o acréscimo do método específico de amostragem não fornece informações úteis de monitoramento ao processo ou à área, ao passo que agrega risco adicional e inaceitável à operação asséptica realizada.

22. Art. 32, § 2º

O que se espera por “monitorar equipes após operações”?

Espera-se que o monitoramento de superfícies e de pessoal seja realizado após a execução de operações consideradas críticas à garantia de esterilidade do produto dentro do contexto da área limpa.

O §2º do art. 32 estipula que:

§2º Superfícies e pessoal devem ser monitorados após operações críticas.

Portanto, a compreensão da abrangência do monitoramento depende da contextualização do que seja considerado uma operação crítica no contexto da área limpa.

O resultado dos Gerenciamentos de Risco na Qualidade efetuados pela empresa irá apontar os mecanismos de falha possíveis às operações assépticas na área limpa, e dentre estes,

¹ O disposto neste item não deve servir de isenção para o não emprego de métodos de monitoramento, nas situações em que a impossibilidade de aplicação do método se dá por áreas, utilidades ou equipamentos projetados em discordância com os preceitos das BPFs, ou com a expectativa da necessidade de monitoramento. A interpretação correta é a de que a tecnologia empregada na área, equipamento ou utilidade se sobressai a necessidade do monitoramento, não tendo o projeto neste caso, previsto local para a execução da atividade.

após as etapas de análise, avaliação e redução, a empresa conhecerá quais etapas, passos, intervenções ou procedimentos são considerados como operações críticas.

Uma vez que a empresa determine seu conjunto de operações críticas à garantia da esterilidade, é esperado de acordo com o §2º, do art. 32, que os operadores sejam monitorados após a execução de tais operações.

As operações críticas podem incluir neste contexto as intervenções críticas realizadas durante o processo de envase asséptico, as conexões dos elementos filtrantes estéreis, ou até mesmo a paramentação para ingresso em áreas limpas de operadores que não tenham passado por um processo formal de qualificação da paramentação.

Processos assépticos realizados em áreas Grau A e B, que disponham de um elevado número de operações manuais, terão por consequência um grande conjunto de operações críticas, levando a necessidade de um monitoramento frequente. Processos de envase assépticos manuais, por sua vez, devem ser considerados como uma operação crítica do seu início ao fim, levando a necessidade de monitoramento frequente.

Na inexistência de intervenções durante o processo, minimamente se espera o monitoramento de pessoal ao final, para aquele operador, das operações realizadas nas áreas Grau B. Recomenda-se, entretanto, que amostras periódicas dos operadores que trabalhem nestas áreas sejam retiradas durante o processo, para que fotos no seu desempenho no core asséptico sejam obtidas.

Em relação a quais partes do operador devem ser monitoradas, todo o descrito nesta resposta aplica-se às luvas, podendo outras partes terem que ser monitoradas, quando:

- Possuírem relação direta clara com algum mecanismo de falha da esterilidade pela particularidade das operações realizadas na área limpa;
- Quando a qualificação da paramentação do operador não sustentar a sua capacidade em conduzir sua adequada paramentação asséptica por meio de testes de monitoramento realizados em diferentes partes da vestimenta.

23. Art. 33

No caso de envase em área Grau C, como se daria a avaliação do monitoramento lote a lote?

A norma não estabelece uma frequência de monitoramento para as áreas Grau C ou D. Inclusive não estabelece a necessidade de ser lote a lote.

Cabe a cada empresa, por meio do Gerenciamento de Risco da Qualidade, definir a frequência do monitoramento para estas áreas, assim como definir como avaliar os resultados ambientais da área (tendências, etc.) em conjunto com o *bioburden* do lote para fins de liberação do produto.

24. Art. 35

Qual o entendimento para “limites recomendados” no que se refere aos limites do quadro constante no art. 35?

O entendimento da GGFIS é que os limites presentes na tabela do art. 35 representam o teto para o estabelecimento de especificações internas de controle de contaminação microbiológica, no que se refere a amostragem volumétrica ativa, placas de sedimentação, placas de contato e luvas de operadores.

O emprego do termo “recomendado” determina que tais limites não devem ser internalizados pelos fabricantes de medicamentos estéreis de modo automático. Pelo contrário, cada fabricante tem a obrigação, com base nos seus dados históricos de monitoramento ambiental e de pessoal, conjuntamente com os dados dos estudos de validação do processo asséptico (quando aplicável), de definir os limites de alerta e de ação que representam o estado de controle de sua área limpa.

Portanto, recomenda-se um teto, mas, na rotina, os limites de alerta e de ação devem ser estabelecidos baseados na interpretação estatística dos dados de monitoramento, definindo especificações que representem o estado de controle da área limpa em questão.

O uso dos limites máximos recomendados na tabela do art. 35 não será admitido como limites de alerta ou de ação, sem a comprovação estatística prévia de que estes representam o estado de controle da área.

25. Art. 35

O que quer dizer “valor médio” descrito no título da tabela “Limites Recomendados para a contaminação microbiológica (valores médios)?

Valores médios significam valores comumente recomendados na literatura, não devendo ser aplicada a média de valores entre as placas.

Conforme resposta da questão anterior, os limites presentes na tabela do art. 35 representam o teto para o estabelecimento de especificações internas de controle de contaminação microbiológica, no que se refere a amostragem volumétrica ativa, placas de sedimentação, placas de contato e luvas de operadores, e cada fabricante tem a obrigação de definir os limites de alerta e de ação que representam o estado de controle de sua área limpa, com base nos seus dados históricos de monitoramento ambiental e de pessoal, conjuntamente com os dados dos estudos de validação do processo asséptico (quando aplicável).

Adicionalmente, para a área Grau A deve ser compreendido claramente que qualquer resultado diferente de zero deve resultar em investigação.

26. Art. 36, parágrafo único

Para uma ação corretiva, a abertura de não conformidade atende?

A empresa deve definir claramente em procedimento as ações a tomar.

Espera-se que uma ação seja implementada quando:

- Limites de alerta forem ultrapassados, caracterizando em conjunto uma tendência;
- Qualquer situação, descartando-se aquelas devidamente caracterizadas como OOS, em que limites de ação sejam ultrapassados.

A simples abertura de uma não conformidade representa o início do processo nos dois casos citados, mas sozinha não garante o atendimento ao artigo.

A não conformidade precisa ser investigada, com a determinação da causa raiz, para que a partir desta possa-se decidir sobre o tipo de ação que será empregada para neutralização da causa do problema e subsequente eliminação da recorrência.

Nos casos em que for possível identificar claramente uma causa raiz, a ação a ser implementada será uma ação corretiva.

Conforme definição da própria RDC 658/2022:

“LII - sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA): processo de trabalho, no qual podem ser utilizadas diversas ferramentas, tanto de gestão da qualidade, quanto do gerenciamento de risco, que se aplica à identificação; à avaliação e à investigação de eventos (desvios, não conformidades, etc.) passados; à definição do plano de ação; à implementação das ações definidas no plano de ação e, por último, à verificação da efetividade das ações (corretivas e preventivas) implementadas, ou para cessar a causa raiz de eventos passados (desvios, não conformidades, etc.), evitando-se reincidências, ou para prevenir a ocorrência de eventos futuros (desvios, não conformidades, etc.); e se referindo a um componente do sistema da qualidade que, conduzido de maneira consistente e eficaz pela empresa, tem o poder de auxiliar na promoção da melhoria contínua do Sistema da Qualidade Farmacêutica”

27. Art. 46, parágrafo único

Qual a expectativa da Anvisa quanto ao termo "deve ser mantido por um longo tempo antes da esterilização"?

A Anvisa não definirá um valor numérico em horas para esta expectativa.

O parágrafo único do art. 46 cita diversas situações em que a empresa deve ponderar a utilização de área Grau C para a formulação de produtos esterilizados terminalmente, em vez de área Grau D, como padrão.

“Parágrafo único. Em situação de risco alto ou incomum de contaminação microbiológica para o medicamento, por exemplo, quando o produto suporta ativamente o crescimento microbiológico, quando deve ser mantido por um longo tempo antes da esterilização ou quando o produto é, necessariamente, não processado em tanques fechados, a preparação deve ser realizada em ambiente de Grau C.”

Cabe à empresa via GRQ (Gestão de Riscos na Qualidade), rever as particularidades de seu processo que se coadunam com os fatores do parágrafo único do art. 46, juntamente com os dados históricos de carga microbiana (*bioburden*) de seu processo de formulação versus a efetividade demonstrada do processo de esterilização terminal (sobremorte ou não), para a determinação objetiva se as condições da formulação representam ou não risco à eficácia do processo de esterilização terminal.

Entretanto, novos processos devem primar pelo desenho eficaz das instalações produtivas, prevendo sistemas fechados e outros mecanismos de controle que previnam ou diminuam a proliferação microbiana.

28. Art. 47, parágrafo único

Qual o entendimento acerca de "quando o processo de envase é lento"?

E quais tipos de recipientes são considerados de "boca larga"? Há um diâmetro a ser informado?

Cabe à empresa, dentro do Gerenciamento de Risco da Qualidade, identificar, analisar, avaliar e reduzir os riscos relacionados ao envase, incluindo as situações que possam levar a necessidade do envase de produtos esterilizados terminalmente em área Grau A, ao invés de Grau C.

Os fatores citados no parágrafo único (envase lento, diâmetro grande da boca do frasco) devem ser analisados em conjunto com outros fatores de risco, como o potencial nutritivo da solução envasada, a estratégia de esterilização empregada (sobremorte ou outra), os dados de carga microbiana (*bioburden*), o tempo de espera definido entre o envase e a esterilização terminal, dentre outros.

A análise de risco efetuada deve estar disponível quando solicitada pela equipe inspetora.

29. Art. 52

O trecho “bandejas de transferência seladas” pode ser entendido como carrinho fechado?

Não, um carrinho fechado não atende as expectativas, dentro de Grau A, e nem transitando por Grau B. Bandejas seladas podem ser utilizadas quando seladas em Grau A para poderem transitar em Grau B, devendo o processo ser devidamente validado. As bandejas utilizadas deverão ser esterilizadas e conter uma identificação com os dados do produto. Preferencialmente a transferência deve ser feita exclusivamente sob Grau A, na área como um todo, ou utilizando equipamentos como isoladores ou carrinhos que tenham Grau A

30. Art. 65, caput e seus parágrafos

Cada seção de trabalho poderia ser classificada como um turno inteiro de trabalho, ou refere-se a cada entrada e saída do colaborador da área?

Os operadores de área Grau A/B devem receber vestimentas limpas e esterilizadas a cada entrada na área limpa.

Entretanto, muito mais importante do que definir o significado de seção de trabalho é construir um procedimento de conduta asséptica em que o operador sabe, por meio do treinamento neste procedimento, todas as situações em que a troca da luva se faz necessária.

De maneira nenhuma a troca de luva pode ser limitada à “entrada ou saída da área” ou mesmo ao “turno”.

Inúmeras situações de rotina violam o processo asséptico e ensejam do operador a troca de luva, devendo estas serem discriminadas pela empresa em procedimento.

A norma expõe o mínimo e, logicamente, ao entrar e sair da área asséptica, a troca de luvas será impossível de não ser realizada.

Situações rotineiras em que a troca de luva é necessária, não limitando-se a, são:

- Indicação da presença de desgastes, rasgos ou buracos na luva (onde se faz necessária a indicação na instrução de fabricação por anotação da incidência de luvas com rasgos ou buracos durante o processo);

- Depois de uma intervenção ou contato que possa comprometer o grau de limpeza da luva e a sanitização possa não ser capaz de eliminar a contaminação adquirida; e
- Depois do monitoramento pessoal dos dedos do operador por placas de contato.

Já a vestimenta estéril, deve ser trocada a cada entrada e saída da área limpa (sessão de trabalho), incluindo máscaras, óculos de sala limpa e luvas. Todos esses materiais devem ser trocados quando comprometidos, por exemplo, com rasgos, sujidades, ou quando tocam superfícies potencialmente contaminadas.

31. Art. 71, parágrafo único

Qual o significado de “quebras de ar” no parágrafo único do Art. 71?

É um sistema apropriado para evitar refluxo de gases e líquidos. Tipicamente é um sistema que envolve um funil conectado ao sistema de drenagem, e uma tubulação que vem do equipamento que não toca fisicamente este funil. Em outros termos, não se pode conectar a máquina diretamente ao sistema de drenagem por tubulação, sem essa quebra de ar.

32. Art. 73, § 2º

De acordo com o PIC/S, a especificação de partículas não viáveis da última antecâmara que fornece acesso à área, quando em repouso, deve ter a mesma classificação que a área de processo. Não é requerido pelo PIC/S que a condição seja igual quando ambas estiverem em operação. A Anvisa exigirá que a classificação seja a mesma tanto em operação quanto em repouso? Por exemplo, no caso de estruturas que possuem sala Grau A com teto filtrante, a antecâmara deve possuir Grau A, tanto em repouso, quanto em operação?

As antecâmaras de acesso, quando no estado em repouso, devem fornecer a mesma classificação dos ambientes para os quais dão acesso.

A natureza das antecâmaras com movimentação e troca de paramentação faz com que aquelas destinadas a ingresso em áreas Grau A ou B nem sempre consigam manter esta classificação quando em operação.

33. Art. 73, § 2º

Sabendo-se que no estado de repouso uma antecâmara grau D possui a mesma especificação de partículas não viáveis de um grau C em operação, a concepção de ter o mesmo grau da área a qual fornece acesso seria atendida? (nesse caso, a área atendida seria grau C)

As antecâmaras de acesso, quando no estado em repouso, devem fornecer a mesma classificação dos ambientes para os quais dão acesso.

A correlação deve ser realizada comparando-se a especificação em repouso com repouso e operação com operação. Exceção se faz na situação descrita na pergunta anterior.

Ademais, salienta-se que a necessidade de a antecâmara ter a mesma classificação da área a qual fornece acesso, disposta no §2º do art. 73, refere-se à última antecâmara.

34. Art. 73, § 3º

Em quais ocasiões seria necessário o uso de antecâmaras separadas para entrada e saída?

Cabe ao Gerenciamento de Risco da Qualidade da empresa definir quando necessário.

Um exemplo seriam as situações nas quais o fluxo de entrada e saída é elevado, onde o emprego de antecâmaras diferentes para a entrada e saída serviria como estratégia de aumento do controle da contaminação dentro da área limpa.

35. Art. 73, § 4º

Estamos interpretando que a lavagem de mãos pode ocorrer antes da primeira antecâmara, correto? Uso de água potável e drenos para lavagem de mãos numa antecâmara classificada não é uma boa prática.

De acordo com o parágrafo citado, como regra geral, as instalações para a lavagem das mãos devem estar localizadas apenas na primeira antecâmara de paramentação. O uso de água potável e drenos para lavagem de mãos numa antecâmara classificada não é uma boa prática.

As mãos podem ser lavadas em outra instalação separada das antecâmaras de ingresso, desde que, durante o ingresso, existam mecanismos apropriados de sanitização das mãos e que o operador tenha fluxo direto à antecâmara onde irá se paramentar.

Não deve haver pias e drenos nas áreas de grau A e B. Para Grau C e D devem haver sistemas de isolamento para evitar refluxo, sendo que este sistema deve passar por limpeza, sanitização e manutenção com frequência baseada em avaliação de risco e resultados de monitoramento ambiental.

36. Art. 75, § 1º

Para atender ao Art. 75, § 1º, é esperado que as salas adjacentes de diferentes graus tenham um diferencial de pressão entre 10 a 15 pascais? Ou o valor de 10 a 15 pascais pode ser considerado como sendo o valor mínimo aceitável?

No caso específico, o valor fornecido é uma referência e, como tal, pode ser seguida como valor mínimo aceitável ou substituída por outra referência, ou ainda, por estudos que comprovem que o desempenho da área limpa não é afetado pelos riscos inerentes à uma diferença de pressão muito alta, como turbulência, ou à uma pressão muito baixa, como contaminação entre áreas de diferente classificação.

Portanto, o valor não é mandatório, mas, sempre que não seguido, deve dispor de justificativas dadas pelo Gerenciamento de Risco da Qualidade da empresa.

A ISO 14644-4 possui uma recomendação de 5 a 20 Pascal. A nova versão do Anexo I sugere utilizar no mínimo 10 Pa. A escolha deve ser feita de acordo com o processo e particularidades do sistema HVAC, garantindo-se a ausência de riscos, como os citados anteriormente.

37. Art. 76

Favor esclarecer o artigo

A demonstração requerida no artigo refere-se ao teste de fumaça (*smoke test*), sendo esta parte do processo de qualificação e devendo ser realizado na qualificação inicial da área, com repetição, quando houver:

- alguma alteração no sistema de ar;
- alterações nos equipamentos situados abaixo do fluxo de ar;
- mudanças na forma de execução dos processos ou intervenções situadas abaixo do fluxo de ar;
- nos equipamentos abaixo deste, que possam influenciar o paralelismo do fluxo anteriormente demonstrado.

Como regra geral, a repetição do teste de fumaça, deve ocorrer motivada por mudança, que quando analisada em termos de risco, pelo controle de mudanças, chega-se a possibilidade de que a unidirecionalidade do fluxo de ar na zona de trabalho possa vir a ter sido afetada.

38. Art. 80

Neste artigo, não é determinada tratativa para esteiras que transitam em áreas de classificação A e B apenas. Nesse contexto, as esteiras transportadoras de Grau A podem acessar o Grau B e voltar para o Grau A sem processo de desinfecção?

O Gerenciamento de Risco da Qualidade deve definir se os riscos dessa operação são aceitáveis.

Em suma, o que se deve garantir, pelo conjunto de medidas adotadas em decorrência do Gerenciamento de Risco da Qualidade, é que a referida esteira não seja fonte de contaminação para o processo, destarte a necessidade de contínua esterilização.

É importante ressaltar que o artigo 110 da IN 35/2019 também que os componentes, recipientes, equipamentos e qualquer outro utensílio necessário em uma área limpa, que realize trabalho asséptico, devem ser esterilizados e admitidos na área através de esterilizadores de dupla porta, vedados na parede, ou por um procedimento que atinja o mesmo objetivo de não introduzir contaminantes.

39. Art. 83, § 2º

(...)“como circulação constante a uma temperatura superior a 70 graus”. É uma recomendação e não mandatório? Há outras possibilidades?

É uma recomendação em direção à tecnologia de circulação mais eficiente para o controle da contaminação da água para injetáveis.

Outras tecnologias podem ser usadas, como ozonização, cabendo à empresa demonstrar que seu sistema para água para injetáveis produz e circula água dentro da especificação e sob controle frente a resultados históricos e estatísticos. Um procedimento de sanitização adequado e validado, também deve estar em curso.

Baixos níveis de recuperação constantes de carga microbiana devem ser interpretados como presença de biofilme e não como um sistema que produz água com contaminação abaixo da especificação para água para injetáveis.

40. Art. 92, parágrafo único

Compartilhamento de áreas de produtos de biológicos, por exemplo, vacinas de vírus vivo ou atenuado e outras vacinas podem ser compartilhadas?

A norma veda claramente o compartilhamento de instalações destinadas a medicamentos estéreis obtidos de fontes não microbiológicas com medicamentos obtidos de fontes microbiológicas.

A exceção para esta vedação reside em produtos obtidos de fontes microbiológicas que passaram por um processo de inativação, podendo estes, por exemplo, serem envasados na mesma área compartilhada com produtos de origem não microbiológica.

A questão posta, entretanto, é: Em uma área dedicada a produtos de origem microbiológica, uma vacina de vírus vivo (ex.: sarampo) poderia ser produzida/ envasada na mesma área destinada a um outro produto microbiológico inativado (ex.: vacina influenza)?

A resposta é que a norma não veda esta estratégia, entretanto, a Anvisa considera que, sempre que possível, tal estratégia deve ser um risco evitável devido ao enorme potencial de dano quando da falha.

Entretanto, se escolhida, o fabricante deve por meio do Gerenciamento de Risco da Qualidade garantir que:

- A área produtiva, quando do manuseio de organismos vivos, funciona em sistema de autocontenção, inclusive com o pessoal envolvido segregado a esta área, sem chance de circulação para outras áreas produtivas;
- O regime produtivo deve ser em campanha e, ao final deste, os procedimentos de *changeover* devem ser validados no sentido de que demonstrem a descontaminação eficiente de toda a área e de todos os equipamentos utilizados;
- O uso de sistemas fechados e utensílios descartáveis deve ser preferido quando desta abordagem;
- O desenho dos equipamentos e da instalação, os fluxos de material e pessoal, os controles microbiológicos e a natureza do organismo vivo devem ser avaliados também como parte da análise de risco.

41. Art. 93, parágrafo único

Como podemos selecionar o meio nutriente baseado na apresentação farmacêutica?

Não há na bibliografia pesquisada uma diferenciação explícita do meio nutriente em função da apresentação farmacêutica.

Fato é que algumas formas farmacêuticas, como os pós estéreis, em conjunto com máquinas de envase de pós que não sejam capazes de envasar também líquidos, levam a necessidade no processo de simulação do envase de um placebo estéril, que representa o

processo, com o envase do meio estéril, que provê a condição nutriente necessária. Nestes casos, pode ser necessária a adaptação do meio ao placebo, com vistas à manutenção de sua capacidade nutritiva.

Outro ponto a ser discutido é se a apresentação farmacêutica junto ao seu processo de produção gera uma condição estritamente anaeróbica ao produto.

Processos assépticos realizados em condições estritamente anaeróbicas são conceituados como aqueles em que durante todas as etapas do processo asséptico uma concentração de oxigênio menor do que 0,1% é mantida. Estes devem ser avaliados com um meio anaeróbico, como o Meio Fluido de Tioglicolato, em adição à avaliação aeróbica realizada com o Caldo de Caseína Soja. Portanto, neste caso pode haver uma variação do meio ocasionada pela apresentação e pelo processo farmacêutico.

Em termos gerais, contudo, o meio nutriente a ser utilizado nos processos de validação do processo asséptico é o Caldo de Caseína Soja.

42. Art. 94, caput

É esperado que a duração da validação do processo asséptico corresponda à duração do processo asséptico em si?

A duração da simulação do processo asséptico deve ser decidida com base no Gerenciamento de Risco da Qualidade.

Apenas as situações em que o tempo agregue risco considerável de contaminação no processo denotam a mimetização deste com a operação produtiva.

Como regra, em um processo asséptico efetuado em uma instalação destinada a este propósito em estado de controle, a contaminação é uma função dos eventos que acontecem durante o processo e não uma mera função do tempo, portanto, este não é o foco da avaliação, sendo o foco as intervenções executadas.

Assim sendo, a duração da simulação do processo asséptico deve:

- Ser longa o suficiente para permitir o desafio das intervenções inerentes e corretivas planejadas;
- Envasar o número de unidades requeridas ao desafio das intervenções inerentes e corretivas;

Em qualquer situação na qual não existam fatores de risco relacionados ao tempo e onde o acréscimo de tempo não afeta o estado de controle, a simulação do processo asséptico não necessita mimetizar o tempo total do processo de fabricação.

Nas situações em que o envase estende-se por vários dias, a análise da manutenção das condições ambientais pelo ambiente asséptico de produção na rotina embasa as decisões de encurtamento da simulação do processo asséptico.

Para processos assépticos em que a manutenção das condições assépticas seja governada pelos operadores e não por máquinas, tais como processos de envase e fechamentos manuais, a simulação do processo asséptico deve mimetizar o tempo integral do processo, considerando que nestes processos os eventos de contaminação podem ocorrer a qualquer momento, pela atuação constante do operador.

43. Art. 95, caput e parágrafo único

Qual a expectativa da Agência para manipulações assépticas que ocorrem em períodos curtos de tempo, por exemplo, a dispersão de ativos em suspensões assépticas? É esperado que seja realizado um teste de simulação asséptico para cada turno a cada seis meses?

Todas as atividades assépticas realizadas durante a formulação são parte integral da simulação do processo asséptico e serão desafiadas conjuntamente ao envase asséptico na mesma frequência aplicável a este na norma.

Deve-se ter em mente que a validação do processo asséptico, não inclui em sua simulação, apenas a etapa de envase, mas sim todas as etapas de processo a partir do ponto em que o produto é considerado estéril.

No caso de uma suspensão estéril preparada assepticamente, a simulação do processo asséptico deve incluir a simulação da formulação, a partir do ponto desta operação que o produto seja tido como estéril.

Considerar também que a simulação de processo deve ser uma cópia mais próxima possível da rotina, considerando o tempo necessário para ser possível realizar todas as atividades de um processo de rotina, como intervenções inerentes e corretivas. O GRQ precisa incluir a estratégia da distribuição e número das intervenções, e garantir que os operadores estão devidamente qualificados.

44. Art. 95, parágrafo único

No artigo 95, é esperado que seja realizado 01 Media Fill por turno a cada 06 meses ou é suficiente considerar todos os turnos em um Media Fill (de forma representativa)?

Primeiramente, é preciso esclarecer que a norma não mais se refere a *media fill*, e sim, à validação do processamento asséptico, deixando claro que não somente o envase, mas todas as operações assépticas executadas na linha produtiva em questão devem ser objetos do estudo.

Posto isso, o requerimento é que, a cada 6 meses, cada linha produtiva, por turno, seja desafiada no estudo de validação do processamento asséptico.

Não se espera como regra a formulação de um lote para cada turno.

Paralelamente, agrupar todos os operadores em um turno, com certeza não será prático e realizável, pois o número máximo de operadores dentro da área limpa precisa ser respeitado, ao passo que cada um também precisa ter a chance de execução das intervenções inerentes para que seja qualificado.

A empresa pode, se entender esta estratégia como a mais viável, formular um tamanho de lote com um volume tal, que possa ser envasado durante os diferentes turnos da empresa, possibilitando que os operadores de cada turno, de acordo com o número máximo de pessoal autorizado em cada área, possam ser qualificados nas intervenções inerentes ao processo (troca e reparo de agulhas e tubos, troca dos elementos filtrantes da linha, monitoramento ambiental e de pessoal, paradas da linha, troca e abastecimento de consumíveis como tampas e frascos), bem

como nas não inerentes, denominadas como corretivas (remoção de frascos quebrados, desobstrução do fluxo de fracos, etc.).

A duração do processo de envase em cada turno deve ser o suficiente para que as intervenções a serem desafiadas por operador sejam testadas e todas as condições desfavoráveis ao processo também o sejam.

A contaminação em um processo asséptico é primariamente uma função dos eventos do que do tempo do processo. O tempo total do processo deve ser objeto de desafio e, portanto, de estudo, apenas nos casos em que existirem fatores de risco baseados no tempo do processo. Cabe ao Gerenciamento de Risco da Qualidade da empresa definir a necessidade de desafio do tempo.

Assim, o tempo total e a quantidade de unidades envasadas devem ser suficientes para que todas as atividades concluídas na análise de risco como impactantes ao processo sejam adequadamente desafiadas.

Adicionalmente, pode não ser prático e realizável desafiar todos os operadores em todas as intervenções inerentes e corretivas. Neste cenário, o Gerenciamento de Risco pode empregar a categorização das intervenções pela sua criticidade, estabelecendo na sequência a intercambialidade da execução de intervenções de mesma criticidade entre os operadores.

Esta estratégia não invalida a necessidade do treinamento do operador na atividade em si da intervenção, devendo este sempre ser realizado e corretamente registrado. Apenas estipula que a conduta asséptica da intervenção em si, pelo operador, será considerada apropriada, caso este tenha simulado satisfatoriamente na validação do processamento asséptico, outra intervenção de mesma criticidade e complexidade.

45. Art. 96, §1º e §2º

Lotes pequenos, citados no §1º do Art. 96, correspondem a lotes menores que 5.000 unidades, conforme mencionado no inciso I do §2º do mesmo artigo?

O Art. 97, §1º diz: "Para lotes pequenos, o número de recipientes para a simulação do processo deve ser minimamente, igual ao tamanho do lote do produto".

Qual seria o entendimento para "lotes pequenos"? Seriam lotes menores que o número referência de 5.000 unidades mencionado no parágrafo 2º do mesmo artigo?

Sim.

46. Art. 107, caput e parágrafo único

O artigo 107 refere-se a media fill ou holding time?

Primeiramente, é preciso esclarecer que a norma não mais se refere a *media fill*, e sim, à validação do processamento asséptico, deixando claro que não somente o envase, mas todas as operações assépticas executadas na linha produtiva em questão devem ser objetos do estudo. Assim, a validação do processamento asséptico engloba os dois conceitos, no sentido de que estes previnem o mesmo problema.

O artigo 107 refere-se a holding time das soluções entre o início da preparação e o fim da sua filtração estéril ou outro método de esterilização. Este tempo deve ser definido pelo GRQ da empresa. O mesmo conceito se aplica ao holding time pós esterilização da solução.

47. Art. 108, § 3º e § 4º

O que se entende por “esterilização terminal de produtos parametrizada por sobremorte” e “sistemas de liberação paramétrica”?

Uma esterilização terminal de produtos parametrizada por sobremorte é aquela em que os parâmetros críticos do ciclo de esterilização – críticos entendidos como aqueles que influenciam a cinética da morte microbiana – são dimensionados para prover uma letalidade de 12 logs em população microbiana considerada como pior caso em termos de probabilidade de contaminação do produto.

É uma estratégia de esterilização utilizada quando não se pretende monitorar a carga microbiana na rotina.

Ciclos parametrizados por sobremorte asseguram uma probabilidade de sobrevivência de uma única amostra não viável da ordem 1×10^{-6} considerando-se uma contaminação de 1.000.000 de UFC de microrganismos pior caso na amostra original.

Ciclos parametrizados por sobremorte são uma garantia da quase impossibilidade de se ter contaminação microbiana ao final do ciclo de esterilização.

O microrganismo pior caso geralmente utilizado para os processos de esterilização por calor úmido é o *Geobacillus stearothermophilus*, que apresenta um D_{121} da ordem 1,5 – 2 min, o que resulta em ciclos calculados de esterilização por sobremorte com tempo total de 18 a 24 min.

Sistemas de liberação paramétrica são aqueles em que a liberação do produto acabado estéril não se baseia tão somente no teste de esterilidade, mas sim, na revisão de todos os parâmetros da produção que possam impactar na esterilidade do produto.

A liberação paramétrica de medicamentos é regulada pela Anvisa por meio da RDC 636/2022.

48. Art. 108, caput

Para medicamentos radiofármacos, que são liberados antes de qualquer análise de crescimento microbiológico esteja pronta, é necessário realizar o monitoramento da biocarga lote a lote?

Não, radiofármacos tem a característica de não promoverem crescimento microbiano devido à radioatividade. É preciso também considerar que muitas vezes a validade é de pouco dias, não havendo tempo hábil de se obter o resultado. Por estas razões não é esperado teste de biocarga a cada lote. O GRQ da empresa deve avaliar esse tema.

49. Art. 108, § 2º

É possível justificar através do GRQ a não necessidade de ensaio de biocarga lote a lote?

Para produtos ou etapas de fabricação do produto que são sujeitas à esterilização overkill (Bulk sterilization, autoclavação por calor úmido), se o tempo de hold entre a preparação e a esterilização é validada, a frequência do ensaio de biocarga pode ser reduzida baseado em análise de risco?

A exceção à execução do teste de carga microbiana, determinada no art. 108, é citada de forma exaustiva no § 3º do mesmo artigo:

“§3º Quando a esterilização terminal de produtos estiver parametrizada por sobremorte, o ensaio de biocarga pode ser monitorado em intervalos definidos e adequados.”

Portanto, a aplicação de GRQ é possível apenas para a definição dos intervalos adequados citados no § 3º, sendo, para todos os demais casos, obrigatória a determinação da carga microbiana com frequência lote a lote.

50. Art. 116, caput

A frequência anual aplica-se a equipamentos que esterilizam itens com contato direto com o produto acabado ou também devem ser considerados equipamentos que esterilizam itens sem contato direto com o produto?

Conforme o art. 116, *caput*, a frequência mínima de verificação do desempenho do processo de esterilização é anual e sempre que houver modificações significativas.

Como a IN 35/2019 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Medicamentos Estéreis, todos os processos de esterilização envolvidos na fabricação de medicamentos estéreis devem passar por verificação anual de seu desempenho e sempre que houver modificações significativas. O postulado independe de contato direto ou indireto com o produto.

Outros processos não relacionados à fabricação de medicamentos estéreis devem ter a verificação de desempenho de seus processos de esterilização conexos determinada pelas outras regulamentações, ou quando da vacância, pelo Gerenciamento de Risco na Qualidade

51. Art. 119, caput

É obrigatório o uso de indicadores biológicos?

Não. O artigo apenas diz que se usado deve ser considerado como um método adicional de monitoramento de esterilização. Portanto, nenhuma obrigatoriedade é firmada.

52. Art. 122

Obrigatoriedade preciso registrar por gráfico o tempo/temperatura de uma autoclave?

Sim. Entretanto, o registro pode ser feito por impressora acoplada ou por sistema informatizado.

É importante salientar que tal registro visa possibilitar à empresa, juntamente com os demais registros do ciclo de esterilização (como pressão) a identificação das diferentes fases do

processo de esterilização (vácuo, aquecimento, esterilização, resfriamento, etc...), permitindo por consequência a correta revisão e liberação do processo de esterilização validado.

Vale ressaltar que no tangente a esterilização por calor úmido deve se cumprir também o estabelecido na Sub Seção I - Da esterilização por calor úmido.

53. Art. 123

Quando é aplicável uma segunda sonda?

O artigo estabelece a possibilidade da necessidade de uma segunda sonda, que atuará em modo redundante à primeira, na mesma posição, para controle do ciclo de esterilização.

A posição da sonda utilizada para o controle do ciclo de esterilização pela autoclave normalmente é dada pelo ponto mais frio identificado durante os ciclos de qualificação.

Esta atitude assegura que o número mínimo de F0 será sempre garantido para todas as posições da carga, incluindo o ponto mais frio, pois este será o ponto que determinará o início do ciclo de esterilização, por possuir a sonda.

A necessidade de uma sonda redundante para esta posição, ou seja, a segunda sonda, deve ser decidida pela empresa por meio do seu sistema de gerenciamento de risco. A necessidade de uma segunda sonda pode ser evidenciada, quando da presença de falhas na primeira sonda, identificadas durante o ciclo de qualificação. Neste contexto, a adoção de uma sonda redundante, a segunda, trataria de mitigar risco futuros.

A falha da sonda registradora em um ciclo de esterilização, por muitas vezes, é um risco que precisa ser mitigado, pois a falha invalida o registro do ciclo, que por sua vez invalida o ciclo e gera a necessidade de reprocesso do lote, que, em muitos casos, por questão de estabilidade, não pode ser feito. A segunda sonda mitiga este risco, pois, mesmo que ocorra uma falha, a segunda registrará e fornecerá as evidências de completude do ciclo.

Tipicamente o segundo sistema de registro é completamente independente do primário em termos não só de sonda, mas também de sistema de automação (Ex.: PLC ou registrador).

54. Art. 127, § 1º

Será exigido pela Agência a instrumentação separada de controle e monitoramento / quadros de registro?

O §1º diz que normalmente a instrumentação utilizada para controle deve ser diferente da utilizada para o monitoramento. Neste contexto, o §4º pede a verificação durante o ciclo da instrumentação de controle contra os registros gráficos da instrumentação de monitoramento.

Não se vislumbra, portanto, uma obrigatoriedade, devido ao uso do termo “normalmente”, de que as instrumentações sejam separadas.

Entende-se que esta é a situação esperada. Quando não corresponder ao realizado pela empresa, esta deve certificar, por meio de análise de risco, que o uso de uma instrumentação comum é aceitável para o seu processo.

Quando monitoramento e controle estão no mesmo sensor, em caso, por exemplo, de desvio de calibração, podemos gerar um impacto em um grande número de lotes, potencialmente

levando a um recolhimento de grandes proporções. Esta possibilidade reforça a importância da análise de risco e controles apropriados.

55. Art. 127, § 5º

Favor esclarecer a finalidade da necessidade desta medição, uma vez que pode representar inserção de risco ao processo de esterilização.

Vários modelos de autoclave utilizam a água armazenada próxima ao dreno, que foi esterilizada conjuntamente com a carga durante o processo de esterilização, na fase de resfriamento da carga ou como ação mecânica de homogeneização de misturas de ar/ vapor (autoclaves que utilizam esta tecnologia).

Por esse motivo, além do sensor de temperatura que demonstre o ponto mais frio da carga, será necessário este sensor próximo ao dreno, para demonstrar que a água foi corretamente esterilizada durante o processo, nos casos em que esta seja utilizada ao final do processo de esterilização no ciclo de resfriamento e não eliminada à medida que o ciclo de esterilização transcorre.

Autoclaves industriais tipicamente não usam essa tecnologia, porém o dreno em geral é o ponto mais frio e em se adotando a estratégia de monitoramento e controle independentes, ambos os sensores se localizariam no dreno.

56. Art. 128

O que seria “frequentes”? esse teste de vazamento seria o bowie dick?

Por frequente deve-se entender uma execução em intervalo apropriado de acordo com a saída do GRQ abarcando a questão.

Agora com relação a qual teste seria apropriado, temos que o artigo estabelece que:

“Art. 128. Devem haver testes frequentes de vazamentos na autoclave quando uma fase de vácuo for parte do ciclo.”

O original presente no Anexo I do PIC/S traz

“There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.”

Portanto, a interpretação exata é pela cobrança da realização do teste de vazamento frequente da câmara da autoclave, denominado em inglês como *Vacuum Leak Test*.

O teste de vazamento da câmara da autoclave (*Vacuum Leak Test*) tem por objetivo verificar a integridade hermética da autoclave e do sistema de bombas de vácuo, durante a fase de vácuo que antecede o ciclo de esterilização. O teste consiste em aplicar o vácuo, em pulsos sucessivos, seguidos de um período de estabilização, geralmente 15 minutos, onde monitora-se possíveis variações da pressão. Ao final do teste uma taxa de vazamento expressa em unidades de pressão/ minuto é apresentada para que o usuário faça a comparação com as especificações de projeto do equipamento, determinando se a câmara e o sistema de bombas de vácuo permanecem íntegros. Geralmente uma razão inferior a 1mmHG/min é considerada como satisfatória.

Como determinado no artigo, o teste é necessário às autoclaves que tenham uma fase de vácuo como parte do ciclo, devendo esta fase ser entendida como a fase de vácuo pré-ciclo de esterilização.

A fase de vácuo de uma autoclave, quando realizada antes da fase de aquecimento, tem por propósito expulsar o ar do seu interior, bem como do interior dos envoltórios dos materiais que estão a ser esterilizados.

Portanto, o teste tem por objetivo assegurar a efetividade da fase de pré-vácuo, assegurando que o ar removido não ingressará na câmara novamente.

Por sua vez, o teste de “*bowie dick*” atesta a remoção apropriada do ar, como também auxilia na detecção da presença de gases não condensáveis no vapor. Embora esse teste possa evidenciar que ar ainda se apresenta no interior da autoclave, este não poderá determinar a origem, podendo este ser devido a uma falha de integridade da câmara da autoclave e das bombas de vácuo ou devido à presença de gases não condensáveis no vapor (ar, CO₂).

Concluindo, um teste não dispensa o outro, visto que fornecem informações diferentes, devendo o primeiro ser realizado nas autoclaves que disponham de uma fase pré-vácuo, e o segundo sempre utilizado como uma estratégia de monitoramento da remoção apropriada de ar e de gases não condensáveis. Embora o segundo, englobe o primeiro, a informação advinda deste não permitirá determinar de imediato a causa raiz, como também não permite uma ação mais preventiva.

57. Art. 131

O que é Qualidade Adequada nesse artigo?

Refere-se à qualidade adequada para utilização em autoclave. Além de testes físico-químicos como TOC, Condutividade e endotoxinas (se aplicável) a empresa observar as referências técnicas de qualidade de vapor, como por exemplo, a EN 285.

Os seguintes parâmetros devem ser testados no vapor utilizado para autoclave conforme EM 285.

- Gases não condensáveis ($\leq 3,5\%$): ar, CO₂, NH₃, N₂, O₂ quando presentes no vapor podem atuar como isolantes térmicos e também podem impactar na temperatura do vapor saturado.
- Vapor superaquecido (não superior a 25°C): A presença de vapor superaquecido, devido à sua alta energia potencial, pode danificar a carga, seja pelo derretimento dos frascos plásticos, ou pela carbonização dos papéis utilizados como envoltórios, quando da condensação deste durante o ciclo de autoclavagem sobre a carga.
- Fração de Secura do Vapor (>0.95 w/w*): A presença de vapor sem o nível apropriado de umidade pode comprometer o nível de garantia de esterilidade da carga, uma vez que o vapor *molhado* não entrega o mesmo nível de energia para a carga.

Os testes de qualidade do vapor pela EM 285 devem ser executados nos pontos próximos à geração, mas principalmente nos pontos de uso. Devem ser executados na qualificação inicial e nas requalificações mediadas por mudanças que possam ter afetado a qualidade do vapor

Em relação a aditivos, a água de entrada do gerador de vapor não deve conter substâncias capazes de danificar a autoclave ou a carga.

58. Art. 131

Para casos de produtos acondicionados em embalagens intermediárias, como por exemplo "sobre-bolsa", onde o vapor não entrará em contato direto com a solução, ainda assim existe a necessidade de usar o vapor limpo?

A necessidade do uso do vapor puro está relacionada à aplicação. Deve-se utilizar vapor cujo condensado atenda às especificações necessárias ao contato com os materiais, componentes ou produtos naquela etapa do processo.

Isto fica ainda mais claro pela leitura do art. 131 que determina:

“Art. 131. Deve-se assegurar que o vapor usado para a esterilização seja de qualidade adequada e não contenha um nível de aditivos que possa causar contaminação dos materiais a serem esterilizados.”

Embora restrito à aplicação esterilização, a intenção do artigo é garantir que o vapor não seja fonte de contaminação. Portanto, neste contexto, a empresa deve via GRQ determinar qual a qualidade de vapor necessária à etapa de processo em que a esterilização transcorre.

O vapor utilizado nas indústrias farmacêuticas, pode de acordo com o processo de obtenção, segundo o *ISPE GUIDE: Water and Steam Guide Third Edition*, ser classificado como:

- **Plant Steam (Vapor Industrial):** Trata-se de vapor cuja obtenção se dá por meio de gerador de vapor do tipo Caldeira. A depender da água de entrada e da construção sanitária ou não da caldeira, pode vir a estar contaminando quimicamente com agentes antiincrustantes, anti-corrosivos, e microbiologicamente com endotoxinas e carbono orgânico total. Quando da utilização de caldeiras sanitárias, aditivos não voláteis ou água de entrada pré-tratada pode-se produzir um vapor industrial livre de contaminante químicos, sendo este denominado como *chemical free steam*, o qual produz um condensado que atende as expectativas regulatórias para água potável. Do ponto de vista do desempenho para a esterilização, geralmente o vapor industrial se apresenta em pressão maior com potencial para a geração de vapor superaquecido durante a expansão e com a presença de umidade em nível acima do desejado.
- **Pure Steam (Vapor puro):** Por vezes denominado como “*clean steam*” (*Vapor Limpo*), mas com nomenclatura padronizada pela Farmacopeia Americana em monografia específica e no capítulo 1231 como vapor puro, trata-se de vapor produzido por um gerador de vapor do tipo não caldeira, geralmente assemelhado a primeira coluna de um destilador multi-efeito, utilizando-se de água pré-tratada em sua entrada, sem qualquer adição de agentes químicos, podendo esta ser similar à água purificada ou para injetáveis. Seu condensado deve cumprir com os atributos para água para injetáveis no que se refere a endotoxinas, carbono orgânico total e condutividade. Limites microbianos, entretanto, não são aplicáveis pela natureza letal do vapor aos microrganismos.

Respeitando-se a máxima de que o vapor não deva ser fonte de contaminação ao processo de esterilização, o usuário deve definir o tipo de vapor a ser utilizado em seu processo de esterilização, via GRQ, atentando-se para a análise e avaliação dos seguintes parâmetros de acordo com o *USP CHAPTER 1231* e *ISPE GUIDE: Water and Steam Guide Third Edition*.

- **Qualidade do Vapor:** independente da qualidade química adequada à etapa do processo, vapor para fins de esterilização deve ser capaz de cumprir com a EM 285 no que se refere a Gases não condensáveis ($\leq 3,5\%$), Vapor superaquecido (não superior a 25°C) e Fração de Secura do Vapor (>0.95 w/w*). Note-se que tanto vapor industrial como vapor puro podem ser capazes de cumprir com estes critérios, devendo a empresa demonstrar o alcance destes, idealmente, em um

ponto de amostragem, imediatamente anterior à entrada da autoclave, e durante a utilização desta no ciclo de esterilização;

- Características químicas e microbiológicas: a qualidade mínima requerida no ambiente farmacêutico para a água que tenha contato direto com produtos ou equipamentos de produção é a potável. Esta linha de base também se aplica, portanto, ao vapor que tenha contato direto com superfícies ou partes de equipamentos produtivos ou com produtos que sofram a injeção direta do vapor ou o contato com este por meio de invólucros permeáveis. Se o processo de esterilização destina os componentes esterilizados ao processo asséptico, preocupações em relação a endotoxinas e carbono orgânico total surgem, sendo necessária a aplicação do vapor puro.

Assim, podemos apresentar aplicações possíveis para vapor industrial ou vapor limpo, a serem confirmados pela Sistema de Qualidade Farmacêutico via GRQ de cada empresa, em modo não exaustivo como:

- Vapor industrial: agente de transferência térmica em todas as aplicações sem contato direto (camisas, trocadores de calor, etc...);
- Vapor industrial livre de contaminantes: sanitização de sistemas de produção de água para uso farmacêutico com a necessidade de enxague posterior; agente umidificante em unidades de tratamento de ar que suprem áreas onde o produto não está exposto ou onde a qualidade do vapor industrial utilizado não seja deletéria ao produto exposto; esterilização em autoclave de SPPV ou SPGV quando acondicionadas em embalagens primárias não permeáveis ao vapor.
- Vapor puro: injeção direta de vapor em apresentações farmacêuticas parenterais ou não objetivando transferência térmica direta; sanitização de sistemas de produção de água para uso farmacêutico sem a necessidade de enxague posterior; agente umidificante em unidades de tratamento de ar que suprem áreas limpas ou onde o produto exposto possa ser prejudicado pelo vapor industrial; esterilização em autoclave de equipamentos de contato direto com o produto, tanques, recipientes ou material de embalagem primário; esterilização de soluções utilizados no processo produtivo em recipientes ou embalagens permeáveis ao vapor.

59. Art. 153

O teste da integridade do filtro deve ser feito antes e depois do envase?

A integridade do filtro antes do uso deve ser verificada após a esterilização, ou pode ser feito teste de integridade antes da esterilização?

O artigo é claro. A avaliação da integridade do filtro deve ser feita antes e depois do envase, de acordo com os parâmetros correlacionados com o desafio bacteriano durante sua validação.

O teste de integridade antes do uso é feito com o filtro já esterilizado e montado na posição de esterilização do produto.

Nas situações em que o Gerenciamento de Risco apontar que o teste de integridade antes do uso não fornece garantia de esterilidade adicional e que este paralelamente aumenta os riscos de diluição do produto pelo agente molhante ou de contaminação do produto, este deve ser evitado. No contexto atual, não há evidência científica de que um filtro não íntegro no teste pré-uso não seria detectado no teste pós-uso. (Ref: PDA – Points to Consider for Aseptic Processing – Part 1 – January 2015).

Para maiores detalhes, consultar o documento técnico *PDA Points to Consider for Implementation of Pre Use Post Sterilization Integrity Testing* (2020).

60. Art. 153

Fala-se da verificação do filtro imediatamente após o uso. Qual a interpretação quanto ao tempo?

Não há um tempo mínimo ou máximo, entretanto, recomenda-se que a informação quanto à integridade do filtro após seu uso seja obtida o mais rápido possível, uma vez que o conhecimento tardio pode invalidar as chances de reprocessar o lote, por nova filtração, pois o lote não filtrado adequadamente será considerado como não estéril e o *holding time* referente ao produto formulado não filtrado pode ter sido extrapolado.

A capacidade de a empresa conduzir rapidamente o teste depende do fato desta realizar o teste no filtro molhado pelo produto ou no filtro molhado por outra solução.

É desejável que a empresa realize o teste de integridade no filtro molhado pelo produto logo após aquele tenha sido utilizado para a filtração deste.

O teste no filtro molhado pelo produto propicia que a empresa teste o filtro nas condições correspondentes ao final do processo, dispensando uma etapa de enxague para remover o produto da membrana.

O enxague do produto e o teste com água podem levar a uma falsa falha no teste de integridade, motivada pela remoção incompleta do produto quando este tiver uma tensão superficial menor do que a da água, o que, por consequência, levaria a um menor ponto de bolha. O inverso também é possível, sobretudo para produtos com maior tensão superficial ou viscosos, possibilitando inclusive o mascaramento de falhas.

Para que o teste possa ser realizado de maneira mais rápida ao final do processo com o produto, os parâmetros do teste de integridade com o produto devem ser obtidos durante a validação do filtro, devendo estes serem correlacionados com o desafio bacteriano.

61. Art. 161

Para bolsa flexível também se aplica o teste de integridade?

A interpretação do art. 161 é que quando as embalagens finais forem fechadas por fusão, por exemplo, *Blow-Fill-Seal (BFS)*, *Form-Fill-Seal (FFS)*, bolsas de SPPV e SPGV, ampolas plásticas e de vidro, os parâmetros críticos e as variáveis que afetam a integridade da vedação deveriam ser avaliadas, determinadas, efetivamente controladas e monitoradas durante as operações.

Ampolas de vidro, frascos de BFS e embalagens de pequeno volume (>100mL) fechadas por fusão deveriam estar sujeitas 100% ao teste de integridade usando métodos validados.

Para embalagens de grande volume ($\geq 100\text{mL}$) fechadas por fusão, a amostragem reduzida por ser aceitável quando cientificamente justificada e baseada em dados que demonstrem a consistência do processo atual, e um alto nível de controle de processo.

Importante mencionar que inspeção visual não é um método aceitável de teste de integridade.

Não estão abarcados neste artigo os frascos ampola. Também não recebem esta obrigação os produtos oftalmológicos (tipicamente seguem o art. 162), a não ser que fechados por fusão (BFS) e declarados no registro como sem.

Em relação às bolsas e frascos flexíveis de grande volume, a Anvisa não cobrará a execução do teste de integridade em 100% dos recipientes, devendo cada empresa garantir por meio de seu Gerenciamento de Risco que os riscos relacionados são aceitáveis para este tipo de produto. Ressalta-se que para o art. 161 foi estabelecido período e transitoriedade, conforme disposto no art. 175.

62. Art. 161

Ampolas submetidas a teste de integridade realizado por ciclos de vácuo e pressão positiva em autoclave, podem ser consideradas como 100% testadas quanto a integridade?

Não. Os ciclos de vácuo utilizados pelas autoclaves têm como propósito finalístico auxiliar na secagem do material e não na detecção de microfuros. Esses ciclos não podem ser validados para a detecção de microfuros e, portanto, não podem ser utilizados como método finalístico na detecção deste problema.

Entretanto, podem ser usados como uma primeira barreira de controle para a detecção de grandes furos, sendo estas unidades eliminadas após a autoclavação. O uso desta primeira técnica de controle não dispensa o posterior teste das unidades por método capaz de ser validado para a detecção de microfuros, tais como os descritos no capítulo 1207 da Farmacopeia Americana.

63. Art. 161

Se empresa assegura a integridade dos recipientes através de (i) estudos de validação que desafiam a performance do recipiente e do sistema de fechamento do material de acondicionamento primário e (ii) controles em processo durante a manufatura do produto, entende-se que tais procedimentos atendem aos requerimentos do artigo 163. Este entendimento está correto?

Não no que se refere aos tipos de recipientes descritos no art. 161. Para estes casos de recipientes fechados por fusão como ampola de vidro ou plástico, é esperado inspeção 100%.

64. Art. 161 e Art. 162

O que é esperado para frascos plásticos de colírio?

Para produtos oftalmológicos, fechados por fusão e declarados no registro que não possuam conservantes com teste de eficácia comprovado, aplica-se o art. 161, sendo obrigatória a realização do teste de integridade em 100% dos recipientes fechados por fusão (*unit dose* ou flaconete).

Para produtos oftalmológicos, que não sejam fechados por fusão, aplica-se o art. 162, sendo necessário verificar a integridade do recipiente de acordo com procedimentos adequados. Exemplo de procedimento adequado seriam sensores (ou sistemas de visão) de falta de bucha,

tampa alta ou torta, em conjunto com um plano de amostragem periódica validado para inspeção visual e medida de torque, cobrindo todas as estações de torque.

65. Art. 162

Devido à dificuldade de encontrar referências bibliográficas ou normas para os testes de integridade, solicitamos orientação quanto aos métodos adequados para os testes nas diversas embalagens, tais como, frasco plástico, carpule, frasco ampola, spray, seringa preenchida, entre outros.

Considerando que a bibliografia é vasta, seguem algumas sugestões que a empresa pode utilizar:

- United States Pharmacopeia – Package Integrity Evaluation – Sterile Products (1207);
- United States Pharmacopeia – Package Integrity Leak Test Technologies (1207.2);
- Parenteral Drug Association - Technical Report n°. 27 – Package Integrity.

66. Art. 162

Considerando uma empresa fabricante de medicamentos na forma de colírios (portanto, estéreis), e tendo em conta os artigos 161 e 162 da IN 35/2019:

...

Art. 161. Recipientes fechados por fusão, como por exemplo ampolas de vidro ou de plástico devem ser 100% submetidas a testes de integridade.

Art. 162. As amostras de outros recipientes devem ser verificadas quanto à integridade, de acordo com procedimentos adequados.

...

Coloca-se a seguinte pergunta:

O Art. 162 se aplica também aos colírios ou apenas a produtos injetáveis parenterais?

De forma mais abrangente, considerando que o Art. 162 é abrigado pela Seção XVI (Da finalização de medicamentos estéreis) da IN 35/2019, coloca-se que o referido artigo se aplica aos medicamentos oftálmicos (já que são estéreis), dentre os quais constam os “colírios”.

67. Art. 164

De acordo com o Art. 164,

“Como o equipamento usado para crimpar os frascos ampola pode gerar grandes quantidades de partículas não viáveis, este deve ser instalado em uma estação separada das etapas anteriores com exaustão de ar adequada.”

No caso de instalações que produzem radiofármacos PET a partir de ciclotron, em que o envase asséptico é realizado logo após a produção e filtração esterilizante, não é viável crimpar os frascos em ambiente separado, uma vez que o envase todo deve ser realizado no interior da isoladora Classe A, para evitar tanto a exposição do frasco à contaminação, quanto a exposição do operador/manipulador às taxas de radiação não seguras. Como será tratada a exceção referente a este caso específico? Será acrescentado na IN de Radiofármacos?

O Guia PIC/S em seu anexo 3, referente às diretrizes complementares à fabricação de radiofármacos, fala através da Nota V. que outros métodos, diferentes dos descritos, são aceitáveis devido às particularidades existentes para esta classe de medicamentos.

A IN 128/2022 traz no art. 2º, § 3º, texto similar:

“§ 3º A avaliação de critérios das Diretrizes Gerais de Boas Práticas ou da presente Instrução Normativa deve observar a particularidade da produção em pequena escala dos medicamentos radiofármacos, garantindo que requisitos voltados à fabricação em grande escala sejam cobrados, quando da evidente redução de risco por sua utilização.”

A razão do art. 164 requerer que a crimpagem seja realizada em estação separada daquela destinada ao envase asséptico tem como fundamento impedir que as partículas desta operação posterior, contaminem os frascos abertos que estão sendo parte da operação anterior que é o envase.

A operação em pequena escala destinada a produção de radiofármacos, permite ajustes via GRQ que em paralelo com a permissibilidade dada no art. 2º, § 3º, podem, por exemplo, resultar na inserção de todas as tampas de borracha das poucas unidades envasadas, para que então a crimpagem seja realizada, impedindo assim que unidades ainda abertas sejam contaminadas por particulado desta operação, resultando no atendimento da intenção do art. 164.

68. Art. 165, parágrafo único

Sobre “...e depois os frascos fechados devem ser protegidos com um suprimento de ar de Grau A até que o lacre seja inserido”, entende-se que o ambiente não é requerido como Grau A, mas deve receber fluxo de ar Grau A?

Sim. O fluxo laminar deve fornecer ar Grau A em termos de partículas não viáveis quando operado e quando qualificado, em repouso, a 15-30 cm da superfície do filtro. Durante a operação, o interior do fluxo não precisa manter os requerimentos de particulado exigidos à área Grau A, devido à inerente geração de partículas do processo de crimpagem.

Em termos de partículas viáveis, tipicamente é monitorado como Grau C. O ambiente ao redor do fluxo de ar Grau A é Controlado Não Classificado. Em casos de uso de Isoladores ou RABs, o ambiente ao redor pode ser tipicamente grau D.

69. Art. 166

A rejeição dos frascos sem tampas ou com tampas deslocadas pode ser realizada manualmente por meio da detecção visual?

Sim. O importante é que a verificação seja feita antes da crimpagem, pois frascos com tampas deslocadas podem se tornar indetectáveis após a crimpagem.

Ressalta-se, entretanto, que é recomendada a verificação por sistema de visão ou equivalente, via sensores com rejeição automática, principalmente em linhas de velocidade mais alta (ex.: 80 frascos por minuto). A verificação humana por longos períodos se torna tediosa e mais sujeita a erros.

70. Art. 169, caput

Qual a expectativa da Agência com relação à frase "inspecionados individualmente"? A inspeção simultânea de mais uma ampola é aceitável, desde que o processo esteja devidamente validado?

O entendimento do art. 169, *caput*, é que quando a inspeção for manual e mais de um recipiente seja segurado por vez pelo operador, este deverá examinar cada um individualmente, alterando seu foco de visualização enquanto segura vários frascos. Ou seja, cada recipiente segurado, no caso cada ampola, será inspecionado, de acordo com as instruções do procedimento e qualificação do operador.

71. Art. 169, § 3º

Com relação ao Art. 169, §3º, uma vez que está escrito validado, é esperado que seja feito o desafio com o produto ou apenas o teste com um kit representativo do produto é suficiente?

Deve-se primeiramente separar validação de sistemas automáticos de qualificação de operadores para processos manuais de inspeção de produto. Ambos são fundamentais, mas se aplicam práticas distintas de acordo com as limitações de cada um.

De acordo com o Capítulo da USP 1790 (*VISUAL INSPECTION OF INJECTIONS*), seção 7, os padrões destinados tanto à atividade de qualificação como a de verificação rotineira da adequabilidade dos colaboradores ou da máquina, podem ser desenvolvidos:

- A partir de rejeitos caracterizados de lotes anteriores;
- A partir de material caracterizado e padronizado introduzido ou produzido no produto.

Portanto, a preferência se dá por produto, obtido naturalmente de rejeitos ou preparado a partir de material caracterizado e padronizado.

Uma ressalva se faz ao fato que os padrões devem conter uma única característica de defeito ou um único tamanho de partícula, quando destinados à determinação de sua probabilidade de detecção (POD) e posterior montagem de conjuntos de teste destinados a qualificação de operadores ou máquinas, bem como verificação periódica (desafio).

Outro ponto é que o *material caracterizado e padronizado* descrito acima deve preferencialmente ser preparado e padronizado a partir dos materiais que normalmente estão disponíveis como contaminantes particulados do produto, ou seja, vidro, aço inox, polímero da tampa, plástico, fibras, silicone, dentre outros. Esses materiais são preferíveis a padrões esféricos disponíveis comercialmente, que encontram maior utilidade para a atividade de calibração das máquinas, durante a qualificação inicial ou requalificação, enquanto para fins de desafio, incluindo

aqui o aplicável a inspeção do tipo manual, os padrões produzidos a partir dos materiais originais, são mais adequados.

Acrescentando informação advinda da pesquisa realizada pelo PDA em 2014, sobre inspeção visual (<https://www.pda.org/bookstore/product-detail/2894-2014-visual-inspection-survey>), temos que é prática de desafio no processo de inspeção visual automática, a execução antes do início de cada lote.

72. Art. 172, inciso I

No artigo 172, inciso I, o que seria considerado "intervenções significativas"? O fato de todas as intervenções serem desafiadas em Media Fill já seria suficiente ou mesmo assim seria necessário a retirada de amostras após "intervenções significativas"?

A intenção do artigo é que as amostras destinadas ao controle de qualidade de medicamentos preparados assepticamente sejam retiradas após as intervenções, e não somente amostras randômicas ao início e final do lote.

A seleção destas amostras dá a possibilidade de maior poder ao teste de esterilidade que será executado, no que este representará uma foto do momento em que a intervenção seja executada.

Por intervenção significativa, a empresa deve entender as inerentes ou corretivas, dando prioridade às de maior criticidade, não sendo necessária a retirada de amostras para todas as realizadas, visto que a validação do processo asséptico as qualificou, havendo retirada referente às intervenções determinadas pelo GRQ como de amostragem necessária.

Exemplos de intervenções críticas são trocas de bombas, troca de material primário, troca de agulhas de envase.

Se for necessário refazer o setup da máquina durante o envase devido à por exemplo uma quebra da máquina, deve se quebrar o lote neste exemplo em duas partes e deve ser feito o controle de qualidade de esterilidade em ambas partes.

Ambos controles devem ter o número total de unidades como se fossem lotes separados, e obedecer os mesmos critérios de início, fim e após intervenções consideradas críticas.

III. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE INSUMOS E MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS – IN nº 127, de 30 de março de 2022

1. Art. 4º

No Anexo que se refere à tabela das atividades de fabricação dentro do escopo da norma, as terapias avançadas não foram incluídas, conforme consta no guia do PIC/S.

Considerando que atualmente já há uma resolução específica de BPF para as terapias gênicas, esclarecer a aplicabilidade da IN para terapias avançadas.

Conforme art. 2º, parágrafo único, da IN 127/2022 “As Boas Práticas de Fabricação (BPF) de produtos de terapias avançadas (ATMP) não fazem parte do escopo dessa normativa.”

As disposições do PIC/S para terapia gênica não foram incluídas justamente pelo fato da Anvisa já dispor de normativa para tal e pelo fato do Anexo II estar em revisão pelo PIC/S, com sinalização por este, de que as terapias gênicas serão retiradas do referido anexo.

IV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS RADIOFÁRMACOS – IN nº 128, de 30 de março de 2022

1. Art. 3º

Considerando o art. 3º da IN nº 128/2022, haverá revisão do texto da RDC nº 67/2007 para inclusão dos radiofármacos e suas particularidades? Hoje o texto da referida norma não considera a classe de medicamentos radiofármacos.

De fato, a RDC 67/2007 não regimenta a manipulação de radiofármacos em radiofarmácias. No entanto, a atualização da RDC 67/2007 no que tange à manipulação supracitada está incluída como o projeto “8.42.1.a Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Preparação de Radiofármacos em estabelecimentos de Saúde e Radiofarmácias”, presente na [Agenda Regulatória 2021-2023 da Anvisa](#).

Destaca-se que a manipulação de radiofármacos em radiofarmácias deve obedecer ao contido no artigo 5º da RDC 451/2020, o qual prevê que “*somente os radiofármacos que atendam ao preconizado nesta Resolução poderão ser comercializados e distribuídos no País*”.

2. Art. 3º

A RDC 67/2007 será revisada para inclusão da preparação de medicamentos radiofármacos em radiofarmácias utilizando kits registrados? Pois esta atividade não é abrangida pela citada RDC nem por esta IN.

Conforme explicado na questão anterior, a atualização da RDC 67/2007 no que tange a manipulação supracitada já está prevista como o projeto “8.42.1.a Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Preparação de Radiofármacos em estabelecimentos de Saúde e Radiofarmácias”, presente na [Agenda Regulatória 2021-2023 da Anvisa](#).

A preparação de radiofármacos com o uso de componentes radioativos regularizados deverá ser abrangida pela revisão da RDC 67/2007.

3. Art. 5º

Qual a aplicação deste Artigo? O artigo não contempla os kits frios (liofilizados)? Estes não são potencialmente perigosos, logo estão excluídos da norma? Esclarecer.

Realmente o artigo 5º não abrange os componentes não radioativos, os quais não possuem atividade radioativa potencialmente perigosa, conforme descrito no artigo.

No entanto, a fabricação de kits frios não está excluída da norma de Boas Práticas de Fabricação. O que ocorre é que o artigo 5º informado apenas ressalta os perfis de risco de cada cenário produtivo.

4. Art. 7º

Quais os critérios devem ser seguidos para postergar a realização de determinados testes antes da liberação de medicamentos radiofármacos?

Conforme o art. 7º, *caput*, alguns medicamentos radiofármacos podem ser liberados antes da conclusão de todos os testes de controle de qualidade.

Ademais, no parágrafo único do referido artigo, é determinado que

“Parágrafo único. Na situação a que se refere o caput deste artigo, a descrição exata e detalhada de todo o processo de liberação, incluindo as responsabilidades do pessoal envolvido e a avaliação contínua da efetividade do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica é essencial.”

Cabe à empresa estabelecer os critérios e os procedimentos apropriados, considerando os princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade dentro do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, que permitam a liberação de medicamentos radiofármacos antes da conclusão de todos os testes de controle de qualidade.

Normalmente a liberação do medicamento radiofármaco antes da conclusão dos testes de controle de qualidade está relacionada à impossibilidade de conclusão dos testes em tempo compatível com o tempo de meia vida do produto.

5. Art. 8º

Este artigo não é aplicável aos kits frios. Qual a expectativa da Agência para estes produtos?

Definir substância ativa na aplicação deste artigo.

Qual a expectativa da Agência com este artigo em relação aos radiofármacos PET?

Normalmente a fabricação de kits frios é semelhante aos medicamentos estéreis comuns, no entanto são definidos como radiofármacos devido ao seu propósito de uso.

Segundo o item VII do art. 3º da RDC 451/2020, insumo farmacêutico ativo é definido por:

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

No caso dos componentes não radioativos, antes da marcação, não se aplica a definição de IFA, pois não há componente ativo na formulação.

No caso de radiofármacos usados para exames PET (*Positron Emission Tomography*), exemplificando o caso do produto de FDG, considera-se como IFA o Flúor 18 e como medicamento a fludesoxiglicose 18F.

6. Art. 14

Qual a definição de “contaminação” neste artigo? Exemplifique.

As definições de contaminação e contaminação cruzada estão contempladas na RDC 658/2022, art. 3º, incisos IX e X, sendo aplicáveis ao art. 14 da IN 128/2022.

“Art. 3º Para fins desta Resolução e das instruções normativas vinculadas a ela, aplicam-se as seguintes definições:

(...)

IX - contaminação: introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, pesagem, formulação, produção, (re)embalagem, armazenamento ou transporte;

X - contaminação cruzada: contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado durante as etapas de amostragem, pesagem, formulação, produção, (re)embalagem e armazenamento;”

7. Art. 18

Entendemos que treinamentos internos em radioproteção pela equipe responsável são suficientes para atender este item. Está correto o entendimento?

Cabe à empresa demonstrar que, no caso citado, os treinamentos internos são capazes de prover conhecimento adicional em radioproteção, em alinhamento com as prerrogativas da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

8. Art. 21

Qual a diferença entre “produto radioativo” e “radiofármacos”.

Conforme a RDC 451/2020, radiofármaco é definido como:

“medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos. Os radiofármacos compreendem, também, os componentes não-radioativos para marcação e os precursores radiofarmacêuticos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos”.

Produto radioativo seria uma terminologia mais ampla, que pode estar abrangendo outros produtos com características radioativas que não somente os radiofármacos.

Considerando que a IN 128/2022 restringe-se a medicamentos, o termo “produtos radioativos” descrito no Art. 21 deve ser subtendido como medicamento radiofármaco.

9. Art. 24

O que este artigo acrescenta em relação às normas de radioproteção da CNEN? Exemplifique. O artigo não contempla os kits frios (liofilizados).

Os fabricantes de radiofármacos devem cumprir com as normas específicas da CNEN, sem prejuízo à certificação de BPF pela Anvisa.

O tema de radioproteção e autocontenção limita-se às substâncias radioativas, não se aplicando à produção de componentes não radioativos, desde que estas instalações não manuseiem componentes radioativos.

10. Art. 27

O artigo se refere a qual tipo de contaminação? Exemplifique.

A definição de contaminação está contemplada na RDC 658/2022, art. 3º, inciso IX, sendo aplicável ao art. 27 da IN 128/2022

RDC 658/2022

“Art. 3º Para fins desta Resolução e das instruções normativas vinculadas a ela, aplicam-se as seguintes definições:

(...)

IX - contaminação: introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, pesagem, formulação, produção, (re)embalagem, armazenamento ou transporte;”

Entende-se que são consideradas as mesmas contaminações previstas no artigo 25 da IN 128/2022: *“Medidas devem ser estabelecidas e implementadas para prevenir a contaminação a partir de pessoal, materiais, radionuclídeos, dentre outras fontes.”*

Portanto, em situações de abertura de equipamento, precauções necessárias para evitar qualquer tipo de contaminação ao produto. Os aspectos gerais de contaminações em empresas fabricantes de radiofármacos podem ser encontrados na Subseção I da Seção III da IN 128/2022

Com relação ao artigo 27 da IN 128/2022, em equipamentos aos quais são utilizados em situação de abertura, precauções adicionais devem ser implementadas. Tais precauções podem envolver, por exemplo, procedimentos e treinamentos específicos, bem como a própria proteção das estações de trabalho e seu ambiente adjacente.

11. Art. 27

O que a Anvisa espera de justificativa? O atendimento das normas de radioproteção é aceitável (CNEN)?

Com relação às medidas de minimização de risco de contaminação, não somente as normas de radioproteção devem ser cumpridas, como também as Boas Práticas de Fabricação devem ser implementadas.

As medidas de mitigação adequadas devem ser baseadas em um Gerenciamento de Risco que considere aspectos técnicos-científicos, que podem englobar procedimentos e treinamentos específicos, equipamentos apropriados ao uso, definição de medidas de higiene, dentre outros.

12. Art. 35

O Art. 35 claramente tem objetivo de tratar de medidas de proteção à radiação. Porém, as normas de radioproteção atuais permitem a recirculação parcial do ar dos laboratórios, desde que mantido o devido controle. Por este motivo, a maioria das instalações de fabricação de radiofármacos não trabalha com 100% de extração dos locais em que se manuseia produtos radioativos. O que a ANVISA espera como justificativa aceitável? O atendimento às diretrizes de radioproteção é aceitável?

Sim, o atendimento às diretrizes e exigências de radioproteção estabelecidas pela CNEN são suficientes para o atendimento desta Instrução Normativa. A Autorização de Operação expedida pela CNEN e válida é suficiente para embasar a justificativa para recircular o ar de áreas onde produtos radioativos são manuseados, uma vez que a fiscalização por parte do órgão leva em consideração os critérios do ar e de monitoramento das áreas (no que diz respeito à radiação).

Deve haver registro de Gerenciamento de Risco referente ao tema da avaliação do projeto e qualificação do sistema de ar relacionado não somente à classificação da área, mas como ao tema de radioproteção, com as devidas justificativas técnicas para medidas tomadas, além de definir medidas de monitoramento a serem implementadas.

13. Art. 46

Por exemplo, dispositivo descartável utilizado nos equipamentos de produção que são substituídos lote a lote, porém não entram em contato com o produto, não seria considerado matéria-prima, correto?

Conforme definição contida na RDC 658/2022: “matéria-prima: qualquer substância utilizada na produção de medicamentos, excluindo os materiais de embalagem”.

Desta forma, qualquer material que não seja destinado à embalagem e seja utilizado no processo produtivo, é considerado matéria-prima e, portanto, deve possuir especificação compatível com a finalidade de uso. Exemplos de matérias-primas seriam: reagentes de síntese, gases, diluentes, dentre outros.

Com relação à necessidade do estabelecimento de especificações, deve-se observar também os artigos 46 e 47:

“Art. 46. As especificações devem estar estabelecidas e documentadas para matérias-primas, materiais de rotulagem e embalagem, intermediários críticos e o medicamento radiofármaco acabado.

Art. 47. Especificações devem estar em vigor para quaisquer outros itens críticos usados no processo de fabricação, como auxiliares de processo, juntas, kits para filtração esterilizante, que possam ter um impacto crítico na qualidade.”

Ou seja, independentemente do material ser considerado matéria-prima, materiais intermediários, consumíveis, e outros, devem possuir especificação definida.

14. Art. 47

Qual a expectativa da Agência para atendimento deste item. Será necessário a análise de CQ, respeitar prazo de quarentena? A maioria destes itens não é farmacopeico.

Deve haver especificações determinando atributos críticos e, se aplicável, deverão ser testados a fim de assegurar a qualidade do material e sua adequabilidade ao uso. As especificações não necessariamente são farmacopeicas, podendo ser obtidas através do fornecedor do material ou de normas técnicas, como por exemplo, a ABNT.

Sempre que possível e, com base em Gerenciamento de Risco e qualificação do fornecedor, além da criticidade do material, devem ser realizadas análise de controle de qualidade e outras quaisquer que possam assegurar a especificação estabelecida.

As análises de controle de qualidade podem ser baseadas em normas de referência e possuem embasamento técnico e profundidade adequadas à classificação do material.

Destacamos ainda o definido na RDC 658/2022, em seu artigo 14, inciso VI:

“Art. 14. Os requerimentos básicos do Controle de Qualidade são:

(...)

VI - os resultados da inspeção e dos testes realizados nos materiais, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser registrados, demonstrando que foram formalmente avaliados em relação à especificação, que deve incluir a revisão e avaliação da documentação relevante de produção e uma avaliação dos desvios dos procedimentos especificados;”.

15. Art. 50

De acordo com o Art. 127 da RDC nº 658/2022,

“A documentação de lote deve ser mantida por um ano após a expiração do lote a que se refere ou por pelo menos, cinco anos, após a certificação do lote por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, o que for mais longo.”.

Porém, o art. 50 da IN nº 128/2022 estabelece que

“Os registros devem ser mantidos por, pelo menos, três anos, a menos que outro período seja definido em legislação específica.”.

Qual dos artigos/tempos de guarda de documentos devemos seguir?

Ainda, nos casos em que o produto é obrigatoriamente utilizado/consumido no mesmo dia em que é fabricado (pois sua validade é de 12 horas, como para o FDG (18 F)), é necessário todo este tempo de guarda de registros e documentação?

Esclarecemos que o artigo 127 da RDC 658/2022 trata de tempo de guarda da documentação de lote, ou seja, documentos críticos relacionados à fabricação de um lote, devendo ser seguido o prazo definido como cinco anos de retenção.

Já o artigo 50 da IN 128/2022 trata de tempo de retenção para registros em geral (não diretamente relacionados à fabricação de lote), os quais devem ser retidos por, pelo menos, três anos.

16. Art. 54

Este artigo se aplica para medicamentos radiofármacos tipo PET no que diz respeito à manutenção da esterilidade do filtro para o teste de integridade, uma vez que é realizado após a finalização do processo produtivo (durante o CQ do lote)?

Sim, o artigo 54 da IN 128/2022 se aplica a medicamentos radiofármacos para uso em exames PET (*Pósitron Emission Tomography*), com envase asséptico, que são aqueles preparados com radioisótopos emissores de pósitrons, como o FDG-18.

Para produtos esterilizados por método de filtração em membrana esterilizante, é essencial a realização do teste de integridade da membrana após uso, a fim de assegurar que a esterilização do produto ocorreu efetivamente. Considerando a necessidade de proteção contra a radiação, pode ser aplicado procedimento de espera do tempo de decaimento que seja considerado seguro para manuseio do filtro, no entanto, tal tempo deve ser compatível com o tempo necessário para liberação do resultado do teste de integridade do filtro antes do consumo do produto, uma vez que tal resultado é essencial para a liberação do lote.

17. Art. 55

O art. 55 e seu parágrafo único podem ser utilizados para exceção da verificação on-line dos PET?

Considerando que a IN 128/2022 é uma diretriz complementar à RDC 658/2022, ela pode ser utilizada sempre que necessário para comprovação de adequabilidades específicas aos medicamentos radiofármacos. A execução de atividades de embalagem manuais serão aceitáveis e justificáveis em se tratando de produtos com lotes muito pequenos, como por exemplo, os radiofármacos (que muitas vezes são até customizados para o paciente), deste modo, verificação on-line para radiofármacos utilizados em exames PET (*Pósitron Emission Tomography*) não são aplicáveis, caracterizando-se como uma exceção ao Art. 215 da RDC 658/2022.

18. Art. 57, inciso II

No inciso II, o que seria "certificação documentada pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica"? O esclarecimento é importante, pois o termo é empregado no artigo 59 que corresponde à liberação de radiofármacos associados à radionuclídeos com meias-vidas longas, podendo impactar no cumprimento deste artigo.

O entendimento é o mesmo do aplicado para o art. 8º, inciso XV da RDC 658/2022.

Ver resposta ao [Art. 8º, inciso XV](#).

A certificação documentada seria o registro físico ou eletrônico que comprove que a pessoa delegada pelo SGQ cumpriu todas as etapas de liberação do lote previstas em procedimento, seja liberação parcial ou final, e que atestou a conformidade com os requerimentos das autorizações

relevantes. Adicionalmente, esclarecemos que nos casos de registros eletrônicos devem ser cumpridas as validações do sistema informatizado.

19. Art. 59, § 1º

Por exemplo, a Farmacopeia Americana preconiza 30 horas. Prazos maiores, desde que validados para o teste de esterilidade, cumpriram o disposto na IN?

Esclarecemos que a IN 128/2022 não preconiza a isenção da realização dos testes de esterilidade. Em caso de radiofármacos associados a radionuclídeos com tempos de meias-vidas longas, os prazos de decaimento devem ser definidos e, conforme preconizado no §2º deste artigo 59: “*Todos os testes, incluindo o de esterilidade, devem ser realizados assim que possível*”.

20. Art. 69

Como a ANVISA pretende que seja feito esse acordo com a autoridade sanitária competente, sendo permitidas outras condições?

Considerando a delegação de responsabilidades prevista na IN 32/2019, as autoridades sanitárias competentes devem ser procuradas através de seus respectivos canais de comunicação para que se manifestem formalmente quando da necessidade de acordos, conforme previsto no artigo 69 da IN 128/2022. De preferência, estas condições devem ser discutidas no ato da realização de inspeções sanitárias de rotina.

Estas condições não podem ser implementadas sem a manifestação formal das autoridades sanitárias competentes.

No caso das empresas localizadas nos estados sob responsabilidade da Anvisa, as solicitações devem ser encaminhadas via Fale Conosco ou solicitação de reunião via sistema parlatório para encaminhamento dos esclarecimentos.

V. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE GASES SUBSTÂNCIAS ATIVAS E GASES MEDICINAIS – IN nº 129, de 30 de março de 2022

1. Art. 2º, parágrafo único

A operação de enchimento de tanques de clientes (in loco, nos hospitais, a partir de caminhões tanques enchidos em determinada fabricante de gases) enquadra a empresa executora como envasadora?

Não. Neste caso a empresa que dispensa o gás substância ativa no tanque do cliente (hospital) enquadra-se como uma distribuidora.

Conforme o art. 2º, parágrafo único, “*A fabricação e o manuseio de Gases Medicinais em serviços de saúde para uso próprio não estão abrangidos por esta Instrução Normativa.*”

Ademais, segue definição de envasadora, de acordo como art. 3º, inciso IV:

“IV - envasadora: empresa de gases medicinais que promova o envase (enchimento) de recipientes como cilindros e tanques criogênicos móveis, nos quais os produtos se encontram prontos para uso;”

2. Art. 2º, parágrafo único

Além dos serviços de saúde estarem fora da IN, as PSA também estarão em outra normativa?

Conforme o art. 2º, parágrafo único, “*A fabricação e o manuseio de Gases Medicinais em serviços de saúde para uso próprio não estão abrangidos por esta Instrução Normativa.*”

Portanto, a IN 129/2022 não se aplica à fabricação e manuseio de gases medicinais nos serviços de saúde, a menos que as atividades sejam consideradas “preparações industriais ou fabricação” para suprimento de demandas externas.

E, por consequência, também não é escopo da referida norma a regulamentação sobre o uso das chamadas *Pressuring Swing Adsorption* (PSA), também conhecidas por usinas concentradoras, nos ambientes hospitalares.

Respeitando-se as atribuições e responsabilidades dos diferentes entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), no momento, a GGFIS informa que não consta da agenda regulatória da Anvisa a iniciativa para a regulamentação do uso das chamadas PSA em ambientes hospitalares.

3. Art. 2º, parágrafo único

Considerando o art. 2º, parágrafo único, é necessária a retirada deste parágrafo único, bem como a revisão da RDC nº 50/2002 para que seja retirada a possibilidade de se ter usinas concentradoras, que propiciam teor de oxigênio de apenas 92%. As disposições não estão de acordo com o enquadramento de gases medicinais como medicamentos, nem com as monografias da Farmacopeia Brasileira, recentemente publicadas. Ademais, independentemente do local de produção do medicamento,

questões técnicas mínimas devem ser respeitadas de modo a resguardar saúde da população.

RDC 50/2002:

“SISTEMAS DE ABASTECIMENTO Além das orientações de caráter geral contidas no item 7.3.3, deverão ser observadas as seguintes orientações específicas:

a) Centrais de suprimento com cilindros: Contêm oxigênio no estado gasoso mantido em alta pressão. Devem ser duas baterias de cilindros sendo um de reserva, que fornecem o gás à rede de distribuição sem interrupção. A capacidade da central deve ser dimensionada de acordo com o fator de utilização previsto e a frequência do fornecimento, sendo no mínimo igual ao consumo normal de dois dias, a não ser nos casos de fornecimento comprovado mais frequente ou mais dilatado.

b) Centrais de suprimento com tanque criogênico: Contêm o oxigênio no estado líquido que é convertido para o estado gasoso através de um sistema vaporizador. Esse tipo de instalação tem uma central de cilindros como reserva para atender a possíveis emergências, com um mínimo de dois cilindros, e ambos dimensionados de acordo com o fator de utilização proposto e a frequência do fornecimento.

c) Usinas concentradoras: O terceiro sistema é constituído de máquinas acionadas por energia elétrica que obtêm o oxigênio medicinal a no mínimo 92%, a partir do ar atmosférico através de peneiras moleculares, necessitando de um outro tipo de sistema como reserva. Nos postos de utilização de oxigênio gerado por usinas concentradoras localizados nas áreas críticas de consumo, deve haver identificações do percentual de oxigênio. O sistema deve interromper automaticamente o funcionamento da usina quando o teor do oxigênio na mistura for inferior a 92%. O sistema reserva deve entrar em funcionamento automaticamente, em qualquer instante em que a usina processadora interrompa sua produção.”

É importante disciplinar em legislação sobre a atuação do responsável técnico/do responsável pela liberação de produtos em fabricantes e envasadores de gases medicinais, sendo sugestão estabelecer a necessidade deste profissional deter nível superior (ainda, por ser medicamento, avaliar definir que deve ser farmacêutico), conhecimento nos processos desenvolvidos, além da necessidade de estar no estabelecimento em que o produto é fabricado.

É realidade a aprovação remota de produtos, por profissionais que avaliam resultados de análises, mas não acompanham processo e avaliam/se cientificam de possíveis desvios ocorridos que podem implicar na não qualidade/segurança do produto.

Na prática das inspeções, verificamos a necessidade de se ter conceituado em legislação “estação de enchimento”. Conforme RDC nº 69/2008, “equipamento ou aparato destinado a esvaziar e encher um ou mais recipientes de gás”. Vale explicitar a necessidade de esclarecer se uma estação de enchimento seria uma dada baia ou um conjunto de baias. Isto porque, pela RDC nº 69/2008, a amostragem definida para ensaios analíticos é por “estação de enchimento” e sabidamente

empresas enchem mesmo lote em mais de uma baia, restando dúvidas se teriam que amostrar por baia ou lote por não estar claro o conceito de “estação de enchimento”.

É importante estabelecer na legislação o conceito de envasador, pois alguns Estados elaboraram legislações sobre distribuidores de gases medicinais, havendo falta de padronização do que seria um envasador de oxigênio líquido, por exemplo, que adquire da fabricante o produto líquido e descarrega este em tanques criogênicos de clientes.

A operação de enchimento de tanques configura um envase, devendo este ser enquadrado como envasador? Temos relatos de empresas que têm desempenhado esta atividade. Destacamos, complementarmente a necessidade de padronização das exigências para distribuidores de gases medicinais nacionalmente, bem como destas empresas obterem AFE, conforme disposto na Lei nº 6.360/1976.

O art. 2º, parágrafo único, foi mantido, visto que a IN 129/2022, a exemplo da antiga RDC nº 69/2008, pelo seu escopo, não deverá se aplicar à fabricação e ao manuseio de gases medicinais em serviços de saúde para uso próprio.

Comunicamos que a proposta de revisão da RDC nº 50/2002 não será aqui comentada/debatida, visto que a norma de BPF de medicamentos não abarca a referida RDC.

Dispositivos relacionados ao profissional Responsável Técnico de empresas fabricantes/avasadoras de gases medicinais não foram inseridos no texto da IN 129/2022, visto que tal dispositivo já consta definido do texto da RDC 658/2022.

Ainda em relação às disposições sobre o Profissional Responsável Técnico, cabe lembrar que se trata de matéria já regulamentada pelos respectivos Conselhos Profissionais (dentre eles o Conselho Federal de Farmácia).

Foi estabelecida a definição de estação de envase (enchimento), conforme art. 3º, inciso V, da IN 129/2022, transcrito abaixo:

“V - estação de envase (enchimento): estrutura que permite que um ou mais recipientes de gás sejam esvaziados ou cheios ao mesmo tempo, desde que conectados a um mesmo manifold;”

Comentários acerca de concessão de AFE (Lei 6.360/76) não serão aqui tecidos, visto que não está dentro do escopo de BPF de medicamentos.

Por fim, o texto da IN 129/2022, art. 3º, foi alterado de forma a abrigar a seguinte definição para “avasadora”:

“IV - avasadora: empresa de gases medicinais que promova o envase (enchimento) de recipientes como cilindros e tanques criogênicos móveis, nos quais os produtos se encontram prontos para uso;”

4. Art. 3º, inciso XIII e § 1º

Porque os “gases a granel” passaram a ser considerados como “gás substância ativa?”

O termo “gás substância ativa” (GSA) foi adotado, tendo vista que constam das próprias definições do documento PIC/S Annex 6 (*Manufacture of Medicinal Gases*), o qual originou a tradução do texto da IN em comento.

Para complementação, ver resposta ao [Art. 3º, incisos XIII e XIV, e § 1º e § 2º](#).

5. Art. 3º, incisos XIII e XIV, e § 1º e § 2º

Qual a diferença entre “gás substância ativa” e “gás medicinal”?

De maneira a deixar mais claro o texto da norma, de forma que a tradução se aproximasse o mais possível do texto original em inglês, comunica-se que a IN 129/2022, em atendimento a uma proposta/sugestão recebida durante o período de vigência da consulta pública, substitui o termo “insumos farmacêuticos ativos gasosos” (IFAG) por “gás substância ativa” (GSA).

Assim, as definições de gás substância ativa e gás medicinal estão transcritas abaixo:

“Art. 3º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

(...)

XIII - gás medicinal: gás destinado a tratar ou prevenir doenças em humanos, ou administrados a humanos para fins de diagnóstico médico ou para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

XIV - gás substância ativa (GSA): qualquer gás destinado a ser substância ativa para um medicamento;

(...)

§ 1º No que se refere ao inciso XIII do caput deste artigo, o GSA é considerado gás medicinal, quando armazenado e pronto para uso.

§ 2º No que se refere ao inciso XIV do caput deste artigo, nos casos excepcionais nos processos contínuos, em que o armazenamento/acondicionamento intermediário do GSA (entre a produção do próprio GSA e a produção do medicamento) é impossível ou não ocorre, o próprio GSA, já acondicionado e pronto para uso, é considerando gás medicinal.”

Para ilustrar, e finalmente responder à pergunta, damos o seguinte exemplo:

O produto, aqui definido como “intermediário/granel”, por exemplo transportado em caminhões, desde à planta/usina/empresa “separadora de ar” até a unidade/estabelecimento/empresa “envasadora/enchedora” de cilindros/tanques criogênicos, é considerado “gás substância ativa” (GSA).

Ou seja, para efetivamente tornar/ser considerado um medicamento tido como “produto acabado”, o gás substância ativa, no mínimo, ainda será submetido ao acondicionamento final para uso.

Já o mesmo produto, ainda que por ora, aqui também definido como “intermediário/granel”, transportado (em caminhões) da planta “separadora de ar” até o hospital (e seja transferido para o tanque de armazenamento que suprirá as linhas de uso), é considerado medicamento tido como “produto acabado”. Ou seja, o próprio “gás medicinal.”

6. Art. 21

É possível envasar gases medicinais e outros gases na mesma rampa?

A empresa pode, excepcionalmente, envasar gases utilizados para outros fins médicos em manifold/rampa utilizada para gases medicinais. Para tanto, com base em avaliação de risco e implementação de procedimentos de controle, a empresa deve observar os requisitos de norma abaixo:

“Art. 21. O sistema de abastecimento de manifolds deve ser dedicado a um único gás medicinal ou a uma dada mistura de gases medicinais.

§ 1º Excepcionalmente, o abastecimento de gases utilizados para outros fins médicos em manifolds dedicados a gases medicinais pode ser aceitável se:

I - justificado e realizado de maneira controlada;

II - o gás utilizado para outros fins médicos tenha a mesma qualidade ou qualidade superior à do gás medicinal;

III - ambos estejam sob os mesmos padrões de BPF;

IV - na linha de suprimento da área de enchimento do gás para outros usos médicos tenha válvula de retenção para evitar refluxo e possíveis contaminações; e

V - a etapa de enchimento deve ser feita em campanha.”

7. Art. 21, inciso V

O trabalho em regime de campanha é estritamente necessário para que a empresa, porventura, possa compartilhar os sistemas de abastecimento de manifolds, entre gases medicinais e gases utilizados para outros fins médicos?

Ainda que tenha havido contribuição para que o termo “campanha” fosse substituído por “lote”, foi decisão da Anvisa manter a tradução literal para o art. 21, inciso V (a etapa de enchimento deve ser feita em campanha), conforme o texto constante do documento *PIC/S Annex 6 (Manufacture of Medicinal Gases)*: “...Filling should then be carried out by campaigns.”

A primeira justificativa para tal decisão foi par que o texto da IN 122/2022 não divirja das diretrizes constantes do guia do PIC/S. Na seara de gerenciamento de riscos, tecnicamente, é inegável que o trabalho em regime de campanha é uma medida organizacional de grande poder, de maneira a mitigar a possibilidade de contaminação cruzada entre diferentes produtos de quaisquer processos produtivos.

Entretanto, a eficácia da contribuição de um regime de campanha na minimização do risco de contaminação cruzada depende de fatores como implementação e execução de procedimentos (de limpeza; troca de produtos; inspeção/liberação de equipamentos ou linhas ou ainda de áreas produtivas) por colaboradores (entenda-se operadores) devidamente capacitados, treinados e conscientes dos conceitos de qualidade. É importante, inclusive, a conscientização dos operadores de que a qualidade do produto deve ser construída no/ao longo de todo e quaisquer processos, e não apenas basear-se em ensaios finais de liberação do produto para o mercado.

No mais, ainda que a empresa não trabalhe em campanha, devido a fatores limitantes relacionados às variações de demanda do mercado e capacidade produtiva, planejamento e cronograma de produção, cabe à empresa garantir e demonstrar que os controles implementados são eficientes em mitigar o risco de contaminação cruzada entre os diferentes gases medicinais.

Por fim, recomenda-se que o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica das empresas proceda o gerenciamento de risco de contaminação cruzada, pautando-se numa interpretação holística dos dispositivos normativos.

8. Art. 23

O que se entende por dossiês/registros de fabricação de gases medicinais em cilindros e tanques criogênicos móveis? São os certificados dos lotes de produto?

Os certificados dos lotes dos produtos são um dos elementos constituintes dos dossiês/registros de fabricação de lotes de produtos.

Por sua vez, os dossiês/registros de fabricação são documentos mais abrangentes, visto que devem contemplar os dados constantes dos incisos I ao XV do parágrafo único do próprio Art. 23 da IN em comento. Em essência, os dossiês e registros de fabricação de cada lote de gás medicinal (em cilindro ou tanque criogênico móvel) têm o objetivo de permitir a rastreabilidade em aspectos significativos das operações produtivas (de envase).

9. Art. 24, caput

Todos os gases fornecidos devem ter registros de lotes mantidos, bem como é importante que haja certificado deles a serem apresentados ao cliente. Ainda, dados de lotes dos produtos dos tanques dos hospitais devem ser mantidos pelos hospitais, não cabendo atribuir isto aos fabricantes/embaladores. Esclarecer.

Ressalta-se que o dispositivo da norma não almeja criar responsabilidades e requisitos adicionais para as empresas de gases medicinais, além do que já requer quaisquer boas práticas e a relação de consumo entre fornecedor/cliente.

Ainda que a empresa fornecedora de gases medicinais proveja cópia do certificado do(s) lote(s) de produtos (gases medicinais ou gases substâncias ativas) aos clientes, fato é que, de acordo com os requerimentos das Boas Práticas de Fabricação, para fins de rastreabilidade, em casos de necessidades de investigações e afins, as empresas fabricantes de gases medicinais devem sim manter em seus domínios registros para cada lote de produto destinado, conforme as diretrizes do art. 24.

10. Art. 24, caput

Quais são os gases medicinais entregues em tanques de hospitais?

Efetivamente respondendo à pergunta, temos que “*são gases liquefeitos entregues através de caminhões tanques. Usualmente são o oxigênio e o nitrogênio na forma líquida à temperatura criogênica e eventualmente, o óxido nitroso na forma liquefeita.*”

11. Art. 24, parágrafo único

O que se entende por dossiês/registros de fabricação de gases medicinais a ser destinados/a serem entregues em hospitais? São os certificados dos lotes de produto?

Os certificados dos lotes dos Gases Substâncias Ativas (GSA) são um dos elementos constituintes dos dossiês/registros de enchimento do caminhão. Por sua vez, os dossiês/registros

de enchimento de caminhões tanque com GSA são mais abrangentes (devendo contemplar os dados constantes dos incisos I a X do parágrafo único do próprio Art. 24 da IN em comento. Em essência, os dossiês e/registros de enchimento de GSA a ser entregues em hospitais têm o objetivo de prover a rastreabilidade em aspectos significativos das operações de enchimento.

12. Art. 24, inciso XV

O que é a Declaração da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica?

Esta declaração pode ser o próprio dossiê de fabricação, devidamente identificado e aprovado pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

Outra forma da tal referida declaração seria o certificado de liberação de lote assinado pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

13. Art. 33, caput e seus parágrafos

E quem será responsável pela manutenção dos cilindros de propriedades dos distribuidores/revendedoras de gases medicinais que não sejam fabricantes propriamente ditos?

De antemão, comunica-se que o dispositivo normativo não visa criar responsabilidades e custos adicionais às empresas fabricantes de gases medicinais.

Destaca-se que na lógica de mercado, cada qual (entenda-se empresa) é responsável pela manutenção dos seus respectivos “ativos” (utilizando-se um linguajar do mundo industrial/da engenharia).

Fato é que, a partir do momento que determinada empresa fabricante de gás medicinal receba e envase os cilindros (que possam estar inapropriados para uso), ou até mesmo outros quaisquer recipientes, a mesma passa a ser corresponsável, não só pela qualidade do produto, mas também por possíveis danos que possam ser causados em decorrência de acidentes/falta de segurança das operações.

Dessa forma, cabe às empresas envolvidas, de forma transparente e com base na confiança, estabelecer compromissos/acordos de qualidade/acordos comerciais, não apenas em relação à execução das manutenções propriamente ditas dos recipientes, como também acordarem-se em relação ao ônus financeiro das atividades.

Portanto, são as empresas fabricantes de gases medicinais que detêm o conhecimento e a tecnologia mais apropriada para as devidas/corretas manutenções dos recipientes de envase gases medicinais.

14. Art. 33, caput e seus parágrafos

O produtor de gás medicinal é responsável pela manutenção e reparo de todos os cilindros, tanques criogênicos móveis e válvulas, inclusive os de propriedade do cliente ou os de outros produtores?

Não. Cada produtor de gás medicinal é responsável pela manutenção e pelo reparo apenas dos cilindros, tanques criogênicos móveis e das válvulas que forem de sua propriedade.

A manutenção e o reparo destes itens que não forem de propriedade do produtor do gás medicinal deverão ser de responsabilidade do proprietário destes dispositivos.

Adicionalmente, o produtor de gás medicinal poderá recusar o envasamento de cilindros, tanques criogênicos móveis e válvulas que não sejam de sua propriedade e que ofereçam riscos ou não atendam às especificações técnicas necessárias.

15. Art. 33, caput e seus parágrafos

Esclarecer se o produtor seria fabricante do líquido ou envasador. Ainda, esclarecer na prática seria Gás Substância Ativa (GSA) x gases medicinais.

Para a primeira pergunta, ver resposta anterior ao [Art. 33, caput e seus parágrafos](#).

Em relação à segunda pergunta, ver resposta ao [Art. 3º, incisos XIII e XIV, e § 1º e § 2º](#).

16. Art. 37, caput e seus parágrafos

Quanto ao §1º, explicitar itens a serem avaliados nesta validação. Na prática, tem-se, na validação, garantido somente atendimento ao processo definido de purga e vácuo. Seria desejável avaliação de algum contaminante específico na validação? Se sim, explicitar qual(is), para viabilizar avaliação do cumprimento do requisito, sem subjetivismo.

Quanto aos § 2º e 3º, em fabricantes, geralmente, quando se tem troca de produto a ser carregado, as empresas realizam purgas com análises contínuas até obterem resultado satisfatório. Neste caso, o entendimento é que não há que se falar em validação (de limpeza), pois não definem parâmetros fixos, sendo tempo de purga dependente da satisfatoriedade nas análises. Permanece este entendimento?

Para atendimento dos dispositivos normativos citados na pergunta, cabe às empresas de gases medicinais, respeitando-se o estado da arte/melhor técnica, embasadas em ferramentas de gerenciamento de risco, elaborar, de maneira formal/documentada, uma avaliação de risco de forma a identificar os riscos e implementar as medidas de controle adequadas para a mitigação da possibilidade da contaminação/contaminação cruzada.

De forma a eliminar o referido “subjetivismo”, um possível ponto de partida seria as empresas mapearem seus processos de trabalho (desde o recebimento/manutenção dos recipientes a serem envasados com gases medicinais até enchimento dos referidos recipientes).

Com base nas saídas dos mapeamentos dos processos de trabalho, mediante justificativas técnicas documentadas e demonstrações de controle adequados, é parecer da Anvisa que a implementação de práticas de procedimentos de purga e de vácuo é aceitável do ponto de vista técnico, fugindo-se da literalidade da norma que menciona “operações validadas”.

No que tange aos §§2º e 3º, levando-se em conta a limitação da técnica, é sim aceitável a prática de purgas com análises contínuas até a obtenção de resultados satisfatórios.

17. Art. 37, § 1º

O preparo de cilindros e tanques criogênicos móveis devolvidos deve ser feito através de evacuação e também de purga para cada recipiente a ser preparado?

Não. A empresa produtora poderá estabelecer o processo de evacuação via bomba de vácuo ou, alternativamente, de purga, o que melhor convier, conforme procedimentos validados. Não são requeridas as duas operações, evacuação e purga para o mesmo tratamento.

Para finalizar, ressaltamos que o uso da conjunção coordenativa “e/ou” no texto do art. 37, § 1º, é proposital para que a empresa opte pela opção mais eficiente do ponto de vista técnico, de forma a assegurar a qualidade dos produtos.

18. Art. 40

Qual é o equipamento (dispositivo) para proteger as saídas das válvulas de cilindros?

Os dispositivos referenciados usualmente utilizados são os “lacres termoencolhíveis”, ou “selos”, conforme denominações de algumas empresas. Tais dispositivos envolvem totalmente a saída da válvula.

19. Art. 44

Os gases medicinais não possuem registro na Anvisa, logo a RDC nº 37/2009 determina que o controle de qualidade deve ser feito conforme Farmacopeia Brasileira e, na sua ausência, em demais compêndios.

A RDC nº 69/2008 equiparava todas as farmacopeias:

“12.1 Cada lote de gás medicinal (produto acabado embalado e o produto a granel enviado para os hospitais) deve ser testado e liberado para comercialização de acordo com as especificações técnicas de qualidade exigidas em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.”

Logo não é necessário seguir a Farmacopeia Brasileira, principalmente para os testes limites de monóxido de carbono, dióxido de carbono e umidade?

O dispositivo normativo do art. 44 teve seu texto alterado para:

“Art. 44. Cada lote de gás medicinal (cilindros, tanques criogênicos móveis, caminhões tanques) deve ser testado em conformidade com as especificações técnicas de qualidade exigidas em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa e com os requisitos do registro sanitário.”

Neste sentido, a empresa deve realizar as verificações e adequações, se necessárias, de forma que os insumos e medicamentos produzidos atendam às exigências mínimas de qualidade estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (FB), independentemente dos meios utilizados para controles de rotina.

É importante salientar que os gases medicinais (a granel ou acabados) que não atenderem às exigências da FB serão considerados alterados, adulterados ou impróprios para o uso, nos termos do Art. 62 da Lei nº 6.360/1976. O monitoramento de tal adequabilidade se dará por análise fiscais e os resultados fora de especificações culminarão nas medidas sanitárias cabíveis, nos termos da Lei nº 6.437/1977.

A empresa poderá continuar a utilizar quaisquer das farmacopeias relacionadas nos compêndios dispostos na RDC 511/2021 (que revogou a RDC 37/2009), para fins de controle de qualidade de rotina de seus produtos, nos termos da IN 129/2022.

Por fim, a empresa deverá assegurar que seus produtos atendam minimamente às exigências estabelecidas pela FB (RDC 298/2019), uma vez que as análises fiscais dos produtos comercializados serão realizadas utilizando unicamente a FB como referência técnica. O ocasional não cumprimento integral da monografia resultará nas sanções e providências estabelecidas na Lei nº 6.437/1977.

20. Art. 45, inciso III

Quais cilindros devem ser testados no caso de mistura de dois ou mais gases na mesma estação de enchimento? Como os gases devem ser testados no caso da mistura de dois ou mais gases na mesma estação de enchimento?

Cada um dos cilindros que foram envasados pela mistura de dois ou mais gases deve ser testado quanto ao teor e à identidade.

Realizar os testes conforme monografia vigente e compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa e requisitos do registro sanitário (considerando os parâmetros teor e identidade).

21. Art. 45, § 1º

Não compreendida a exceção, favor explicar.

De resto, para atendimento dos requerimentos constantes do art. 45, a expectativa regulatória é que, para fins de controle em processo e liberação final do produto, as empresas testem cada lote de gás medicinal, conforme as especificações técnicas, as monografias dos produtos (quando houver) e os requisitos aprovados no registro sanitário (quando aplicável).

Em suma, caso o teste de teor (resíduo) de água faça parte das especificações técnicas; das monografias dos produtos (quando houver); e dos requisitos aprovados no registro sanitário (quando aplicável), as empresas deverão executá-lo.

VI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS – IN nº 130, de março de 2022

1. Art. 3º

Medicamento registrado como específico, mas que possui extrato em sua formulação, deve atender a IN nº 130/2022?

A obtenção do extrato seguirá a IN 130/2022, inclusive no que se refere à geração deste ou seu armazenamento. O restante seguirá as diretrizes aplicáveis aos demais medicamentos.

2. Art. 6º, § 3º

O cultivo e colheita não precisam ser seguidos pela indústria farmacêutica, e sim pelos fornecedores. O que se espera da indústria para este artigo?

Conforme art. 2º, a IN 130/2022 se aplica a todas as “empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de fitoterápicos, incluindo os medicamentos experimentais”.

Além disso, conforme estabelecido pelo art. 9º da referida IN, o Anexo contém um quadro que ilustra a aplicação das boas práticas de fabricação de fitoterápicos. Assim, a empresa que adquire o derivado vegetal para produção do medicamento fitoterápico, que realiza atividade de processamento adicional em forma farmacêutica, incluindo a embalagem como medicamento, deve seguir as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamento.

Já a empresa que produz o insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) deve cumprir com as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos, e a depender das outras atividades, deverá cumprir com as Boas Práticas Agrícolas e de Coleta e com as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamento.

3. Art. 8º

Em relação à aplicabilidade desta IN, aplica-se à indústria fabricante de medicamentos fitoterápicos e, portanto, não é escopo desta IN expandir para as demais cadeias de fabricação (atividade agrícola e fabricação de insumos farmacêuticos). Justificar o que se espera do artigo.

Para melhor entendimento do art. 8º, este deve ser lido em conjunto com o art. 2º e art. 9º e o Anexo referenciado por este.

A IN 130/2022 abrange as “empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de fitoterápicos, incluindo os medicamentos experimentais”.

Considerando as peculiaridades que envolvem a fabricação de fitoterápicos, podem ser aplicadas a regulamentação da atividade agrícola, as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos ou as boas práticas de fabricação de medicamentos.

Assim, dependendo da fase de processamento, diferentes diretrizes devem ser cumpridas, conforme o Anexo da IN 130/2022, destacado abaixo:

Atividade	Boas Práticas Agrícolas e de Colheita	BPF de insumos Farmacêuticos Ativos ¹	Diretrizes Gerais de BPF de medicamentos ²
Cultivo, coleta e colheita de plantas, algas, fungos e líquens e coleta de exsudatos.			
Corte e secagem de plantas, algas, fungos, líquens e exsudatos*			
Extração por prensagem a frio de plantas e destilação**			
Moagem, processamento de exsudatos, extração de plantas, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação de substâncias à base de plantas.			
Processamento adicional em uma forma farmacêutica, incluindo a embalagem como medicamento.			

4. Art. 10

Somente as drogas vegetais deverão ser armazenadas desta forma? E as demais matérias-primas vegetais, como plantas medicinais e derivados vegetais, não terão normativa de armazenamento?

O art. 10 da IN 130/2022 destaca que para drogas vegetais é requerido o armazenamento em áreas separadas.

No entanto, para todas as matérias-primas vegetais, aplicam-se os outros artigos da Subseção I, Áreas de armazenamento, Seção I, Capítulo III, da IN 130/2022.

É importante destacar que as instruções normativas são complementares às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Nesse sentido, o armazenamento de matérias-primas e outros materiais utilizados na fabricação de medicamentos deve adicionalmente cumprir a RDC 658/2022, destacadamente a Subseção III, Áreas de armazenamento, Seção II, Capítulo IV.

5. Art. 12

O que se entende por medidas efetivas?

Medidas capazes de realizar aquilo que se propõem e impeçam a propagação de insetos ou outros animais, especialmente roedores, e micro-organismos trazidos com as matérias-primas vegetais, a fim de evitar a fermentação ou crescimento de bolor, e a contaminação cruzada.

6. Art. 13

Somente as drogas vegetais deverão ser armazenadas desta forma? E as demais matérias-primas vegetais?

O art. 13 foi alterado e determina que “as *matérias-primas vegetais em quarentena devem ser armazenadas em área separada das matérias-primas vegetais aprovadas*”. E, conforme a definição de matérias-primas vegetais, dada pelo art. 4º, inciso VI, da IN 130/2022, matéria-prima vegetal compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal.

7. Art. 16

Somente as drogas vegetais e derivados vegetais deverão ser armazenadas desta forma? E as plantas medicinais não terão normativa de armazenamento?

É importante destacar que as instruções normativas são complementares às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Nesse sentido, o armazenamento de matérias-primas e outros materiais utilizados na fabricação de medicamentos, incluindo os fitoterápicos, deve adicionalmente cumprir a RDC 658/2022, destacadamente a Subseção III, Áreas de armazenamento, Seção II, Capítulo IV.

Nesse contexto, o art. 86 da RDC 658/2022 dispõe que para qualquer tipo de material ou produto as condições de armazenamento devem ser adequadas, em linha com o requerido pelo art. 16 da IN 130/2022.

Portanto, para fins práticos, o mesmo requerimento de armazenamento é definido para drogas vegetais, derivados vegetais e plantas medicinais conforme disposto na RDC 658/2022 e IN 130/2022, não sendo necessária a elaboração de normativa adicional.

RDC 658/2022:

“Art. 86. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem, e devem ser limpas, secas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura.

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

8. Art. 17

Somente as drogas vegetais e derivados vegetais deverão ser fabricadas desta forma? E as plantas medicinais não terão normativa de fabricação?

É importante destacar que as instruções normativas são complementares às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Nesse sentido, a RDC 658/2022 traz requerimentos aplicáveis a todos os medicamentos que visam os mesmos objetivos citados no art. 17 da IN 130/2022, relacionados às medidas de limpeza e prevenção da contaminação cruzada.

Portanto, para fins práticos, quando há geração de pó, os mesmos requerimentos são aplicáveis às operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento de drogas vegetais, derivados vegetais e plantas medicinais conforme disposto na RDC 658/2022 e IN 130/2022, não sendo necessária a elaboração de normativa adicional.

RDC 658/2022:

“Art. 81. Nos casos em que é gerado pó, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento, ou na embalagem de produtos sólidos, devem ser tomadas medidas específicas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza.”

9. Art. 17

Caso a empresa não identifique riscos, as operações de amostragem, pesagem e produção podem ser realizadas em áreas compartilhadas com medicamentos sintéticos?

Em relação ao compartilhamento de áreas, a empresa deve seguir os requisitos estabelecidos na RDC 658/2022, atentando-se, principalmente, aos princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade e ao art. 71 da referida RDC.

10. Art. 20

O que se espera de “documentação exhaustiva”?

A redação do art. 20 foi alterada e o correto é “documentação completa”.

11. Art. 21

Poderiam detalhar melhor quais as regulamentações agrícolas pertinentes devem ser avaliadas?

Considerando que as regulamentações agrícolas não são escopo da atuação da Anvisa, sugere-se que a instituição responsável, Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), seja consultada.

12. Art. 21

Pelo Anexo 7 do PIC/S, a regulamentação específica seria EMA/WHO, ou equivalente. Qual é a norma equivalente no Brasil?

Considerando que as regulamentações agrícolas não são escopo da atuação da Anvisa, sugere-se que a instituição responsável, Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), seja consultada.

13. Art. 22, inciso IX

Esclarecer se a determinação de pesticidas é restrita ao fabricante do extrato ou droga vegetal, podendo ser adotado pelo fabricante do produto fitoterápico.

O inciso IX do art. 22 da IN 130/2022 requer que a documentação referente às matérias-primas vegetais inclua “métodos adequados para determinar eventual contaminação e limites de pesticidas aceitos de acordo com os métodos pertinentes da Farmacopeia ou, na ausência destes, com um método adequadamente validado, salvo justificativa em contrário e quando aplicável.”.

Conforme art. 2º, a IN se aplica às *empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de fitoterápicos, incluindo os medicamentos experimentais*. Portanto, o requerido pelo art. 22 se aplica à empresa fabricante do produto fitoterápico também.

14. Art. 26

Se no art. 22, inciso XII, já tem pesquisa de matérias estranhas, entende-se que a documentação deve ser aprovada antes do processo de fabricação. Assim, qual é o sentido do art. 26 na documentação das instruções da fabricação?

O art. 22 se refere à especificação para matérias-primas vegetais, enquanto o art. 26 é referente à instrução de fabricação. Assim, quanto ao primeiro artigo, são esperados testes, métodos e critérios de aceitação para o seu cumprimento.

Para o art. 26, a determinação é clara, “as instruções de fabricação devem descrever a tamisação de segurança ou outros métodos de remoção de materiais estranhos (...)”. Ou seja, deve ser demonstrado que a etapa de tamisação, ou outros métodos, com o objetivo de remover materiais estranhos é realizada antes do início da fabricação.

15. Art. 27

Não há nenhuma instrução específica para a preparação do medicamento fitoterápico, somente da matéria-prima vegetal em seus diferentes níveis de preparação (da planta medicinal ao derivado vegetal).

Quais seriam as instruções específicas, por exemplo, para uma indústria que fabrica um medicamento fitoterápico a partir de um derivado vegetal? A IN não está redigida de forma clara quanto à cadeia de fabricação a partir de cada tipo de matéria-prima vegetal.

O art. 27 determina que os detalhes para a fabricação de derivados vegetais devem estar nas instruções de fabricação, incluindo solvente, tempo e temperaturas de extração, e quaisquer outros procedimentos realizados.

O que está sendo exigido é que a instrução de fabricação descreva como os derivados vegetais são fabricados, estabelecendo parâmetros de processo que devem ser seguidos.

É importante destacar que a IN 130/2022 é complementar às Diretrizes Gerais de BPF de Medicamentos descritas na RDC 658/2022. Assim, é responsabilidade da empresa fabricante estabelecer, documentar e atender os requerimentos específicos de seus produtos.

Mais especificamente sobre as instruções de processo, devem ser atendidos os requisitos do art. 135 da RDC 658/2022.

RDC 658/2022:

“Art. 135. As instruções de processo devem incluir:

I - declaração do local de processo e do equipamento principal a ser utilizado;

II - os métodos, ou referência aos métodos, a serem utilizados para preparar os equipamentos críticos (por exemplo, limpeza, montagem, calibração, esterilização);

III - verificações para confirmar que o equipamento e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não necessários para o processo planejado, e que o equipamento esteja limpo e adequado para uso;

IV - instruções de processo detalhadas por etapa (por exemplo verificações de materiais, pré-tratamentos, sequência de adição de materiais e parâmetros críticos do processo (tempo, temperatura etc.);

V - as instruções para qualquer controle em processo e seus limites;

VI - quando necessário, os requisitos para o armazenamento dos produtos a granel; incluindo o recipiente, a rotulagem e as condições especiais de armazenamento, quando aplicável; e VII - quaisquer precauções especiais a serem observadas.” (grifo nosso)

16. Art. 28

Derivados vegetais não precisam ser amostrados desta forma?

A redação do art. 28 foi alterada e inclui todas as matérias-primas vegetais. E, conforme a definição de matérias-primas vegetais, dada pelo art. 4º, inciso VI, da IN 130/2022, matéria-prima vegetal compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal.

17. Art. 29, caput e parágrafo único

O que se espera deste artigo?

O art. 29, caput e parágrafo único, é claro. Deve ser mantida uma amostra de referência da matéria-prima vegetal. Adicionalmente o artigo estabelece que as amostras não devem ser moídas se forem utilizadas em pó no processo de fabricação subsequente.

“Art. 29. Uma amostra de referência da matéria-prima vegetal deve ser mantida, especialmente nos casos em que a droga vegetal não é descrita em Farmacopeia.

Parágrafo único. São necessárias amostras não moídas da matéria-prima vegetal quando utilizada em pó no processo de fabricação subsequente.”

Para auxiliar no entendimento do artigo, sugerimos que seja consultada a definição de “amostra de referência” que se encontra no art. 3º da IN 139/2022:

IN nº 139/2022

“Art. 3º 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; e;”

18. Art. 30

Qual entendimento da agência para a descrição que “o pessoal do Controle de Qualidade deve possuir conhecimento e experiência específicos”?

Quando lido na íntegra, o art. 30 é claro ao estabelecer que o

“pessoal do Controle de Qualidade deve possuir conhecimento e experiência específicos em matérias-primas vegetais e fitoterápicos para poder realizar testes de identificação e serem capazes de reconhecer adulteração, presença de crescimento fúngico, infestações ou falta de uniformidade no material bruto.”.

Ou seja, o pessoal do controle de qualidade (CQ) deve possuir qualificação específica e estar apto a executar os testes de identificação nas matérias-primas vegetais e fitoterápicos que usualmente diferem das análises de identificação conduzidas em outros tipos de produtos, como os sintéticos.

Por exemplo, um analista de CQ que tenha sido capacitado e tenha experiência apenas na execução de análises de identificação de produtos sintéticos, utilizando técnicas de infravermelho e espectrofotometria com absorção específica, não atenderia o requisito do art. 30 pois não possui o conhecimento e experiência necessários para conduzir testes de identificação em fitoterápicos e matérias-primas vegetais.

VII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À AMOSTRAGEM DE MATÉRIAS-PRIMAS E MATERIAIS DE EMBALAGEM – IN nº 131, de 30 de março de 2022

1. Art. 2º

Conforme a definição de embalagem da RDC nº 658/2022, a embalagem de embarque está excluída?

Sim, a embalagem de externa para embarque está excluída conforme a definição do art. 3º, inciso XXIX da RDC 658/2022, que é aplicável também à IN 131/2022:

“XXIX - material de embalagem: qualquer material empregado na embalagem de medicamentos, excluindo qualquer embalagem externa usada para transporte ou embarque, sendo classificado como primário ou secundário, de acordo com o grau de contato com o produto;”

2. Art. 4º, caput e seus incisos

O atendimento deste item pode ser substituído pelo recebimento? Já que este é um item verificado no recebimento e a armazenagem deve ser de forma que não prejudique a embalagem, sem alterar suas características.

O art. 4º e seus incisos disciplinam sobre correta amostragem. Cabe à empresa definir em que momento deve realizar tal procedimento, desde que atenda aos requisitos de boas práticas de fabricação (diretrizes gerais e diretrizes complementares).

3. Capítulo IV

Este capítulo também se aplica aos materiais de acondicionamento de embalagem, visto que este é um insumo?

Não, o Capítulo IV da IN 131/2022 se aplica às atividades de amostragem de matéria-prima, que, de acordo com a RDC 658/2022, é definida como *“qualquer substância utilizada na produção de medicamentos, excluindo os materiais de embalagem;”*.

Para materiais de embalagem devem ser cumpridos os requisitos do Capítulo V da IN 131/2022.

4. Art. 6º, caput

Seria possível substituir a terminologia “procedimento validado” por “procedimento efetivo/oficializado/vigente”?

O texto original do PIC/S utiliza a terminologia a seguir:

*“It is permissible to sample only a proportion of the containers where a **validated** procedure has been established to ensure that no single container of starting material will be incorrectly identified on its label.*

This validation should take account of at least the following aspects:”

Para que não houvesse dúvida quanto ao referido artigo, a redação foi alterada para:

“Art. 6º É permitido amostrar apenas uma parte dos recipientes quando um procedimento de qualificação dos fabricantes e fornecedores garantir que nenhum recipiente de matérias-primas seja incorretamente rotulado.”

O que se espera é que a empresa comprove que consegue demonstrar que a empresa fabricante do IFA tem o resultado esperado para os itens descritos nos incisos de I a IV do § 1º do art. 6º.

5. Art. 6º, caput

Com relação à amostragem de uma barrica de estéril, pode ser evitado sem a abertura da barrica por uma amostragem separada enviada pelo fabricante?

Os riscos inerentes à essa questão devem ser identificados, analisados e avaliados no Gerenciamento de Risco da Qualidade.

A qualificação do fabricante deve ser capaz de garantir, pelos resultados de auditoria e de análises confirmatórias em um número suficiente de recebimentos, que uma amostra satélite é confiável.

Outra saída para a não abertura de recipientes estéreis para a identificação individual é a adoção de recipientes com janelas transparentes ao método de identificação utilizados.

6. Art. 6º, caput

Se tenho um processo robusto e validado conforme preconiza o PIC/S, seria possível fazer skip testing de análises totais para matérias primas?

Ver resposta ao [Art. 190, parágrafo único](#) da RDC 658/2022.

7. Art. 6º, § 2º

Quanto ao Artigo 6, § 2º, a isenção dos testes de identificação de todos os recipientes é permitida quando considerados os incisos I (planta monoprodutora) e II (recipiente lacrado do fabricante) ou podemos considerar quando atender um dos itens? Na RDC nº 17/2010, constava a palavra "ou". Porém, na IN 131/2022, a palavra foi excluída.

Ainda sobre o tema, sugiro a inclusão da definição de planta monoprodutora. Uma planta que fabrica por exemplo lactose malha 100, lactose malha 200, malha 80 é considerada planta mono produtora?

Em relação à primeira pergunta, o entendimento é que quando da realização satisfatória da qualificação prevista no § 1º, possa-se adotar o teste de identificação apenas em uma proporção dos containers nos casos citados no inciso. Ou seja, tanto no primeiro caso, inciso I, como no segundo caso, inciso II, do § 2º.

“§ 2º Considerando a qualificação prevista no caput deste artigo, é possível a isenção do teste de identificação em cada recipiente recebido de matéria-prima nos seguintes casos:

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

II - matérias-primas provenientes diretamente do fabricante ou em recipientes lacrados do fabricante, sempre que houver histórico de confiabilidade e sejam realizadas auditorias regulares no sistema de Garantia de Qualidade do fabricante do insumo pelo fabricante do medicamento ou organismo acreditado oficialmente.”

O texto original utiliza a terminologia “*could be accepted for*”, o que também caracteriza que os dois casos são aceitáveis.

Assim, mais uma vez, cumpridos os requisitos do § 1º, a identificação poderá ser realizada em uma proporção dos recipientes. Não necessariamente os dois itens devem ser atendidos simultaneamente.

Entretanto, cabe ressaltar que nos casos do inciso I, do § 2º, a auditoria do fabricante, pode vir a ser necessária, mesmo se tratando de planta monoprodutora, por força de outros artigos da norma que exigem a qualificação por auditoria de fornecedores de materiais críticos.

Em relação à segunda pergunta, ver resposta ao [Art. 6º, § 2º, inciso I](#), que esclarece que, no exemplo citado na pergunta, a planta não é se configura como monoprodutora. Inclusive, em uma situação em que temos um mesmo insumo, com duas especificações diferentes, devido a particularidades da rota de síntese, como únicos produtos de uma planta, esta não será considerada monoprodutora.

O critério para a definição como monoprodutora é o risco da troca. Uma planta pode ser considerada monoprodutora se todas as saídas daquela planta puderem ser utilizadas de modo intercambiável no produto sem danos à qualidade do mesmo ou violação ao seu registro sanitário.

8. Art. 6º, § 2º, inciso I

Qual o entendimento da ANVISA para o termo “planta monoprodutora”?

Refere-se a um sítio que realiza a fabricação de um único insumo farmacêutico ativo em uma única especificação.

9. Art. 6º, § 3º

Qual a interpretação/entendimento para improvável?

O entendimento é que para as situações citadas no § 3º será improvável que a empresa consiga, por meio do gerenciamento de risco, demonstrar que os riscos foram controlados quando da supressão do teste de identidade por recipiente.

Portanto, trata-se de uma possibilidade não encorajada pela Agência.

Se utilizada, uma análise de risco robusta deve ter sido aplicada, e os riscos oriundos dos condicionantes do § 1º e do § 2º devem ter sido devidamente controlados a um nível aceitável.

10. Art. 6º, § 3º

Quanto ao Artigo 6, §3º, a isenção dos testes de identificação se aplica a matérias-primas fornecidas por intermediários quando o fabricante é previamente auditado?

Não como regra.

Neste caso, é improvável que o Gerenciamento de Risco da Qualidade consiga aceitar os riscos decorrentes desde mecanismo de fornecimento.

11. Art. 7º, § 2º

O artigo informa a necessidade de determinação estatística para o número de amostras coletadas nos planos de amostragem. Seria aceitável, neste caso, utilizar a ABNT 5426 para essas situações? Hoje a maioria das farmacêuticas trabalha com a amostragem de excipientes com a regra de raiz de $n + 1$ (onde n = número de volumes recebidos), o que seria até mais criterioso que o previsto na ABNT.

Importante: A utilização da ABNT seria somente para a amostragem de excipientes para formar o pool da amostra, pois todos os volumes recebidos continuariam a ter todos os volumes identificados, assim como ocorre atualmente.

Qual a orientação da Agência para atendimento aos § 2º e § 3º? Tem alguma referência bibliográfica que a Agência recomenda? O que é esperado e será cobrado para atendimento dos itens citado?

A utilização do racional de raiz de $n + 1$ não será mais aceito?

A empresa deve definir por Gerenciamento de Risco da Qualidade o mecanismo de amostragem escolhido.

No que se refere única e exclusivamente ao critério numérico da amostragem o Guia da OMS sobre amostragem pode ser utilizado como referência ([WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials](#)).

12. Art. 8º, caput e seus incisos

Será possível suprimir as análises para liberação para material de embalagem impresso?

O artigo não traz em nenhum ponto esta possibilidade.

13. Art. 8º, inciso IV

O que seria avaliado neste item? Qual o objetivo da empresa em conhecer o método de produção do insumo?

O inciso IV do art. 8º da IN 131/2022 requer que os métodos de produção dos materiais de embalagem sejam considerados para elaboração do plano de amostragem. O dispositivo normativo não se aplica a insumo.

14. Art. 8º, inciso V

Conforme descrito no inciso V, uma auditoria é necessária para o fabricante de embalagem para verificar o sistema da Qualidade do mesmo para determinar o plano de amostragem. Com isso, é obrigatória a auditoria *in loco* em todos os materiais de embalagem?

O desafio e a comprovação da robustez do sistema de qualidade do fabricante de materiais de embalagem, com base em auditorias periódicas *in loco*, conjugada com os requerimentos dos outros quatro incisos do Art. 8º, podem atuar como elementos atenuantes na definição da extensão do plano de amostragem (nível de amostragem).

Cabe às empresas, com base no gerenciamento do risco inerente a cada um dos tipos de materiais de embalagem (primária, secundária ou terciária) e de produtos (por exemplo: parenterais; estéreis e não estéreis, etc.), definir a necessidade de auditorias *in loco*.

Por último, a frequência de tais auditorias, como também sua necessidade, pode ser influenciada pelos resultados das avaliações periódicas, tanto dos fabricantes/fornecedores, quanto do desempenho dos referidos materiais em processo.

VIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS, CREMES E POMADAS – IN nº 132, de 30 de março de 2022.

1. Art. 2º

Os medicamentos classificados como soluções oftálmicas estão classificados nesse artigo?

É necessário o uso de WFI (Água para Injetáveis) para a produção de tais medicamentos?

Não. Colírios e soluções oftálmicas têm as diretrizes complementares de fabricação dadas na IN 35/2019, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis.

Em relação à segunda pergunta, temos que as soluções oftálmicas são soluções estéreis e, portanto, neste contexto devem ser fabricadas com uma qualidade de água que minimize o risco de contaminação microbiana do produto acabado. Dentro deste contexto, pode vir a ser necessária a utilização, de acordo com o gerenciamento de risco, de água de qualidade superior à água purificada.

Utilizando-se como referência bibliográfica o documento [Guideline on the quality of water for pharmaceutical use](#), as soluções oftálmicas tem como mínima qualidade de água recomendada a água purificada (Table 1). Entretanto, como dito no parágrafo anterior o Gerenciamento de Risco da empresa deve considerar os riscos desta e decidir sobre o processo.

2. Art. 3º

O que é esperado como medidas especiais de prevenção a serem adotadas para os medicamentos líquidos, cremes e pomadas?

O art. 3º faz parte da introdução da IN.

As medidas complementares esperadas para esta classe de produtos são descritas no corpo do Capítulo III do ato normativo.

3. Art. 6º

As áreas de produção devem ser adequadamente insufladas com ar filtrado. Espera-se a classificação quanto ao grau de limpeza dos ambientes produtivos? Áreas de produção adequadamente insufladas com ar filtrado, trata-se de filtro terminal?

Sim. Por tratar-se de produtos com elevada propensão à contaminação microbiana, espera-se que tais áreas sejam classificadas quanto ao grau de limpeza. Tal classificação deve ser confirmada na qualificação inicial, nas recertificações e como parte do monitoramento ambiental e de pessoal.

O Grau específico das áreas limpas não é estipulado ou padronizado e, deve ser definido por cada empresa no Gerenciamento de Risco da Qualidade.

O emprego de filtro HEPA terminal pode vir a não ser necessário de acordo com o grau de limpeza escolhido e as preocupações quanto à contaminação cruzada avaliadas no

gerenciamento de risco. Dependendo do Grau de limpeza e da necessidade de contenção, o filtro HEPA terminal, tanto no insuflamento, quanto na exaustão das áreas, pode vir a ser necessário.

4. **Art. 6º**

O artigo em questão se refere à qualidade do ar na área ou à necessidade de sopradoras nas linhas?

Conforme estabelecido pelo art. 6º e a Seção na qual este está inserido (Seção I - Instalações e equipamentos), as áreas de produção devem ser adequadamente insufladas com ar filtrado.

Ver resposta anterior ao [Art. 6º](#).

5. **Art. 6º**

Hoje o grau de limpeza e a localização dos filtros HEPA são definidos na aprovação do projeto. Após a vigência da norma, a empresa que já tem sua planta com projeto de ar aprovado e possui produtos com estas apresentações, será aplicada a regra deste artigo?

Caso a empresa preveja a necessidade de alteração por Gerenciamento de Risco, o novo projeto de sistema de ar deve ser submetido a análise da Vigilância Sanitária?

Com relação ao primeiro questionamento, a resposta é sim. As normativas são aplicáveis a partir da data de vigência, devendo ser consideradas as transitoriedades e exceções, quando houver.

Considerando não se tratar de competência da Anvisa, sugerimos que a Vigilância Sanitária local seja consultada para orientação sobre o segundo questionamento.

6. **Art. 8º**

Qual(is) tipo(s) de aço inoxidável a Anvisa considera "aço inoxidável de alta qualidade"? A empresa deverá apresentar justificativa para a escolha do tipo de aço inoxidável utilizado de acordo com seus produtos?

A escolha deve ser feita obedecendo aos princípios do Gerenciamento de Risco da Qualidade.

7. **Art. 9º**

É esperado algum controle adicional ao preconizado anteriormente pela RDC nº 17/2010 e no Guia de Sistema de Água?

O esperado pelo artigo é que a água utilizada no processo desta classe de produtos tenha como qualidade mínima a água purificada, e que o sistema de geração e distribuição seja monitorado por um procedimento aprovado. Ou seja, não existem alterações em relação ao anteriormente cobrado.

Destaca-se que o Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico (Versão 1.1) não é considerado mais válido.

8. Art. 10

Não tem capítulo de água. Sendo assim, pode ser seguido o guia da Anvisa? A RDC nº 17/2010 tinha a previsão.

As empresas devem seguir as especificações ditadas nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa e utilizar-se das demais referências bibliográficas existentes para a qualificação, validação, manutenção, operação, limpeza e o monitoramento de seus sistemas de água.

O importante é que as ações estejam embasadas em gerenciamento de risco.

Destaca-se que o Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico (Versão 1.1) não é considerado mais válido.

9. Art. 12

A qualidade citada no artigo 12 refere-se a controle em processo ou análise do controle de qualidade? Físico-Químico ou microbiológico? Não está claro qual o impacto no produto ao passar por um tanque de transferência, uma vez que esse processo é verificado na validação de processo.

A diretriz descrita no art. 12 refere-se à análise de controle de qualidade. Como exemplo, podem-se citar situações, onde a empresa fabricante de medicamento adquire grandes quantidades de materiais (exemplo não exaustivo: álcool, etc.) que, antes de serem transferidos definitivamente para o tanque de armazenamento, são mantidos em tanques de transferência até que o departamento de controle de qualidade tenha condição de amostrar e analisar o material.

As análises requeridas para fins de aprovação e transferência do material para tanque de armazenamento poderão ser físico-químicas e/ou microbiológicas. Na verdade, essa definição está vinculada a aspectos e temas como: qualificação de fornecedores (incluindo revisões periódica pertinentes); especificações dos materiais (incluindo os atributos críticos de qualidade definidos para os materiais).

Como ilustrado acima, o art.12 não se atém à atividade produtiva/etapa passível de avaliação durante os exercícios de validação de processo, e sim, ao recebimento de materiais (por exemplo em caminhões tanque) que, por questões logísticas e capacidade operacional dos laboratórios de controle de qualidade, devam ser temporariamente armazenados em um primeiro tanque (tanque de transferência) e depois transferidos definitivamente para um segundo tanque (tanque de armazenamento).

As análises de controle de qualidade de determinado lote recebido são importantes, na medida em que impedem a potencial mistura de um material fora de especificações com um lote do material já aprovado (contido no tanque de armazenamento).

10. Art. 15, caput

Que tipo de precauções são esperadas para manutenção da homogeneidade durante o envase?

As necessárias, de acordo com o conhecimento adquirido durante o desenvolvimento do produto, da validação e produção em rotina.

Estas podem se estender à utilização de sistemas de circulação contínua com agitação durante o envase.

11. Art. 15, § 1º

O mais adequado não seria “processo de fabricação e envase”?

O § 1º do art. 15 da IN 132/2022 foi baseado no anexo 9 do PIC/S (“*Mixing and filling processes should be validated*”) e foca nas operações de mistura e envase.

No entanto, é importante destacar que a IN 132/2022 é complementar à RDC 658/2022 e outras INs. Nesse sentido, o requerimento de validação do processo produtivo completo está estabelecido pela RDC 658/2022 e IN 138/2022.

Importante esclarecer que conforme definição dada pelo art. 3º, (inciso XXI) da RDC 658/2022, o termo “fabricação” contempla a operação produtiva de “envase”. Portanto, o uso dos dois termos seria redundante nesse caso.

12. Art. 15, § 2º

Quantas execuções são necessárias para avaliar o tempo de parada do processo de envase?

A escolha do número de “execuções” utilizado na validação de processo deve se basear nos princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade e considerar o conhecimento sobre o processo.

**IX. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS
AEROSSÓIS DOSIMETRADOS PRESSURIZADOS – IN nº 133, de 30 de março de 2022**

X. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A SISTEMAS COMPUTADORIZADOS – IN nº 134, de 30 de março de 2022

1. Capítulo I

O Guia de Validação de Sistemas Computadorizados da Anvisa relacionado a RDC nº 17/2010 deverá continuar sendo seguido ou o Guia de Boas Práticas de Sistemas Computadorizados em Ambiente GxP regulado do PIC/S deverá ser seguido?

O Guia do PIC/S passa a ser a referência. Demais guias publicados pela Anvisa e relacionados às Boas Práticas serão considerados obsoletos a menos que tenham equivalência com o PIC/S.

Destaca-se que o Guia de Validação de Sistemas Computadorizados, de Abril de 2010, não é considerado mais válido.

O [Guia nº 33/2020 – versão 1](#), “Guia para Validação de Sistemas Computadorizados” da Anvisa passa a ser uma das referências utilizadas, juntamente com o documento “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*), devendo ser utilizados de modo complementar como referências técnicas para execução desta atividade. O importante é adotar uma estratégia coerente e que possa ser justificada tecnicamente.

Cabe ressaltar que o documento “*Guia de Boas Práticas de Sistemas Computadorizados em Ambiente GxP regulado do PIC/S*”, PI 011-3, de 25/09/2007, apresenta uma tabela de categorização de sistemas computadorizados que ainda faz referência ao documento GAMP 4, tornado obsoleto pelo GAMP 5.

2. Capítulo I

Serão aceitos pelo auditor de qualquer esfera, municipal inclusive documentações descritas no idioma inglês? Por exemplo, as políticas globais e alguns documentos de fabricantes estão descritos somente em inglês.

Os documentos podem estar descritos em outro idioma desde que a tradução simultânea seja oferecida no ato da inspeção.

3. Art. 2º

Os requisitos regulatórios especificados ao longo desta diretriz são aplicados para Sistemas Computadorizados Corporativos e também os embarcados?

Como a Agência espera que as empresas lidem com Sistemas Computadorizados embarcados e, no grupo legado, em que nem todos os critérios especificados foram considerados à época?

Os sistemas denominados “embarcados” se enquadram na categoria 3 do [Guia nº 33/2020 – versão 1](#) e devem seguir as diretrizes descritas para os sistemas pertencentes a esta categoria.

Para os sistemas legados, podem ocorrer algumas situações, ou o sistema não foi validado ou foi validado sem considerar todos os requisitos de especificação do usuário (URS/ERU)

necessários. Nestes casos devem ser seguidas as diretrizes definidas na seção “15. CONSIDERAÇÕES FINAIS”, do Guia nº 33/2020, transcritas abaixo:

“Para sistemas já instalados a empresa deverá decidir se o sistema é passível de ser validado ou não.

O primeiro passo a ser seguido deve ser a preparação do documento de ERU/URS partindo-se das orientações descritas neste Guia, de modo semelhante ao que seria feito para a aquisição de um sistema novo.

O passo seguinte é a avaliação deste sistema não validado utilizando-se o documento ERU/URS para decidir sobre se o sistema pode ser validado ou não. Deve ser avaliado ainda o impacto deste sistema não validado na integridade dos dados gerados; na qualidade do produto e na segurança do paciente.

Pode haver situações em que o sistema computadorizado avaliado, com as devidas mitigações, possa ser validado. Caso contrário, é necessária a troca do sistema.” (grifo nosso)

4. Art. 3º, inciso IV

Esclarecer o inciso.

O termo “*negócio*” refere-se ao objeto de ação do sistema informatizado. O objeto que busca ser gerenciado, operado ou controlado pelo sistema informatizado.

5. Art. 4º

As planilhas eletrônicas não são citadas na nova regulamentação. Qual a expectativa da agência em relação ao uso de planilhas, considerando que ainda são utilizadas e podem não possuir todos os requisitos de um sistema, como trilha de auditoria?

As planilhas são tratadas com detalhes no [Guia nº 33/2020](#), podendo ser complementada a referência com o documento “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*). Devido ao avanço da ciência da computação, elas podem ser enquadradas nas categorias 3, 4 e 5, de acordo com a sua complexidade, cabendo assim uma abordagem de validação adequada à categoria da planilha, conforme preconizado nos referidos documentos.

6. Art. 4º

Os sites são considerados sistemas a serem validados?

Os sites que têm por função transmitir conteúdo, seja este publicitário, informativo, institucional, ou mesmo informações BPF relevantes (divulgação de recolhimento, por exemplo) não precisam ser validados.

Por outro aspecto *softwares* que operem como serviços em websites (software as a service - SaaS), plataformas como serviços na nuvem (PaaS), que desempenhem funções BPF relevantes na empresa, devem seguir as diretrizes de validação dispostas na IN.

7. Art. 5º

Software comercial pronto para uso, como pacote Office, deve ser validado? Permanece a matriz de criticidade (verificar no guia o termo correto) do Guia de VSC?

Primeiramente, destaca-se que o Guia de Validação de Sistemas Computadorizados, de Abril de 2010, não é considerado mais válido. Sugere-se a consulta ao [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa.

Em segundo lugar, considerando a definição de aplicativo (art. 3º, inciso I), “*software instalado em uma plataforma/hardware definida, fornecendo uma funcionalidade específica,*” e o art. 5º, qualquer aplicativo, como os presentes em pacote Office, deve ser validado.

Software que pertencem à categoria 1, denominados de Software de Infraestrutura, não necessitam de validação. O pacote Office se enquadra dentro desta categoria.

Consultar a seção “7.3 CATEGORIAS DE SOFTWARE” do [Guia nº 33/2020](#) para detalhamento acerca de categorização de sistemas computadorizados.

8. Art. 6º

Como a Agência propõe que seja desenvolvida e aplicada a qualificação de infraestrutura de forma adequada e aceitável? Existe alguma norma ou diretriz internacional que possamos utilizar como base para a construção dessa documentação?

Serão aceitas as abordagens que sejam justificadas por meio da utilização de referências técnicas de instituições reconhecidas. A ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*), por exemplo, possui um livro dedicado para este tema (*ISPE GAMP Good Practice Guide: IT Infrastructure Control and Compliance*).

9. Art. 6º

Quais serão os requisitos para qualificação de infraestrutura? Haverá um guia nacional para o tema ou será referenciada alguma norma internacional? Quando o sistema estiver instalado na nuvem, haverá requisitos específicos para esta qualificação de infraestrutura?

Serão aceitas as abordagens que sejam justificadas por meio da utilização de referências técnicas de instituições reconhecidas, por exemplo, *ISPE GAMP Good Practice Guide: IT Infrastructure Control and Compliance*

Não haverá um guia nacional, pois existe literatura técnica disponível no mercado que pode ser utilizada.

Sistemas instalados em nuvem deverão ser inseridos dentro do programa de qualificação de fornecedores da empresa.

10. Art. 7º

Como será realizada a avaliação desse artigo frente a utilização de planilhas eletrônicas destinadas ao processo de cálculos, busca, classificação e/ou definição de critérios voltados ao processo de otimização?

A planilha eletrônica deve ser avaliada para se determinar a necessidade ou não de validação. Em caso positivo, deve ser categorizada para se determinar qual será a abordagem a ser utilizada para a sua validação, conforme preconizado no [Guia nº 33/2020](#), ou “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*), de acordo com a referência técnica adotada pela empresa.

11. Art. 8º

A entidade sugere alguma nova ferramenta relacionada à Gestão de Risco além de Gerenciamento de Mudanças, Revisão Periódica e Análise de Risco?

O documento “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*) fornece uma abordagem detalhada para Gestão de Risco de sistemas computadorizados, mas a empresa tem a liberdade de selecionar outras ferramentas aplicáveis, se lhe for apropriado.

12. Art. 8º

Será proposto pela entidade alguma orientação quanto aos principais itens que deverão ser avaliados para a implementação da Gestão de Risco para sistemas de informação e computadorizados?

Não. A empresa deverá desenvolver a sua estratégia para gestão de risco, de acordo com a referência que selecionar. Esta estratégia/política será avaliada durante a inspeção com relação à sua adequação, coerência e aplicabilidade aos riscos associados a utilização de sistemas computadorizados.

13. Art. 8º

A aplicação do conceito de ciclo de vida para sistemas computadorizados é aplicável ao legado? Ou somente aos novos sistemas implementados após a vigência da norma?

O conceito de ciclo de vida é aplicável aos sistemas novos e aos sistemas legados.

14. Art. 9º

A entidade propõe algum Guia internacional e/ou diretrizes que deverão ser seguidas para garantia da integridade de dados e/ou informações que precisam ser verificadas sobre a condição?

Já existem guias que tratam de integridade de dados publicados pela WHO, FDA, MHRA, PIC/S e ISPE. Além da própria RDC 658/2022, que aborda o tema integridade de dados de modo explícito por toda a norma.

WHO (sugere-se acompanhar a publicação das versões atualizadas): DRAFT Guideline on data integrity (<https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas19-819-rev1-guideline-on-data-integrity.pdf>)

FDA: Data Integrity and Compliance With Drug CGMP - Questions and Answers - Guidance for Industry (Dec, 2018) (<https://www.fda.gov/media/119267/download>)

MHRA: 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions – March 2018 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)

PIC/S: Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (<https://picscheme.org/docview/4234>)

ISPE GAMP Guide: Records and Data Integrity – First Edition, published March 2017

15. Art. 9º

As justificativas e avaliações de risco deverão seguir algum padrão específico e/ou guia ou poderá seguir os procedimentos internos da empresa?

A empresa tem a liberdade de desenvolver a sua estratégia para gestão do risco, devendo ser esta bem embasada e justificável tecnicamente.

A gestão de risco é uma atividade que permeia todas as fases do ciclo de vida do sistema computadorizado, conforme preconizado no [Guia nº 33/2020](#) e no “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*). Isto implica que o gerenciamento de risco deve abranger todas as atividades associadas ao sistema computadorizado, desde a fase de conceito até a sua aposentadoria.

A seção “6. GERENCIAMENTO DO RISCO À QUALIDADE” do [Guia nº 33/2020](#) fornece as diretrizes básicas para a gestão de risco e o documento GAMP 5, apresenta uma abordagem mais detalhada para a gestão de risco aplicável a sistemas computadorizados.

16. Art. 10

Qual será a intenção da entidade quanto à avaliação desse item e a forma de cobrança da política definida pela empresa para tal atividade?

A intenção desta Agência é reforçar a necessidade de que os sistemas computadorizados sejam enquadrados dentro do conceito de ciclo de vida e que as empresas definam uma estrutura organizacional que permita que estes sistemas sejam administrados seguindo este conceito, visto a sua relevância para a qualidade do produto, integridade dos dados e segurança do paciente.

17. Art. 10

Essas definições deverão seguir algum modelo específico proposto pela entidade?

Os papéis e responsabilidades descritos no art. 10 estão detalhados no [Guia nº 33/2020](#). Cabe a leitura atenta para sua adequada implantação.

18. Art. 10

Qual a evidência esperada para atender o item?

A apresentação de documentos que comprovem a existência destes papéis e respectivos registros de treinamentos realizados.

19. Art. 11, caput

Esse contrato mencionado seria um acordo da qualidade ou contrato comercial?

Contrato de qualidade.

As diretrizes gerais de atividades terceirizadas estão definidas no Capítulo VIII da RDC 658/2022, Arts. 298 a 318.

20. Art. 11, caput

A entidade irá propor algum mecanismo de avaliação e/ou orientação relacionada aos requisitos mínimos necessários e/ou orientações quanto à forma de avaliação e implementação dessa atividade? Como será cobrado nas inspeções?

Nas inspeções será avaliada a participação de empresas terceirizadas nas atividades associadas aos sistemas computadorizados e como a empresa terceirizada atuou para atender ao que está preconizado no Capítulo VIII da RDC 658/2022, Arts. 298 a 318.

21. Art. 11, caput

Existe algum guia e/ou diretriz que pode ser utilizada como base que conste de forma clara as informações que serão requeridas por parte da entidade para essa atividade?

As diretrizes gerais de atividades terceirizadas estão definidas no Capítulo VIII da RDC 658/2022, Arts. 298 a 318.

22. Art. 11, parágrafo único

Qual a proposta da entidade para avaliação para as áreas de TI do contratante e contratado de forma a comprovar que ambos são análogos frente aos conhecimentos relacionados à área industrial farmacêutica? O que seria departamentos de tecnologia de informação análogos?

Deve haver acordo formal entre a empresa contratante e a empresa contratada, no qual os papéis e responsabilidades sejam claramente estabelecidos. Um requisito importante para que isto possa ocorrer é que os departamentos de TI da empresa contratante e empresa contratada possuam qualificação equivalente no que diz respeito a todas as atividades relacionadas aos sistemas computadorizados, podendo ocorrer o caso em que o contratado seja até mais qualificado do que a contratante.

23. Art. 12

A entidade irá propor algum mecanismo de avaliação e/ou orientação relacionada aos requisitos mínimos necessários e/ou orientações quanto à forma de avaliação e implementação das auditorias? Quais são os requisitos legais esperados para a auditoria?

A auditoria em fornecedores de sistemas computadorizados a princípio segue as mesmas diretrizes utilizadas para os demais tipos de auditoria, notadamente a auditoria em prestadores de serviço, com a peculiaridade de que a auditoria em questão envolve a necessidade de conhecimentos de TI por parte do auditor da empresa contratante. Por isto é importante que este auditor tenha conhecimentos de TI e de validação de sistemas computadorizados utilizados na área farmacêutica, para, de posse destes dois conhecimentos, poder realizar uma auditoria adequada nas empresas fornecedores de sistemas.

24. Art. 12

Qual seria a proposta da entidade quanto à avaliação de risco documentada para o atendimento do art. 12?

Envolve a preparação de um documento de análise de risco que contemple os riscos associados à ausência de competência ou confiabilidade do fornecedor e respectivos impactos no produto adquirido junto a esta empresa na qualidade do produto, segurança do paciente e integridade dos dados gerados por este sistema.

25. Art. 12

No caso de software comercial pronto para uso, devemos qualificar a empresa que presta suporte ou a empresa que desenvolveu o sistema?

Idealmente, ambas deveriam ser qualificadas, mas considerando as possíveis dificuldades de acesso à empresa desenvolvedora, a empresa prestadora do suporte deve ser qualificada. Contudo, a empresa contratante deve avaliar os riscos associados a não realização da qualificação da empresa desenvolvedora, visto o risco que isto poderia potencialmente implicar para a continuidade do negócio, caso seja adquirido um sistema que poderia futuramente apresentar problemas, o que, dependendo do nível de conhecimento e acesso ao código fonte pela empresa prestadora de serviço, poderia inviabilizar a continuidade da utilização do sistema.

26. Arts. 12, 13 e 14

Gostaria de saber se é necessário realizar auditoria em fornecedor que vende software para a empresa, uma vez que serão realizados todos os testes de validação pela empresa que está adquirindo o sistema, garantindo assim a segurança e confidencialidade dos dados gerados pelo sistema.

Por exemplo, se eu tenho uma empresa 3°, que presta serviço para a minha empresa, e que utiliza o software dela para armazenamento de dados (software para pesquisa clínica), é necessário auditar o fornecedor? Ou seria suficiente somente ter um contrato/acordo de qualidade e avaliar criticamente a documentação de

validação do sistema que utilizamos do terceiro, garantido assim que o sistema é seguro?

A atividade de avaliação/qualificação do fornecedor é considerada atividade vital dentro do conceito de ciclo de vida do sistema computadorizado e com forte impacto em todas as fases do ciclo de vida (projeto, operacional e aposentadoria).

27. Art. 14

Quais são os requisitos legais esperados para a documentação exigida neste artigo? Está sendo adotado alguma diretriz internacional relacionada ao processo? Como serão as solicitações relacionadas ao art. 14 pela Agência?

Os requisitos legais estão definidos no Capítulo VIII da RDC 658/2022, Arts. 298 a 318.

28. Capítulo III, Seção I

O que está sendo interpretado como fase de desenho por parte da entidade?

A redação da Seção I foi alterada para “Validação da fase de projeto”, sendo a fase de projeto parte do ciclo de vida do sistema.

Os artigos constantes do Capítulo III, Seção I da IN 134/2022 (arts. 15 a 24) definem os requisitos esperados na fase de projeto.

Adicionalmente, recomenda-se que seja consultado o [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa para maior detalhamento acerca da Fase de Projeto, parte integrante do Ciclo de Vida de Sistemas Computadorizados.

29. Art. 15

Existe alguma diretriz e/ou metodologia a ser seguida frente ao artigo, uma vez que o contexto apresentado não permite um entendimento claro de qual etapa está sendo referenciado dentro do item?

A redação da Seção I foi alterada para “Validação da fase de projeto”, sendo a fase de projeto parte do ciclo de vida do sistema.

É recomendado que a empresa utilize o [Guia nº 33/2020](#), ou o documento “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*) para elaboração da sua estratégia/política e estrutura para realização da validação de seus sistemas computadorizados, inserida dentro do contexto maior que é o conceito de ciclo de vida.

30. Art. 16

A diretriz apresentada no art. 16 é atribuída à empresa que desenvolve o software ou hardware ou à fabricante de medicamento?

A responsabilidade é sempre da empresa fabricante do medicamento.

Nos casos em que fornecedores, prestadores de serviços ou outros terceiros forem usados para serviço relacionado a sistemas computadorizados, os requisitos estabelecidos no Capítulo II, Seção IV – Fornecedores e prestadores de serviços, da IN 134/2022, e as diretrizes gerais de atividades terceirizadas, definidas no Capítulo VIII da RDC 658/2022, devem ser seguidos.

31. Art. 16

Qual a perspectiva e interpretação da Agência sobre o respectivo artigo?

A empresa fabricante deve gerar um documento detalhado no qual seja descrita sua estratégia/política para realização da atividade de validação de sistema, incluindo como o tema está incluído em sua estrutura organizacional, os papéis e responsabilidades, a estrutura de documentação, o envolvimento de empresas terceirizadas e principalmente a referência técnica utilizada para estruturação das atividades associadas ao ciclo de vida dos sistemas computadorizados.

32. Art. 16

Existe alguma certificação de qualidade que atenda aos requisitos mínimos necessários para o atendimento das expectativas da entidade?

O artigo em questão trata de requisitos mínimos necessários a ser atendido pela empresa que irá utilizar sistemas computadorizados que são a detenção do conhecimento das atividades a serem realizadas e possuir estrutura suficiente para efetuar a implantação de sistemas computadorizados com um mínimo de atendimento às Boas Práticas de Automação. A substituição de processos manuais ou sistemas obsoletos envolve uma série de riscos os quais deve ser de conhecimento da empresa. Na prática envolve saber o que fazer e ter condições de fazer de modo correto e seguro.

33. Art. 17

Como a entidade prevê a execução e interpretação do art. 17 frente a inserção dos registros dos controles de mudança e os relatórios de investigação dos desvios?

Os sistemas computadorizados devem estar inseridos dentro do sistema gerenciamento de controle de mudanças e de gerenciamento de desvios da empresa.

34. Art. 17

Frente a esse item, a Agência propõe que os Controles de Mudança e desvios sejam exclusivamente tratados dentro dos protocolos ou devemos referenciá-los e inseri-los como testes específicos dentro do plano de teste desenvolvido para o sistema?

Quaisquer mudanças e desvios devem estar inseridos dentro do sistema de gerenciamento de controle de mudanças e de gerenciamento de desvios da empresa. Cada caso demanda ações específicas e cabe à empresa decidir como registrar estas ocorrências e respectivas resoluções e encaminhamentos.

35. Art. 18

Esse inventário deverá ser obrigatoriamente um documento dentro do sistema da qualidade ou pode ser mantido de forma interna, sendo apresentado conforme solicitação?

O documento “Inventário de Sistemas Computadorizados” deve estar inserido dentro do sistema da qualidade da empresa. Ele é muito importante do ponto de vista regulatório nas inspeções, pois fornece informações preliminares importantes acerca de quais sistemas a empresa possui, tais como, impacto/criticidade em relação às BPF, categorização de acordo com o GAMP, dentre outras. E preferencialmente, este documento deve discriminar todos os sistemas instalados, tanto aqueles que necessitam ser validados, quanto aqueles que não necessitam.

36. Art. 18

Quais serão as informações mínimas requeridas para o inventário?

As informações mínimas estão descritas no documento [Guia nº 33/2020 – versão 1](#), “Guia para Validação de Sistemas Computadorizados”, item 8.

37. Art. 18

Serão mantidas as informações solicitadas hoje pelo Guia de Validação de Sistemas?

Sim. As informações descritas no documento [Guia nº 33/2020 – versão 1](#) da Anvisa, “Guia para Validação de Sistemas Computadorizados” passam a ser a referência.

38. Art. 18

Como serão tratados e onde estarão definidos os sistemas sem impacto em BPF?

Entendemos que no inventário deverão constar todos os sistemas da empresa e uma classificação de impacto em BPF (direto, indireto ou sem impacto). O impacto deverá ser avaliado na aquisição do sistema.

39. Art. 18

Softwares e aplicações automatizados destinados à implementação de políticas de backup e/ou armazenamento de dados devem seguir os conceitos abordados dentro do Sistema de Qualidade, sendo categorizados como BPx relevantes? Serão propostas diretrizes específicas para essas condições?

É fundamental que a Garantia da Qualidade em conjunto com o Setor de TI, façam uma avaliação destes softwares e aplicações automatizadas à luz do [Guia nº 33/2020](#) e/ou documento “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), de modo a concluir acerca do seu impacto nas BPF e sua categorização e assim definir qual abordagem deverá ser utilizada para estas aplicações, seguindo as diretrizes do [Guia nº 33/2020](#) e/ou GAMP 5.

40. Art. 19

Será proposta uma documentação independente e/ou nova para comprovação adequada dos requisitos estabelecidos pelo art. 19?

Não há necessidade de regulamentação específica para este requisito da norma. Funcionário da Garantia da Qualidade em conjunto com funcionário do Setor de TI, ambos com o conhecimento adequado dos conceitos descritos no [Guia nº 33/2020](#) e no GAMP 5, são capazes de produzir o que estes guias denominam de “Descrição do Sistema”, fundamental tanto para a empresa quanto do ponto de vista regulatório, durante as inspeções.

41. Art. 19

O art. 19 descreve a necessidade de estarem disponíveis “descrições atualizadas dos sistemas críticos que detalhem os arranjos físicos e lógicos e fluxo de dados.” Como deve ser esse detalhamento? As especificações técnicas e funcionais serviriam para atender esse propósito? Qual a forma que a entidade prevê essa documentação/informação dentro do ciclo de vida do sistema computadorizado?

O requisito em questão aborda sobre redação de um documento denominado “Descrição do Sistema”. No [Guia nº 33/2020](#) há uma seção específica (item 9.8.1), descrevendo os requisitos para a preparação deste documento.

42. Art. 19

Qual será o requisito para sinalizar que um sistema é crítico? Será baseado no Guia de Validação de Sistemas da Anvisa?

Uma lista atualizada de todos os sistemas relevantes deve contemplar apenas os sistemas BPx relevantes?

É necessário manter neste inventário softwares que foram classificados como não BPx?

Para atendimento deste item, seriam apenas sistemas configurados/customizados? Entende-se que sistemas padrões já possuem uma configuração, padronização e manuais que demonstram todas as suas funcionalidades.

Primeiramente, é importante ressaltar que o guia do PIC/S passa a ser a referência. Demais guias publicados pela Anvisa e relacionados às Boas Práticas serão considerados obsoletos, a menos que tenham equivalência com o PIC/S.

Destaca-se que o Guia de Validação de Sistemas Computadorizados, de abril de 2010, não é considerado mais válido.

Em segundo lugar, conforme art. 18, “*um inventário de todos os sistemas relevantes e as funcionalidades relacionadas às Boas Práticas de Fabricação deve ser mantido*”. Ou seja, no inventário deverão constar todos os sistemas da empresa e uma classificação de impacto em BPF (direto, indireto ou sem impacto). Cabe à empresa realizar a análise quanto à relevância, incluindo a definição de um sistema como crítico ou não, e ao impacto do sistema às BPF.

Por fim, considerando a definição de aplicativo (art. 3º, inciso I), “*software instalado em uma plataforma/hardware definida, fornecendo uma funcionalidade específica,*” e o art. 5º, qualquer aplicativo deve ser validado.

A criticidade de um sistema computadorizado é determinada por meio da realização de uma análise dos riscos associados à implantação do sistema nas Boas Práticas de Fabricação, na qualidade do produto, na segurança do paciente e na integridade dos dados.

O Inventário de Sistemas Computadorizados deve, preferencialmente, contemplar todos os sistemas instalados na empresa, tanto os que de acordo com a análise de risco possuem impacto direto nas BPF quanto os que não possuem impacto direto, ou seja, tanto os sistemas que precisam ser validados quanto os que não precisam ser validados.

Os sistemas computadorizados que necessitam de validação são enquadrados nas categorias 3 (sistemas não configuráveis), categoria 4 (sistemas configuráveis) e categoria 5 (sistemas customizados), conforme as diretrizes definidas no documento “*GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*” do ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) e no [Guia nº 33/2020](#).

43. Art. 20, caput

Como a entidade propõem a implementação da avaliação de risco relacionada ao impacto às BPFs? Será proposto algum guia e/ou diretriz para essa condição?

Já existem referências técnicas disponíveis para a realização de avaliação de risco, como o documento *ICH Q9 Quality Risk Management* e o documento *GAMP 5 A Risk-Based Approach to Compliant GXP Computerized Systems* e seu Apêndice *M3 Science Based Quality Risk Management*.

44. Art. 20, parágrafo único

Na visão da Anvisa, essa condição pode ser comprovada dentro da Matriz de Rastreabilidade, fazendo a correlação com diferentes Especificações de Requerimentos de Usuário ou visa a criação e desenvolvimento de um novo documento direcionado ao parágrafo único?

A empresa deve preparar um documento contendo as Especificações dos Requerimentos do Usuário, onde cada especificação deve possuir uma análise do risco associada a ela. O documento Matriz de Rastreabilidade é utilizado para se rastrear as especificações dos requisitos do usuário às respectivas especificações funcionais e quando aplicável (sistemas da categoria 5) às respectivas especificações de projeto.

Sugerimos uma leitura atenta das seguintes seções do [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa, para detalhes acerca do que compreende este requisito da IN 134/2022:

- 9.3 DOCUMENTO CONTENDO AS ESPECIFICAÇÕES DOS REQUISITOS DO USUÁRIO (ERU/URS)
- 9.8 ATIVIDADES COMPLEMENTARES (Tópico “9.8.5 Matriz de Rastreabilidade”)

45. Art. 21, caput e parágrafo único

Como serão tratados os sistemas legados dentro dos novos conceitos propostos com a IN nº 134/2022?

Com relação aos “sistemas legados” a empresa deverá seguir as diretrizes descritas na seção “15. CONSIDERAÇÕES FINAIS” do documento [Guia nº 33/2020](#). Esta Agência decidiu por não mais utilizar esta terminologia por não se adequar mais a nenhuma situação que ainda possa ser considerada adequada, visto que o termo “sistema legado” foi criado pela agência regulatória dos EUA, *Food and Drug Administration* – FDA, em 1997, em seu documento *21 CFR Part 11 (Electronic Records; Electronic Signatures)*, de março de 1997 e tornado efetivo em agosto de 1997. E de acordo com este documento, “sistemas legados” são aqueles que estavam operacionais antes da data de 20/08/1997. Mesmo assim, esta Agência por discricionariedade, em virtude de algumas especificidades existentes no Brasil, aceitou que este termo fosse utilizado por mais alguns anos e concedeu prazos para que as empresas se adequassem e validassem seus sistemas “legados”. Prazos estes que já se esgotaram há muito. Portanto, entende-se que esta expressão/termo não se aplica mais.

46. Art. 21, caput e parágrafo único

Esse artigo indica uma duplicidade e/ou correlação com o art. 582 da RDC nº 17/2010, anteriormente vigente. Podemos interpretar que o art. 21 indica a substituição do art. 582 da RDC nº 17/2010?

A legislação vigente é a RDC 658/2022 e a IN 134/2022. Tanto a atual quanto a anterior são posteriores ao documento GAMP 5 de 2008, utilizado com referência para a redação do documento [Guia nº 33/2020](#).

Portanto, entendemos que a adequação a um ou ambos os documentos mencionados enquadram a estratégia da empresa ao art. 21 da IN 134/2022.

47. Art. 21, caput

Qual a interpretação da entidade frente as planilhas eletrônicas desenvolvidas pela empresa o cumprimento ao art. 21?

No [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa há uma seção detalhada abordando planilhas, que representa a interpretação desta Agência sobre este tema.

48. Art. 21, parágrafo único

A forma, na qual o software/hardware é modificado pelo fabricante e/ou desenvolvido, segue diretrizes internas da empresa que acabam apresentando particularidades relacionadas às suas políticas internas. Sendo assim, como a entidade sugere a implementação desse item?

Este tipo de ocorrência deve fazer parte do sistema de gerenciamento da qualidade da empresa que adquire o sistema (*software/hardware*), mais especificamente no que diz respeito às atividades de seleção e qualificação do fornecedor/desenvolvedor, devendo atender ao que estabelece a RDC 658/2022 em seu Capítulo VIII, Seções I, II, III, IV e V, e a IN 134/2022 em seu Capítulo II, Seção IV.

49. Art. 21, parágrafo único

Existe a previsão e/ou confecção de guias e diretrizes relacionadas ao item, uma vez que estamos em um processo de evolução constante frente a condição de desenvolvimento de novas tecnologias no âmbito industrial farmacêutico? Caso exista, foi estudado, pela entidade, uma política de revisão desse documento e prazos de implementação?

Os documentos [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa e particularmente o “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), possuem informações consideradas suficientes para orientação das empresas no processo de seleção e qualificação dos fornecedores dos sistemas computadorizados.

50. Art. 22

Qual é a proposta da entidade para a comprovação e/ou atendimento da condição proposta para o art. 22?

Os documentos [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa e particularmente o “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), possuem informações consideradas suficientes para orientação das empresas acerca atividade.

51. Art. 22

Podemos interpretar o Art. 22 como sendo o acompanhamento e a implementação do comissionamento do sistema ou seria a implementação de TAF/TAL para sistemas computadorizados?

O Art. 22 deve ser interpretado como a adoção, por parte da empresa, de estratégia/política para validação destes sistemas, à luz do conceito de ciclo de vida, documentando todas as atividades desde a fase de conceito até a fase de aposentadoria. E, especificamente para a etapa de validação propriamente dita, a sua execução em conformidade com a categoria 5 a qual pertence os sistemas customizados citados no artigo, no que concerne à abordagem utilizada. Ressaltando que a referência técnica escolhida de ser utilizada com consistência ao se definir política para validação dos sistemas computadorizados.

52. Art. 23, caput e seus parágrafos

Qual seria a melhor metodologia indicada pela entidade para a inclusão e/ou comprovação das evidências dos testes? Sugere-se o uso de alguma ferramenta e/ou software individual para comprovação das informações?

O modo como a empresa irá documentar/evidenciar os testes realizados é uma decisão que cabe a ela. Os documentos [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa e “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (International Society for Pharmaceutical

Engineering), fornecem orientações detalhadas de como realizar esta atividade. Métodos alternativos poderão ser aceitos se forem devidamente e formalmente justificados tecnicamente.

53. Art. 23, caput e seus parágrafos

Frente a integridade de dados, quais serão os critérios e as especificações exigidos pela entidade para a demonstração das evidências?

A integridade dos dados obtidos na execução dos testes será avaliada caso a caso e caberá a empresa demonstrar que as informações apresentadas são confiáveis e fidedignas, pois integridade de dados é aplicável tanto para registros em papel quanto para registros eletrônicos.

54. Art. 23, § 2º

Quais são os processos ou tipos de equipamentos onde será esperada automatização? Segundo as consultas públicas em andamento, foi descrita a necessidade de se automatizar o controle em processo de etapas de embalagem, registros eletrônicos ou impressos de autoclave e uma sugestão de registro eletrônico para contadores de partículas.

A decisão sobre a automatização de processos e equipamentos é de competência da empresa. Por outro lado, a validação de sistemas computadorizados/automatizados, atividade que deve estar inserida dentro do conceito de ciclo de vida, é um requisito regulatório que deve ser atendido pela empresa e executada segundo a referência técnica que selecionar para definir a sua estratégia/política para realizar este tipo de validação.

55. Art. 24

A entidade entende que essa condição deve ser contemplada também por testes de backup e restauração?

Nesse caso, qual seria a forma de avaliação da entidade sobre a condição de backup e restauração?

O artigo em questão não se trata das atividades de *backup* e restauração e sim da atividade de migração de dados.

Com relação à atividade de migração de dados os documentos [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa e particularmente o “*GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*” do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*), fornecem orientações consideradas suficientes para orientação das empresas.

56. Art. 24

A validação deve ser realizada para todas as transferências de dados de um formato ou de um sistema para outro? Por exemplo, de “.doc” para “.pdf.”, e de sistema Excel para sistema Minitab? Qual a evidência solicitada?

Este artigo trata da atividade de migração de dados que pode ocorrer uma ou várias vezes em qualquer momento do ciclo de vida do sistema.

Os documentos [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa e particularmente o “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), possuem orientações consideradas suficientes para orientação das empresas sobre como realizar esta atividade.

57. Capítulo III, Seção II

Da fase operacional. Esta fase se refere à qualificação de operação descrita no restante da norma? Se não, o que é entendido como fase operacional?

A fase operacional se refere à etapa posterior à validação do sistema, na qual o sistema é liberado para ser utilizado pelo usuário, correspondendo ao tempo em que permanece operacional na rotina produtiva, até ser aposentado.

58. Art. 25

Como a entidade entende ser uma forma adequada de verificação e comprovação documental da condição proposta no art.25? O que se espera desse artigo?

Este artigo aborda a validação das *interfaces* que interconectam sistemas computadorizados diferentes dentro do ambiente produtivo. Um exemplo seria a existência de *interface* entre um sistema de tratamento de dados cromatográficos (CDS) e um sistema de gerenciamento de informação de laboratório (LIMS).

Apesar deste artigo estar inserido na Seção II – Fase operacional, Subseção I – Dados, a validação de *interfaces* deve ser realizada durante a fase de projeto, para confirmar que os sistemas que se interconectam para transferência de dados entre si possuam recursos internos de verificação, de modo a garantir que a entrada e o processamento dos dados sejam realizados de modo correto e seguro.

59. Art. 25

Por gentileza esclarecer melhor este item, principalmente onde diz "verificações acopladas".

“Verificações acopladas” aqui se referem aos recursos internos existentes nos sistemas que trocam informações entre si e que realizam a verificação de que os dados enviados por um sistema são inseridos e processados de modo correto e seguro por outro sistema, que recebe os dados enviados.

60. Art. 26, caput e seus parágrafos

Das verificações de exatidão. Esta fase se refere à qualificação de desempenho descrita no restante da norma? Se não o que é entendido como verificações de exatidão?

A empresa deverá demonstrar que os dados críticos que são inseridos manualmente em um sistema computadorizado passam por uma verificação adicional para comprovar que os dados do sistema refletem a mesma informação de sua origem.

A verificação adicional pode ser feita por um segundo operador ou por um meio eletrônico validado.

Por fim, o art. 26, § 2º, destaca que mesmo havendo uma verificação adicional da exatidão dos dados, deve ter sido demonstrado que o procedimento (dados críticos inseridos manualmente) estabelecido é controlado e validado, tendo seu risco minimizado, por meio de uma avaliação de risco que avaliou a criticidade e as consequências potenciais de dados errados ou incorretamente inseridos.

Esta verificação não se trata de qualificação de desempenho e sim da verificação adicional a ser realizada quando se insere dados manualmente em um sistema computadorizado, operação na qual poderia ocorrer um erro por parte do operador, ou seja, a inserção de dados incorretos no sistema. A norma sinaliza que as inserções manuais de dados devem ser verificadas por um revisor ou pelo próprio sistema por meio de um recurso interno, sendo que este recurso deveria ter sido verificado nas atividades de validação, tendo em vista os riscos associados caso este recurso não funcione corretamente.

61. Art. 26, caput e seus parágrafos

Dentro dos arts. 578, 579 e 580 da RDC nº 17/2010, existiam outras informações e outros conceitos relacionados às informações do art. 26, caput e seus parágrafos. Frente a IN nº 134/2022, essas informações passam a ser consideradas obsoletas, uma vez que não estão previstas na referida IN?

Todas as informações, antes contidas nos artigos supracitados da RDC nº 17/2010, revogada com a vigência da nova RDC e suas INs vinculadas, estão presentes na IN 134/2022, embora estejam dispostas de maneira diferente.

62. Art. 26, § 1º

Quando indicado que “Essa verificação pode ser feita por um segundo operador (...)”, essa condição pode ser realizada de forma manual, através do preenchimento de um documento físico?

Ver resposta anterior ao [Art. 26, caput e seus parágrafos](#).

Sim.

63. Art. 26, § 1º

Frente a interpretação da entidade quanto à “(...) verificação pode ser feita por um segundo operador (...)”, deve ser mediante a um preenchimento físico ou pode ser exclusivamente visual?

A empresa deve apresentar evidência documentada de que foi realizada a revisão pelo segundo operador.

64. Art. 26, § 1º

Será exigido a implementação de uma conferência dentro do sistema?

O artigo 26 sugere duas alternativas, ou seja, a verificação pode ser feita por um segundo operador ou por um meio eletrônico validado.

65. Art. 26, § 2º

Como a entidade entende o conceito “cobertura da inserção de dados errados ou incorretamente em um sistema” e qual seria a forma de “cobertura” indicada para a avaliação de risco?

Ver resposta anterior ao [Art. 26, caput e seus parágrafos](#).

O texto do § 2º do Art. 26 explicitamente menciona que esta atividade (inserção de dados no sistema) deverá passar por uma análise risco, fornecendo assim os subsídios para a tomada de decisão da empresa sobre a melhor forma de atuar para que não haja algum dano à integridade dos dados manipulados.

66. Art. 26, § 2º

Possuindo dentro do sistema da qualidade, um procedimento oficial de avaliação e investigação dos desvios, este já contemplaria a avaliação de risco requerida para o art. 26, § 2º?

Não. A empresa deve possuir um sistema implantado para gerenciamento de risco à qualidade.

67. Art. 26, § 2º

O sistema permitindo a rastreabilidade das informações “antes” e “depois”, dentro da trilha de auditoria do sistema, seria uma condição válida para a comprovação e redução dos riscos identificados para o art. 26, § 2º?

Não. Pois o requisito em questão não trata de rastreabilidade de dados e sim de prevenção de inserção de dados incorretos dentro do sistema computadorizado.

68. Art. 27

Como a entidade entende ser uma forma adequada de comprovação dessa condição?

Esta proteção se refere aos cuidados que devem ser tomados com os dados armazenados, para garantir sua segurança e integridade. Alguns destes cuidados incluem, mas não se limitam a: execução de *backups* regularmente; utilização de servidor instalado em local adequado e que preferencialmente possua um “espelho” simultâneo de armazenagem, em outro local. O “espelho” seria uma cópia do que está armazenado no servidor, atuando como redundância.

69. Art. 27

Como será avaliado pela entidade a utilização de softwares e aplicações automatizadas para execução dessas atividades?

Serão avaliados o racional técnico utilizado para a seleção das ferramentas de automação e a documentação que evidencie a adequação destas ferramentas comumente utilizadas.

70. Art. 28

Como será cobrada pela entidade a forma de verificação quanto à acessibilidade, legibilidade e exatidão desses dados? Como será avaliado essa condição frente a utilização de servidores externos e/ou contratados, bem como frente as novas tecnologias industriais (SaaS, IaaS, PaaS, HaaS, etc.) que são baseados na contratação de serviços terceiros? Serão propostas diretrizes para essas atividades?

A empresa deverá mostrar ser capaz de recuperar prontamente informação/dados, caso esteja(m) armazenado no mesmo local em que for(em) solicitada/os ou armazenada(os) em local remoto.

71. Art. 28

Essa condição deverá ser comprovada mediante a realização de testes dentro do Ciclo de Validação ou serão considerados exclusivamente as diretrizes presentes nas políticas e nos procedimentos?

A condição de acessibilidade, legibilidade e exatidão dos dados deve ser demonstrada/verificada quando da realização da validação do sistema.

72. Art. 30, parágrafo único

Como é o monitoramento periódico? Qual é o período?

Deve ser empregado um conceito de ciclo de vida, onde a frequência de revisão da integridade dos dados de *backups* deve ser estabelecida como parte de uma estratégia de verificação continuada (fase 3) deste sistema.

Assim, por meio de um protocolo específico, parâmetros críticos do sistema informatizado serão verificados em intervalos definidos na rotina durante a vida útil do sistema.

A frequência de revisão da integridade dos dados de *backups* pode ser estabelecida como parte de uma estratégia de verificação continuada deste sistema.

73. Art. 30, caput

O texto original descreve que devem ser efetuados backups regulares, enquanto o referido artigo utiliza a palavra “relevantes”.

O texto correto é “Devem ser realizados *backups* regulares de todos os dados relevantes”.

74. Art. 30, caput

Será proposta pela entidade alguma diretriz mais específica para a classificação e identificação dos dados relevantes que necessitam passar pelo processo de backup ou essa avaliação fica exclusivamente a cargo da empresa? Caso fique a cargo da empresa, qual será a posição da entidade frente a uma discordância quanto à definição da empresa e dos dados fora dessa política?

A definição do que são dados relevantes é feita por meio de avaliação dos riscos, do impacto nas BPF e do impacto regulatório, levando-se em consideração todas as implicações relacionadas à ocorrência de perda de disponibilidade dos dados.

75. Art. 30, caput

Quais documentos serão aceitos para qualificação de ambiente em nuvem? Considerando backup em nuvem.

Considera-se que a qualificação possa ser feita através de certificações da empresa. A qualificação de prestadores de serviços na nuvem deve ser considerada equivalente à atividade de qualificação de fornecedores e prestadores de serviços já executada pelas empresas, ressaltando-se que o Setor de Tecnologia da Informação deverá essencialmente fazer parte desse processo de qualificação, devido às peculiaridades inerentes a este tipo de serviço.

76. Art. 32

Se a verificação dos registros que dão suporte à liberação dos lotes é realizada eletronicamente, há necessidade de gerar impressões?

Sim, conforme o art. 31, “Os dados armazenados eletronicamente devem possibilitar a geração de cópias impressas claras.”. Ou seja, deve haver a possibilidade de gerar impressões.

E, no caso de registros que dão suporte à liberação dos lotes, adicionalmente a impressão gerada deve ser capaz de indicar se algum dado foi alterado desde sua inserção original.

Sim, **caso seja necessário**, conforme o art. 31, “Os dados armazenados eletronicamente devem possibilitar a geração de cópias impressas claras.”

77. Art. 32

O que se espera deste artigo?

Ver resposta anterior ao [Art. 32](#).

Trata-se da possibilidade de se obter impressões da trilha de auditoria, indicando, caso tenha havido alteração do registro original, quais foram as alterações realizadas.

78. Art. 33, caput e seus parágrafos

Será necessário a manutenção e rastreabilidade do dado original e do modificado?

Sim, rastreabilidade pressupõe que ambos os dados sejam passíveis de ser verificados no sistema.

79. Art. 33, caput e seus parágrafos

São definidas as informações principais previstas para os relatórios de trilha de auditoria e/ou existe alguma normativa ou diretriz indicada para a definição dessas informações? Como será a cobrança e verificação do cumprimento do respectivo tema?

As trilhas de auditorias são ferramentas embutidas nos sistemas computadorizados, que permitem a rastreabilidade dos dados. O propósito deste artigo é que a empresa possua uma estratégia de revisão regular das trilhas de auditoria, de modo a garantir que os usuários sejam supervisionados com relação à utilização dos sistemas, no que diz respeito à segurança, integridade e rastreabilidade destes dados, e direcionando, caso esteja ocorrendo desvios na utilização do sistema, para tomada de ações corretivas.

80. Art. 33, caput e seus parágrafos

Como será avaliada essa condição frente a utilização de servidores externos e/ou contratados, bem como frente as novas tecnologias industriais (SaaS, IaaS, PaaS, HaaS etc) que são baseados na contratação de serviços terceiros? Serão propostas diretrizes para essas atividades?

As diretrizes são as que estão dispostas neste artigo. A empresa, a despeito da abordagem que adote, deverá garantir a pronta disponibilidade das trilhas de auditorias e garantir que elas sejam revisadas regularmente e tempestivamente.

81. Art. 33, caput e seus parágrafos

Essa condição passa a ser exigida para todos os sistemas ou mantém-se o conceito de mitigação para os casos onde possuímos um software comercial que não contemplam essas condições?

Sistemas computadorizados que armazenam dados que possuam impacto na qualidade do produto, segurança do paciente, devem, de modo mandatório, possuir trilhas de auditoria. Não se tem conhecimento de mitigação possível para a situação na qual um sistema que gera e armazena dados eletrônicos relevantes às BPF e não possua trilhas de auditoria.

82. Art. 33, § 1º

Quando solicitado o “motivo” da alteração ou exclusão, a entidade entende que poderia ser de forma manual ou essa condição deve ser exclusivamente dentro do sistema?

Quando se trata de dados/eletrônicos, o ideal é que o registro da motivação da alteração ou exclusão seja feito de modo automático, por meio do recurso de trilha de auditoria.

Situações alternativas devem ser justificadas tecnicamente e com devido suporte de evidências da efetividade da realização dos registros manuais de modo contemporâneo à realização da ação.

83. Art. 33, § 1º

No art. 33, § 1º, é mencionado que "Para alteração ou exclusão de dados relevantes para as Boas Práticas de Fabricação, o motivo deve ser documentado." Qual é a expectativa da agência para este item? Existem sistemas que, embora tenham trilha de auditoria, não permitem adicionar comentários sobre alteração ou exclusão de dados relevantes.

Sim. Existem sistemas não permitem adicionar comentários sobre alteração ou exclusão de dados relevantes.

A expectativa é de que as empresas adquiram e utilizem sistemas que possuam trilhas de auditorias detalhadas, que registrem todas as informações necessárias (quem realizou a ação; quando; o que foi modificado; a informação anterior e a posterior; a motivação da alteração).

84. Art. 33, § 3º

Como a entidade espera que essa atividade seja implementada e como será a cobrança e verificação do cumprimento do respectivo tema?

É esperado que todas as trilhas de auditoria sejam revisadas ou apenas as trilhas de auditoria que tem impacto na liberação do produto?

Pode ser realizada uma revisão amostral dos processos que contenham trilha de auditoria? A conferência de que os softwares validados estão com suas trilhas de auditoria ativas é o suficiente ou os registros devem ser avaliados?

No que diz respeito à avaliação periódica da trilha de auditoria dos sistemas computadorizados, bem como a utilização dos sistemas pelos usuários espera-se a definição de critérios e itens a serem avaliados nas análises de risco para aplicação dessa verificação periódica na rotina de Controle de Qualidade. Também a determinação de uma frequência mínima para essa verificação, e, frequência para revalidação da análise de risco, mesmo que não haja alteração ou atualização do sistema.

85. Art. 35, caput

Conforme apresentado no art. 35, entende-se que a Avaliação Periódica passa a ser aplicada em substituição da Revisão Periódica de Sistemas, podendo assim substituir a necessidade de implementação de uma Revalidação de um Sistema Computadorizado?

Sim. A avaliação/revisão periódica serve como ferramenta para verificação da continuidade de adequação ao uso pretendido do sistema, em substituição à abordagem de Revalidação de Sistema Computadorizado.

A conclusão obtida ao final da revisão é utilizada para a tomada de decisão sobre se o sistema continua sob controle, validado ou necessita de alguma atividade de revalidação, a depender do que for sinalizado por esta revisão.

86. Art. 36, caput e parágrafo único

Para softwares comerciais que não atendem à essa condição (usuários comuns), serão aceitos os planos de mitigação que utilizam registros manuais relacionados ao uso do sistema?

O art. 36, em seu parágrafo único, cita diversos métodos que podem ser utilizados para impedir o acesso não autorizado ao sistema computadorizado:

“Parágrafo único. Os métodos adequados para impedir o acesso não autorizado ao sistema podem incluir o uso de chaves, cartões de acesso, códigos pessoais com senhas, dados biométricos, acesso restrito a equipamentos de informática e áreas de armazenamento de dados.”

Dessa maneira, a empresa deve demonstrar que o método estabelecido por ela é adequado para que o art. 36, caput, seja cumprido.

87. Art. 36, caput e parágrafo único

Como a entidade entende a aplicação de mitigações para softwares comerciais que não atendem a essa especificação?

Ver resposta anterior ao [Art. 36, caput e parágrafo único](#).

88. Art. 36, parágrafo único

Qual será a posição a ser tomada frente aos softwares comerciais (softwares embarcados) que não atendem à condição prevista no parágrafo único, uma vez que não contemplam a possibilidade de rastreabilidade do usuário frente ao preenchimento de logbook manualmente?

Ver resposta anterior ao [Art. 36, caput e parágrafo único](#).

89. Art. 37

Existe alguma ferramenta específica que auxilie ou dê direcionamento frente a condição de avaliação dessa criticidade?

O documento “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*) possui uma seção que aborda com detalhes o gerenciamento de risco associado aos sistemas computadorizados. Mais especificamente a seção “Appendix M3 – Science Based Quality Risk Management”. Adicionalmente, outra ferramenta que pode ser utilizada é o documento “Q9 – Quality Risk Management” do ICH.

90. Art. 38

Essas condições podem ser registradas exclusivamente via sistema ou existe a necessidade por parte da entidade de mantermos registros documentados físicos?

Podem ser mantidas exclusivamente via sistema, cabendo ressaltar ser importante que todo o fluxo que envolve as etapas de solicitação, de aprovação do acesso e da atividade propriamente dita de inserção, alteração e cancelamento de acesso ao sistema, deve ser adequadamente documentado/registrado.

91. Art. 40, caput

Existe algum conceito e/ou definição de informações a serem contempladas dentro do documento relacionado à Gestão de Incidentes prevista no art. 40?

Os documentos [Guia nº 33/2020](#) da Anvisa e “GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems” do ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) fornecem orientação detalhada acerca deste tema, além de orientação sobre as ações corretivas e preventivas a serem adotadas.

92. Art. 40, caput

Para o atendimento ao art. 40, a entidade entende a necessidade de emissão de um documento individual relacionado à Gestão de Incidentes ou essa condição pode ser contemplada dentro do processo de investigação de desvios e/ou ocorrências?

A empresa tem a liberdade para escolher a abordagem que lhe for mais adequada, contanto que a atividade de gerenciamento de incidentes seja explicitamente inserida e documentada dentro do seu sistema de investigação de desvios.

93. Capítulo III, Seção II, Subseção X

Qual a interpretação da entidade para o processo de assinatura eletrônica dentro das etapas de conferência, aprovação, liberação de lotes e testes de validação de sistemas computadorizados? Existem requisitos mínimos previstos e que necessitam ser impressos sobre essa condição?

A assinatura eletrônica pode ser um dos requisitos solicitados pelo usuário quando prepara seu documento de URS/ERU. Portanto, deve ser desafiado/verificado durante a etapa de validação de modo a garantir que este recurso atenda aos requisitos regulatórios que implicam que o processo de assinatura eletrônica deve ser seguro, tenha sua integridade comprovada e seja rastreável.

94. Art. 41

Quanto à informação do art. 41, existe alguma informação exigida para o processo de assinatura eletrônica e/ou diretriz que direcione as informações mínimas necessárias para o processo?

Deve haver procedimento ou política que responsabilize os indivíduos por ações realizadas sob suas assinaturas eletrônicas.

Deve haver procedimento que estabeleça os controles realizados para garantir a identificação da pessoa específica que assinou os registros eletronicamente.

95. Art. 42, caput e seus incisos

Como será tratada a assinatura eletrônica em documentos de fornecedores e prestadores de serviços enviados em mídia? Por exemplo, um documento armazenado no CD ou arquivo assinado em pdf via e-mail?

Arquivos assinados em pdf não considerados válidos em termos dos requisitos de BPF. A assinatura eletrônica realizada por terceiros só é válida se o recurso foi gerado por uma empresa certificadora reconhecida.

96. Art. 42, caput e seus incisos

Qual é a expectativa da Agência com relação a este item? Todas as assinaturas eletrônicas devem ter a hora? Se as mesmas devem ter os mesmos impactos da assinatura manuscrita, isso significa que as manuscritas também devem ter hora? E se o sistema só registra a data da assinatura?

Sim a expectativa é de que assinatura eletrônica indique a data e hora de sua execução. A ausência de um destes itens deverá ser avaliada e ações para sua mitigação devem ser adotadas, a depender do seu impacto quanto à segurança, integridade e rastreabilidade do registro.

97. Art. 42, caput e seus incisos

No caso de assinaturas eletrônicas relacionadas a documentos de serviços terceiros, sem vínculo empregatício com a empresa, como podemos comprovar e assegurar essa condição?

Conforme art. 42, inciso IV, da IN 134/2022, “para os registros utilizados externamente, a assinatura eletrônica deve atender as diretrizes de certificação digital aplicáveis localmente.”.

98. Art. 42, caput e seus incisos

Caso seja necessário a realizar a alteração e/ou modificação do registro de algum colaborador dentro da empresa e/ou grupo empresarial, como a entidade entende essa condição? A entidade sugere algum mecanismo e/ou política para comprovação e rastreabilidade da informação? Caso a estratégia seja da empresa, qual será a posição da entidade frente a uma discordância do registro e manutenção dessas informações?

O recurso de trilha de auditoria deve ser capaz de registrar estas alterações. Cabe ressaltar que este recurso deve possuir a capacidade de registrar detalhadamente as alterações realizadas, incluindo obrigatoriamente a motivação da mudança.

99. Art. 42, caput e seus incisos

Essa informação necessariamente precisa constar dentro do documento assinado ou pode ser contemplada e estar presente apenas dentro da trilha de auditoria do sistema?

A assinatura deveria preferencialmente constar em ambos, no documento assinado e no sistema na qual foi realizada, mas a ausência no documento assinado deve ser justificada tecnicamente e documentada.

100. Art. 42, inciso II

Qual a expectativa para o inciso II do art. 42? É possível manter a rastreabilidade da remoção dos dados/informações pelo audit trail?

A expectativa é que os documentos uma vez assinados eletronicamente não possam ter a assinatura removida ou que, quando da possibilidade de remoção, esta seja precedida de justificativa para tal e dos dados temporais, com o armazenamento permanente destas informações na trilha de auditoria do sistema.

101. Art. 43, caput e seus parágrafos

Podemos considerar que a Anvisa aceitará um processo de produção sem papel, baseado em receitas eletrônicas gerenciadas por sistema validado e com isso permitir a documentação do lote armazenada em meio eletrônico sem a necessidade de impressão?

Desde que cumpram com as diretrizes de validação de sistema computadorizado, não existe nenhum impedimento por parte da Anvisa para a aplicação de sistemas informatizados para as instruções de fabricação e embalagem.

Considerando os benefícios desta tecnologia, a Anvisa inclusive apoia a migração do papel para estes sistemas.

102. Art. 43, caput

Verificar a questão de o acesso aos sistemas de liberação de lotes estar restrito ao Responsável Técnico.

Conforme detalhado na resposta ao [Art. 8º, inciso XV](#) da RDC 658/2022, o termo “Authorized Person” foi alterado para “Pessoa Delegada pelo Sistema de Qualidade Farmacêutica”.

103. Art. 43, § 1º

A entidade sugere que esse registro seja feito de qual forma? Ele pode ser através de documento físico ou pode ser mediante a forma contratual do colaborador?

Ver resposta ao [Art. 8º, inciso XV](#) da RDC 658/2022.

104. Art. 44, § 2º

Como a entidade indica a aplicação eficiente dessa condição de continuidade do negócio? Pode ser aplicada mediante a uma avaliação do desvio e/ou investigação voltada ao sistema que gerou essa condição ou deve ser realizado uma simulação dentro dos testes de Validação do Sistema?

Os sistemas computadorizados devem ser desafiados durante sua validação, devendo ser demonstrado que há medidas alternativas que garantem a continuidade dos processos críticos, quando da ocorrência de falhas dos sistemas computadorizados.

A definição de tais medidas não é feita a partir de uma avaliação de um desvio ou uma investigação, e sim, a partir da realização de uma avaliação de risco durante a validação do sistema computadorizado.

As medidas alternativas devem ser adequadamente documentadas e testadas.

XI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES AO USO DE RADIAÇÕES IONIZANTES NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS – IN nº 135, de 30 de março de 2022

1. Art. 3º, inciso I

Foi definido como recipiente de irradiação “o recipiente mais externo do local onde os produtos são irradiados”. Pela avaliação deste artigo e dos demais relacionados à esta IN, entende-se recipiente como o contêiner onde são alocadas as caixas de embarque. Este entendimento está correto?

O raciocínio e a suposição da pergunta/comentário têm a sua validade, a depender do caso real, e a conclusão pode ser considerada correta. Dentre os vários requerimentos da IN em comento, de forma a subsidiar a tomada de decisão das partes envolvidas é primordial que haja definição e desafios de parâmetros básicos que podem comprometer a eficácia de um processo de radiação ionizante, como por exemplo, padrão de carga; configuração dos recipientes de irradiação (que pode sim ser o recipiente de transporte/embarque, se as partes assim definirem, desafiarem e validarem); dosagem recebida e absorvida pelo recipiente de irradiação e pelo próprio produto. Ressaltamos que os parâmetros supramencionados não são exaustivos, devendo às empresas cumprirem com os demais requerimentos da IN em comento mediante a ótica do processo de gerenciamento de risco.

2. Art. 18

O mapeamento de dose executado durante a validação do processo deve ser realizado em triplicata?

Cabe ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica da organização, com base nos preceitos de processo de gerenciamento de risco definir o número de corridas para o exercício de validação.

Para maiores informações, recomenda-se acesso e leitura do documento “*Guidelines for the Development, Validation and Routine Control of Industrial Radiation Processes.*”, publicado em 2013 pela *International Atomic Energy Agency (IAEA)*, disponível em: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1581_web.pdf. Acesso em 29/10/2021. Atenção especial deve ser dada às recomendações constantes do item 6.3.5 (*Number of dose map exercises*).

XII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS – IN nº 136, de 30 de março de 2022

1. Art. 33

Poderia esclarecer a qual tipo de modificação se refere o art. 33?

Em algumas situações, sobretudo quando da realização de estudos mascarados do tipo duplo-cego, é necessário que o produto comparador seja modificado farmacotecnicamente para não permitir sua fácil identificação pelo paciente ou pelos pesquisadores envolvidos.

Essa descaracterização do produto comparador é realizada para que, tanto o paciente, quanto os pesquisadores, não tenham suas percepções ou conclusões enviesadas por noções pré-concebidas em relação aos tratamentos integrantes do estudo.

O artigo prega que, sempre que qualquer alteração farmacotécnica for realizada no produto comparador, esta deve dispor de comprovação prévia quanto à ausência de impacto na biodisponibilidade e estabilidade do comparador.

2. Art. 44

Esclarecer se “embalagem exterior” se refere à “embalagem secundária” e se “recipiente primário” se refere à “embalagem primária”.

Os termos podem ser entendidos como proposto, entretanto, não será necessário o rigor regulamentar aplicável à uma embalagem primária ou secundária nestes casos.

3. Art. 47, caput

Esclarecer se o importador também poderá realizar a atividade descrita no art. 47.

A atividade é de responsabilidade do patrocinador do estudo, devendo ser realizada por local autorizado, como fabricante, conforme exigido no § 3º do referido artigo.

A realização em local de pesquisa pelo ou sob a supervisão do farmacêutico do centro de ensaios clínicos, ou outro profissional de saúde, pode ser justificada e requerida como exceção à autoridade sanitária, no caso a Anvisa, conforme as diretrizes do § 4º do artigo mencionado.

O pedido de exceção deve ser instruído como carta à GGFIS.

4. Art. 54

É aceitável que as amostras de retenção de medicamentos experimentais fiquem armazenadas fora do Brasil e sejam importadas se houver necessidade? Ou é obrigatório mantê-las no Brasil.

Considerando o disposto no Art. 54 da norma:

“Art. 54. O local de armazenamento de amostras de referência e retenção deve ser definido em acordo técnico de qualidade entre o patrocinador e o(s) fabricante(s), e deve permitir o acesso oportuno pelas autoridades sanitárias.”

Pode-se afirmar que a norma não veda que as amostras de referência e retenção sejam armazenadas no exterior, desde que, dentre outras coisas, o local de armazenamento seja definido no acordo técnico de qualidade firmado entre patrocinador e fabricantes e que ainda o acesso oportuno seja possibilitado às autoridades sanitárias quando da necessidade de consecução de ações de fiscalizações e inspeções sanitárias.

5. **Art. 57 e art. 62**

Há diferença do emprego do termo "liberação" entre o art. 57 e art. 62?

Não. Referem-se à mesma etapa.

6. **Art. 61**

Poderia esclarecer qual outra regulamentação local deveríamos seguir? Caso não haja, solicitamos a remoção do trecho "permitido de acordo com as regulamentações locais".

Seriam as diretrizes da Agência para regulamentação de ensaios clínicos, conforme a [RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015](#), que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

7. **Art. 67**

Esclarecer quem poderia exercer o papel de "Responsável Técnico". Poderia ser alguém da equipe de qualidade (inclusive globalmente) que teria autorização para aprovar?

O termo "Responsável Técnico" foi alterado para "Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão Farmacêutica".

Ver resposta ao Art. 8º, inciso XIII [Art. 8º, inciso XV](#) da RDC 658/2022 para entendimento do conceito de Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão Farmacêutica.

XIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS IN nº 137, de 30 de março de 2022

1. Art. 18

Essa autorização se refere à Autorização de Funcionamento do serviço de hemoterapia ou à Autorização de Envio de Plasma à Indústria? Caso esteja se referindo à Autorização de Envio de Plasma à Indústria essa autorização compete ao Ministério da Saúde, conforme consta na Portaria Consolidada nº 5, de 2017, em seu Anexo 4?

Refere-se ao licenciamento pela autoridade sanitária local para a atividade de centro de Hemoterapia.

2. Art. 19

A qualificação do plasma importado é suficiente para sua entrada no país? Não requer autorização de envio do plasma à indústria pelo Ministério da Saúde?

Além da qualificação prevista no art. 19, qualquer outra exigência legal ou regulamentar deve ser cumprida.

XIV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO – IN nº 138, de 30 de março de 2022

1. Art. 3º, inciso II

A validação de processo tradicional substitui o termo validação prospectiva?

Não, são conceitos diferentes, conforme definições do art. 3º da IN 138/2022:

“II - abordagem tradicional: abordagem de desenvolvimento de medicamentos onde os valores - alvos (set points) e intervalos de operação para os parâmetros de processo - são definidos para assegurar reprodutibilidade;

(...)

XXIX - validação de processo: evidência documentada de que um processo, operado dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, pode desempenhar suas funções efetivamente e reprodutivamente para a produção de um medicamento dentro de suas especificações e atributos de qualidade pré-estabelecidos;

XXX - validação prospectiva: validação realizada antes da produção de lotes comerciais;”

O novo marco regulatório estabeleceu a estratégia de ciclo de vida para validação de processos produtivos.

Entretanto, os processos podem ser desenvolvidos utilizando-se da abordagem tradicional, desde que se mostrem robustos e garantam uma qualidade consistente do produto antes de qualquer liberação ao mercado.

Os casos desenvolvidos pela abordagem tradicional devem passar por um programa de validação prospectiva, como regra, antes da certificação do processo como validado.

2. Art. 3º, inciso V

Qual o conceito de ciclo de vida no processo de validação e qualificação?

Conforme definição constante no art. 3º da IN 138/2022:

“V - ciclo da vida: todas as fases da vida útil de um produto, equipamento ou instalação, desde o desenvolvimento inicial ou até a descontinuação do uso;”

Recomendamos a leitura dos seguintes documentos para uma ambientação ao tema:

- [Process Validation: General Principles and Practices \(FDA, 2011\);](#)
- [Process Validation Lifecycle Approach: A Return to Science \(PDA & ISPE Joint New England Chapter Process Validation Event Sep 16, 2015\);](#)
- [FDA Lifecycle Approach to Process Validation— What, Why, and How? \(PQ Forum. Paul L. Pluta\);](#)

- *Technical Report nº 60 – Process Validation – Lifecycle Approach (PDA)* (documento não público).

3. Art. 3º, inciso IX, § 4º e § 5º

Exemplificar de maneira prática de forma o que é espaço de desenho e esclarecer melhor a definição.

O conceito apresentado na IN 138/2022 deriva do guia ICH Q8.

Basicamente, pode definir-se o espaço de desenho como uma combinação das faixas de todos os atributos e parâmetros que são caracterizados como capazes de gerar um produto dentro da especificação em um determinado processo.

A construção do espaço de desenho perpassa por análise de risco, seguida de experimentação por DoE.

4. Art. 3º, inciso XXI

É possível alguma abertura para Quality by Design e, através de dados estatísticos, isentar a realização de alguns testes de controle de qualidade? Por exemplo, utilizando dados prévios a respeito da impossibilidade de crescimento microbiológico somado a modelagem estatística, a isenção de teste de controle microbiológico ou a realização uma vez ao ano?

É necessário destacar que com a normativa anteriormente vigente, RDC 17/2010, a Anvisa já não vedava a realização de análises microbiológicas em regime de *skip-test*, observadas as disposições da Farmacopeia Brasileira em relação ao item:

“5.5.3.1.5 Limites microbianos

(...)

Com base em dados históricos dos testes de monitoramento microbiológico, da baixa carga microbiana da matéria-prima, dos ingredientes aquosos, do processo de fabricação, da formulação, a frequência do teste para a determinação do limite microbiano pode ser alterada para as formas farmacêuticas se apresentarem atividade de água (Aa) inferior a 0,75 medida a 25 °C.”

Portanto, respeitadas as condições postas não temos vedação na condição atual à alteração da frequência de teste (*skip-test*) para análises microbiológicas.

Em relação à segunda parte da pergunta, para outros parâmetros analíticos, o conhecimento das variáveis do processo por meio do emprego de ferramentas de desenvolvimento, como o *Quality by Design*, possibilita que a empresa elimine da rotina de controle em processo atributos de materiais ou parâmetros de processo que não impactam a especificação do produto.

Entretanto, em qualquer cenário, a especificação registrada continuará a ter que ser analisada, com exceção para a questão microbiológica no cenário disposto.

5. Art. 3º, incisos XXX

Poderia esclarecer melhor a definição de validação prospectiva?

O conceito atual traz que:

XXX - validação prospectiva: validação realizada antes da produção de lotes comerciais;

O termo antes da produção de lotes comerciais deve ser entendido como: validação que é executada e concluída antes que os lotes necessários ao estudo sejam considerados como aptos à comercialização, quando esta for possível. Em outras palavras, os lotes ao longo do início, meio e fim da validação não são considerados como comerciais, mesmo que atendam no futuro a todos os critérios para, restando a decisão quanto à comercialização como possível, somente ao fim de todos os estudos.

6. Art. 3º, incisos XXXII e XXXIII

Poderia esclarecer melhor o que seria verificação contínua e verificação continuada?

Seguem os conceitos transcritos abaixo:

“XXXII - verificação contínua do processo: abordagem alternativa para a validação de processos, na qual o desempenho do processo de fabricação é continuamente monitorado e avaliado por meio de tecnologias analíticas de processo;

XXXIII - verificação continuada do processo: evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial;”

De maneira simplificada, verificação contínua é uma abordagem de validação de processo que pode ser empregada em substituição à abordagem tradicional na Fase 2-b, enquanto a verificação continuada corresponde à Fase 3 de validação.

7. Art. 3º, inciso XXXIII

O que é verificação continuada de processos? Seria a Revisão Periódica de Produtos (RPP)?

Didaticamente, dentro do conceito de “ciclo de vida de produto”, o tema validação de processo produtivo é dividido em três fases:

- A Fase 1 refere-se ao “desenvolvimento do produto/desenho do processo”;
- A Fase 2 refere-se à “qualificação do processo produtivo”; e
- A Fase 3 refere-se à “verificação continuada de processo”.

Basicamente, na Fase 1 são definidos, por meio de estudos de caracterização, análises de risco e experimentos estatísticos, os atributos críticos da qualidade (CQA) e os parâmetros críticos de processo (CPP), sendo estes os elementos chave de controle para a manutenção do produto dentro de sua especificação.

Na Fase 2, determina-se que o processo produtivo proposto produz produtos com os CQA e CPP dentro do esperado. Entretanto, por envolver poucos lotes, a Fase 2 não tem capacidade estatística de determinar que estes atributos estão dentro de controle, entendendo-se controle como confiança estatística de que o parâmetro está dentro da faixa especificada.

Assim, entra em contexto a Fase 3, que tem como objetivo demonstrar o controle continuado do processo, e na qual os CQA e CPP continuam a ser monitorados durante a produção comercial, da mesma forma que foram durante a Fase 2, até que se adquira confiança estatística de seu controle.

Os CQA e CPP de menor variabilidade serão eliminados da fase 3.

Portanto, a Fase 3 da validação de processo, enquanto estiver ativa, fará parte da RPP. Entretanto, a RPP não é uma Fase 3. A Fase 3 é uma verificação continuada dos CQA e CPP.

8. Art. 3º, inciso XXXIII

Como fazer verificação continuada para produtos que não têm fase 1, ou seja, produtos de linha? É possível justificar a ausência pelas revisões periódicas?

O objetivo de um ciclo de vida, fundamentalmente da Fase 1, é a aquisição de conhecimento quanto ao processo, principalmente, o entendimento de suas fontes de variação.

A não realização da Fase 1 obrigava as empresas a descobrirem as fontes de variação de seus produtos, na maioria das vezes, durante sua produção comercial, em muitos casos de maneira acidental como desvios do processo ou, na pior das hipóteses, como resultado de investigações relacionadas a reclamações.

Infelizmente, o conhecimento quanto ao processo era adquirido quase que por tentativa e erro durante a produção comercial. Com isso, é muito comum, a esses produtos, um número elevado de desvios de processo, alterações pós-registro, reclamações e recolhimentos.

Ocorre que, mesmo nessa situação, com o passar dos anos, o conhecimento quanto ao processo é as vezes adquirido.

Neste contexto, produtos legados que possuem anos de produção comercial podem conseguir ter um processo enfim controlado quando se analisam as revisões periódicas de qualidade.

Portanto, o primeiro passo para produtos legados é rever os dados históricos e o conhecimento adquirido com o processo em busca da determinação do estado de controle atual do processo. Medidas estatísticas como a capacidade do processo devem ser consideradas nesta etapa.

A estratégia de controle utilizada nos produtos legados também deve ser revista, buscando-se determinar a necessidade de inclusão de novos testes no plano de monitoramento destes produtos.

Após esta revisão, pode-se chegar a três conclusões:

- A: O produto legado está bem controlado e seu desempenho comercial está dentro do controle;
- B: O produto legado não aparenta estar dentro de controle – a análise estatística infere que o processo não está controlado;

- C: O produto legado não está dentro de controle - os dados históricos apontam desvios, reclamações confirmadas, com origem (causa raiz) relacionada ao processo produtivo.

No caso A, nada além da Revisão Periódica da Qualidade que já é realizada precisará ser feito. O conhecimento do processo foi adquirido com a prática.

No caso B, a análise estatística dos dados históricos do processo aponta para a possibilidade de falha, mas, na prática, esta nunca ocorreu. Neste cenário, a empresa deve alterar a estratégia de controle do processo, intensificando-a, para que o maior volume de amostragem altere a análise do produto para “A” ou “C”.

No caso C, será necessária a identificação da fonte de variação, seu controle, ou, nos piores casos, até mesmo o redesenho do processo por ser passível de controle nas condições atuais. Se alterações ao processo forem necessárias, estas devem perpassar pela fase 1.

Por último, de maneira objetiva, a verificação continuada não será necessária ao produto legado A, mas poderá vir a ser necessária ao B, como uma alteração de sua estratégia de controle, ou ao C, como uma consequência do redesenho de seu processo.

9. Art. 4º

Quando indicada a aplicação do gerenciamento de risco à qualidade ao longo do ciclo de vida útil, a entidade entende que essa pode ser realizada mediante as ferramentas da qualidade relacionadas a Gerenciamento de Mudanças e Revisão periódica ou a entidade propõem o desenvolvimento de novas documentações?

Não.

A Agência entende que devem ser inseridas dentro das ferramentas de qualidade citadas, as ferramentas próprias de análise de risco para subsídio das ações.

Como referência não vinculante, podemos citar as ferramentas exemplificadas no documento no [Anexo 20 \(Quality Risk Management\)](#) do PIC/S.

10. Art. 4º

Qual a abordagem entendida pela entidade para o contexto do art. 4º? Seria uma análise de risco ou seria uma reavaliação periódica dos ciclos de vida já implementadas pela empresa?

Serão propostas melhores orientações relacionadas ao art. 4º?

Seria o Gerenciamento de Risco na Qualidade realizado por meio de análises de risco que estejam de acordo com ferramentas apropriadas para tal, como as citadas nas referências abaixo:

- [Anexo 20 \(Quality Risk Management\)](#) do PIC/S;
- Guia [ICH Q9](#);
- *Technical Report n° 54-5 – Quality Risk Mangement for The Design, Qualification and Operation of Manufacturing Systems*;

- *Technical Report nº 54-4 – Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations. Case Studies in the Manufacturing of Biotechnological Bulk Drug Substances;*
- *Technical Report nº 54-3 – Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations. Case Studies in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products;*
- *Technical Report nº 54-2 – Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations. Case Studies for Quality Risk Management in Packaging and Labeling;*
- *Technical Report nº 54 – Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations.*

11. Art. 4º

É necessário validar retroativamente? Ou somente os novos após a vigência?

É importante ressaltar que a normativa anteriormente vigente, RDC nº 17/2010, já preconizava o instituto da validação. Portanto, não há o que se falar de validação retroativa, tendo em vista que tal ação já deveria estar sendo realizada pela empresa.

Seguem os arts, 4º e 5º da IN 138/2022 que proveem uma visão geral da validação:

“Art. 4º Uma abordagem de gerenciamento de riscos à qualidade deve ser aplicada ao longo de todo o ciclo de vida útil de um medicamento.

Art. 5º Como parte de um sistema de gerenciamento de risco à qualidade, as decisões sobre o escopo e a extensão da qualificação e validação devem se basear em uma avaliação de risco justificada e documentada das instalações, equipamentos, utilidades e processos.

Parágrafo único. A validação retrospectiva não é considerada uma abordagem aceitável.”

Quanto à vigência, a IN 138/2022 já está vigente, devendo ser observados os pontos que não são aplicáveis aos produtos legados e os períodos de transitoriedades, dispostos no Capítulo IV – Disposições finais, da referida IN.

12. Art. 4º

Considerando o conceito de ciclo de vida do produto, para os produtos legados que não foram desenvolvidos neste conceito, a partir da vigência da norma, será cobrada a fase 3 desses produtos? Ou isto somente será cobrado quando esses produtos sofrerem alterações significativas e conseqüentemente as fases 1 e 2 forem realizadas?

Ver resposta ao [Art. 3º, inciso XXXIII](#).

13. Art. 5º

Frente ao Art. 5º, a entidade orienta que essa Gestão de Risco esteja dentro do Plano de Validação (relacionado ao ciclo de vida do meu processo/equipamento/utilidade/sistema) ou dentro do Plano Mestre de Validação?

A necessidade de que as ações da empresa sejam guiadas por Gerenciamento de Risco na Qualidade deve estar no Plano Mestre de Validação da empresa.

A análise de risco específica a cada processo, sistema, utilidade, método, instalação, etc., por sua vez, devem fazer parte da documentação de validação específica ao item.

14. Art. 7º

Com a inclusão e ênfase do ciclo de vida do produto nesse novo marco regulatório, será realizada inspeção da Anvisa nas instalações do desenvolvimento do produto (galênico)?

Sim. As instalações do desenvolvimento do produto (galênico) serão sim inspecionadas, visto que, conforme o próprio art. 6º da RDC 658/2022, as BPF se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto.

O conceito “ciclo de vida do produto” abrange desde a etapa de desenvolvimento até a descontinuação do produto (comercial).

O maior desafio para as empresas neste caso é a implementação das boas práticas de documentação no desenvolvimento de seus produtos.

15. Art. 7º

A entidade orienta que seja feito essa definição utilizando alguma ferramenta específica de qualidade ou fica a cargo da própria empresa a definição e estratégia a ser adotada? Caso a estratégia não seja aceita, qual será a posição da entidade frente a mesma?

A definição das etapas do ciclo de vida útil de instalações, equipamentos, utilidades, processos e produtos é de responsabilidade da empresa e deve constar no Plano Mestre de Validação (PMV), de modo geral a cada item qualificável/validável.

A execução das diferentes fases previstas no PMV ficará registrada nos documentos correspondentes de qualificação e validação já previstos na rotina atual.

A empresa deve garantir a robustez de suas escolhas.

16. Art. 7º

Quando descrito “ciclo de vida útil”, a entidade pretende disponibilizar alguma diretriz específica que relacione de forma mais assertiva qual a estratégia esperada para cada tipo de atividade relacionado à Instrução Normativa, uma vez que essa atende instrumentos, equipamentos, sistemas, utilidades, processos, limpeza, metodologia analítica, etc.?

Existem inúmeras referências bibliográficas que versam sobre ciclo de vida útil de instalações, equipamentos, utilidades, sistemas, métodos e processos.

Cada empresa deve analisar a referência bibliográfica que melhor se ajusta a sua realidade e executá-la na prática.

O que não pode ser feito é a criação de sistemas sem lastro, sem referência bibliográfica, que não respeitem nenhuma metodologia publicada e que não obedeçam ao rigor científico.

A conduta dos inspetores será a verificação da aderência da empresa ao modelo escolhido e a capacidade da mesma em atender aos seus critérios.

17. Art. 8º

Quando informado “somente por pessoal adequadamente treinado”, a entidade entende a aplicação de procedimentos relacionados à atividade de forma geral ou podemos considerar uma lista de treinamento/ciência relacionada exclusivamente ao estudo abordado?

Por exemplo: Existe na minha empresa o procedimento de validação de sistemas que é aplicado e direcionado à área técnica da empresa. Entretanto, eu utilizo do meu operador para auxiliar e executar (sob meu acompanhamento) os testes previstos no meu plano de testes.

Frente a essa situação, a entidade entende que eu deveria treinar o meu operador no meu procedimento de validação (mesmo não sendo totalmente voltado para a sua atividade trabalhista) ou apenas uma ciência relacionada aos testes a serem realizados já seria suficiente para que eu considere o mesmo apto para a realização dos testes?

O operador deve ser treinado na atividade que realiza.

Se a empresa entende que o procedimento de validação de sistemas traz questões mais relacionadas à elaboração dos protocolos de qualificação e validação e, que este papel não cabe ao operador, o treinamento não seria realizado.

No caso, como o operador executa as ordens de trabalho e folhas de teste, o seu treinamento deveria ser centrado nestas, tendo a empresa a capacidade de demonstrar por meio de registros que operador foi instruído quanto à maneira correta de executar os testes.

18. Art. 9º, caput e parágrafo único

A entidade poderia fornecer maiores informações sobre a forma de atendimento ao Art. 9º, possibilitando assim melhor compreensão da informação apresentada?

Frente ao Art. 9º, podemos interpretar que a entidade sugere que a empresa mantenha o seu organograma atualizado e vivo dentro do sistema da qualidade?

Como a entidade orienta o atendimento e comprovação do parágrafo único presente no Art. 9º?

O artigo apenas explicita que o pessoal envolvido nas atividades de qualificação e validação precisa reportar organizacionalmente à alguma posição no organograma.

Paralelamente, deixa claro que esta posição não precisa pertencer à área de qualidade, desde que todas as atividades realizadas por esta área tenham aprovação no ciclo de assinaturas pela área da qualidade.

19. Art. 10

Qual a visão da entidade sobre as informações necessárias no meu Plano Mestre de Validação, correlacionadas às informações apresentadas no Art. 5º, uma vez que a decisão sobre o escopo e a extensão da qualificação e validação deverá ser baseada em uma avaliação de risco justificada, o que pode dificultar e/ou inviabilizar a implementação desse documento?

O Plano Mestre de Validação deve apenas prever que as decisões da empresa sejam guiadas e direcionadas pelo Gerenciamento de Risco na Qualidade.

No máximo, deve prever também as ferramentas de análise de risco aceitas pela empresa para cada tipo de projeto.

A execução em si do Gerenciamento de Risco já é parte do ciclo de vida do projeto específico, não devendo estar dentro do PMV, mas sim parte da documentação de desenvolvimento, validação, qualificação, implementação e rotina do projeto.

20. Art. 11, inciso II

Sobre o inciso II do Art. 11, a entidade entende como “incluindo funções e responsabilidades” a necessidade de inclusão de um organograma associado à política de cargos da empresa?

A entidade entende que as diferentes funções relacionadas à qualificação e validação estejam previstas no organograma. Este é o sentido do art. 11, inciso II.

O artigo requer que o organograma relacionado às atividades de qualificação e validação seja funcional e não por cargos.

21. Art. 11, inciso III

Sobre o inciso III do Art. 11, a entidade entende que poderíamos relacionar essa condição dentro do Site Master File e referenciá-lo dentro do PMV, uma vez que a mesma informação já consta nesse documento e possui uma revisão mais frequente?

Não.

A informação de todos os sistemas, produtos, métodos, equipamentos e utilidades existentes na empresa e seu status quanto à qualificação e validação deve constar no PMV em diferentes anexos como já é hoje.

22. Art. 11, inciso V

O que é esperado para o art. 11, inciso V?

É esperada uma informação geral para alguns dos tópicos do PMV em que a empresa deseja determinar qual é a estratégia para determinação de limites de aceitação, quando estes são utilizados no contexto da validação.

- Exemplo 1: Parte do PMV referente à validação de limpeza.

Nos estudos de validação de limpeza as abordagens aceitáveis para determinação dos limites de aceitação para a contaminação carregada serão, em ordem do que for menor:

- *Permitted Daily Exposure;*
- *1/1000 da Dose Diária Mínima do Contaminante na Dose Diária Máxima do Subsequente;*
- *10ppm.*

- Exemplo 2: Parte do PMV referente a validação dos processos de esterilização por calor úmido.

Em todos os processos de esterilização por calor úmido utilizados na empresa, não deve ser admitida uma letalidade menor que 12 reduções logarítmicas para o microrganismo pior caso em cada configuração de carga.

Trata-se, portanto, de informação de caráter geral em relação às abordagens consideradas aceitáveis pela organização.

23. Art. 12

Quando a entidade indica “projetos grandes e complexos”, são referenciados todos os tipos de qualificação e validação ou existem exclusões, premissas e restrições a esse art.?

Cabe à cada empresa definir as situações em que a complexidade do projeto exija que o mesmo seja tratado em um Plano de Validação à parte.

Algumas empresas, ao introduzirem novos produtos em sua linha de produção, novas linhas de produção, novos sistemas com abrangência em diferentes processos, optam por redigirem Planos de Validação específicos ao projeto para melhor coordenarem as diferentes atividades relacionadas.

24. Art. 12

Será proposto alguma diretriz relacionada ao assunto de forma que auxilie a identificação e/ou forma de condução dos projetos que contemplam essa magnitude?

Não, ver resposta anterior ao [Art. 12](#).

25. Art. 17

Como a entidade entende e espera que o Art. 17 seja tratado e aplicado dentro do PMV, uma vez que, conforme entendimento atual, esse documento apresenta de

forma resumida o macro das atividades de qualificação e validação dentro do ambiente industrial?

O art. 17 não deve ser tratado dentro do PMV.

A inter-relação de atividades necessárias ao alcance dos objetivos de validação e qualificação deve estar prevista nos documentos de controle de mudança para projetos simples e em Planos de Validação específicos à atividade para projetos complexos.

26. Art. 24

O que seria a “próxima etapa” do processo de validação?

A etapa seguinte no ciclo de vida.

Por exemplo, após a execução da qualificação de instalação de uma utilidade temos a próxima etapa que é a qualificação de operação.

Após a Fase I de validação de um processo, temos a Fase 2 de validação do processo.

27. Art. 24

Para casos de equipamentos menos complexos, em que as qualificações de QI, QO e QD podem ser realizadas em um único dia, por uma única pessoa autorizada, as liberações para próxima etapa de qualificação podem ser realizadas por essa mesma pessoa, e somente após o fim da qualificação proceder a elaboração do relatório final contendo as aprovações de todos os envolvidos no processo?

Sim, desde que o ciclo formal de assinaturas e liberações seja respeitado ao final do processo.

28. Seção III

A IN de Validação de Sistemas computadorizados deve ser considerada como complementar a IN de Validação e Qualificação ou podemos trabalhar com ambas de forma individual?

Ambas se aplicam a sistemas computadorizados, complementando-se.

29. Arts. 25 e 26

Relacionado aos artigos 25 e 26, para a qualificação de equipamentos que apresentam baixa complexidade construtiva e operacional, bem como equipamentos disponíveis para comercialização imediata, como agitadores e bins as atividades de qualificação podem ser reduzidas e pular as etapas de QD, TAF e TAL?

O Gerenciamento de Risco da Qualidade aplicável ao projeto deve governar tais decisões.

Se o risco for concluído como aceitável, a ação proposta pode ser feita, cabendo à empresa demonstrar a robustez de sua análise de risco.

30. Art. 27

Mediante as definições apresentadas no Art. 27, podemos entender que a elaboração da ERU passa a ser obrigatória frente a nova legislação?

Frente ao entendimento da entidade, podem existir situações nas quais a ERU pode não ser necessária e/ou aplicada?

Passa a ser esperada como regra, a menos que o Gerenciamento de Risco da Qualidade aplicado à situação conclua que o risco de sua não realização é aceitável.

A aplicabilidade de etapas de qualificação pode inclusive ser firmada no PMV, desde que por trás exista um Gerenciamento de Risco, que dê suporte à decisão. Isto torna o processo mais simples ao isentar a necessidade de realização de um Gerenciamento de Risco para cada equipamento e ou sistema de menor complexidade.

31. Art. 27

Será proposto algum documento orientativo e/ou ilustrativo relacionado a ERU, possibilitando assim a abordagem comum entre as empresas sobre a construção e desenvolvimento de ERU?

Cabe à cada empresa buscar por uma referência bibliográfica e aderir à mesma.

O que não se espera são alternativas desenvolvidas sem lastro bibliográfico ou método científico, empregadas sem qualquer referência de funcionalidade.

32. Art. 28

A QP será exigida para todos os tipos de projeto ou podem existir exceções na execução e elaboração da mesma?

Passa a ser esperada como regra, a menos que o Gerenciamento de Risco da Qualidade aplicado à situação conclua que o risco de sua não realização é aceitável.

A aplicabilidade de etapas de qualificação pode inclusive ser firmada no PMV, desde que por trás, exista um Gerenciamento de Risco, que dê suporte à decisão. Isto torna o processo mais simples ao isentar a necessidade de realização de um Gerenciamento de Risco para cada equipamento e ou sistema de menor complexidade.

33. Art. 28

O que é esperado da qualificação de projeto?

É aceitável documentar em um registro da qualidade se a especificação do possível fornecedor do equipamento, sistema, instalação ou utilidade é atendida quanto ao requisito do usuário ou é necessário a elaboração de um protocolo e relatório?

É necessária a elaboração de um protocolo e relatório.

O protocolo deve conter as verificações dos itens BPx relevantes contidos na ERU que são necessários ao projeto, com detalhamento do seu modo de execução. O relatório deve conter o registro e as evidências de todas as verificações efetuadas.

34. Art. 29

Equipamentos customizados podem ser dispensados da realização do FAT quando identificado por análise de risco?

Passa a ser esperado como regra, a menos que o Gerenciamento de Risco da Qualidade aplicado à situação conclua que o risco de sua não realização é aceitável.

A aplicabilidade de etapas de qualificação pode inclusive ser firmada no PMV, desde que por trás, exista um Gerenciamento de Risco, que dê suporte à decisão. Isto torna o processo mais simples ao isentar a necessidade de realização de um Gerenciamento de Risco para cada equipamento e ou sistema de menor complexidade.

35. Art. 29

Qualificação de projeto, TAF e TAL são aplicáveis também para equipamentos de laboratório?

Difícilmente equipamentos de laboratório são projetados para a aplicação de um cliente em particular. Neste sentido, a extensão da qualificação de projeto diminui quando comparada a, por exemplo, um sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado que fora projetado exclusivamente para um cliente em particular.

Na verdade, os equipamentos de CQ resultam da produção em série de um mesmo projeto.

Nestes casos a qualificação de projeto é ainda necessária, mas será resumida a verificar que as especificações técnicas e funcionais do equipamento atendem aos requisitos do usuário.

Equipamentos produzidos em série, sem personalizações que possam incorrer em falhas inesperadas, podem ter a necessidade de execução de TAF e TAL dispensada, visto que não existem riscos consideráveis que exijam a detecção prematura de falhas no fluxo da qualificação.

36. Art. 32

O SAT pode ser dispensado por análise de risco na instalação, não sendo este obrigatório?

Passa a ser esperado como regra, a menos que o Gerenciamento de Risco da Qualidade aplicado à situação conclua que o risco de sua não realização é aceitável.

A aplicabilidade de etapas de qualificação pode inclusive ser firmada no PMV, desde que por trás, exista um Gerenciamento de Risco, que dê suporte à decisão. Isto torna o processo mais simples ao isentar a necessidade de realização de um Gerenciamento de Risco para cada equipamento e ou sistema de menor complexidade.

37. Art. 35

A qualificação de instalação combinada com a de operação em um único protocolo é exclusividade dos equipamentos menos complexos?

Não.

O propósito da qualificação ser estruturada sequencialmente em ERU à QD à TAF à TAL à QI à QO à QD é fornecer uma sequência lógica de desafios ordenados de acordo com a fase de compra, instalação ou operação do equipamento.

Equipamentos menos complexos ou equipamentos que tiveram os requisitos técnicos e funcionais extensivamente desafiados nas etapas de TAF e TAL podem se beneficiar de protocolos mais simples nas etapas de QI e QO, possibilitando, inclusive, sua junção em um único protocolo.

38. Art. 37

Os procedimentos padrão de operação e limpeza, o treinamento dos operadores e os requisitos de manutenção preventiva devem ser finalizados junto ao final da QO?

Não obrigatoriamente.

O requisito é que a QO fornece a documentação e as atividades de suporte para a conclusão dos elementos citados na pergunta, permitindo sua finalização.

Como regra, todos os elementos citados na pergunta devem estar finalizados antes da utilização do equipamento em algum processo, ou seja, antes do início da qualificação de desempenho.

39. Art. 39, inciso I

Há empresas que têm por prática a execução de Qualificação de Desempenho de equipamentos produtivos (ex.: envasadoras, compressoras) de forma segregada e anterior a VP, onde a QD abrange cenários que cubram o range de operação pretendido de todos os processos em forma de pior(es) caso(s). Usualmente estes testes ocorrem com tamanhos de lotes/tempo de processo inferiores ao de rotina, dado a intenção de comprovar o desempenho do equipamento e não a estabilidade geral do processo (que será verificada nos estudos de Validação de Processo, produto a produto, com lotes de tamanho industrial).

Essa abordagem não mais será aceita e os estudos de QD deverão ocorrer com tamanhos de lote industrial para cada condição de pior caso identificada?

Na nossa interpretação, estudos como o citado comprovam a condição operacional da máquina e, por consequência, fazem parte da Qualificação de Operação (Parte da Fase 2-a de validação do processo).

Após a conclusão desta, parâmetros específicos a um produto devem ser testados e caracterizados na Fase 1 e confirmados na Fase 2-b.

40. Art. 40

Especificamente para equipamentos produtivos (envasadoras, compressoras, leitos fluidizados, etc.), o artigo 40 prevê que equipamentos devem ser avaliados em uma frequência apropriada para confirmar que permanecem em um estado de controle.

Entretanto permanece a dúvida sobre qual o entendimento de requalificação. É entendido como repetição total ou parcial dos testes de qualificação ou como uma revisão de dados históricos (mudanças, desvios, calibrações, manutenções corretivas e preventivas, dentre outros parâmetros) que conclui se o equipamento ainda é considerado qualificado ou necessita de novos testes ou testes adicionais?

A requalificação é entendida como uma repetição parcial ou total dos testes executados na qualificação inicial.

Deve ser empregada de acordo com um intervalo de tempo apenas quando expressamente requerido pela norma, como acontece para esterilizados por calor, por exemplo.

Para o restante dos equipamentos, a requalificação deve ser dirigida como uma necessidade detectada durante o ciclo de vida do equipamento, como resultado de sua verificação continuada que, periodicamente, revê, registra e analisa os *inputs* derivados de mudanças, desvios, calibrações, manutenções corretivas e preventivas, dentre outros parâmetros.

É importante ressaltar que a requalificação não deve ser usada como uma ferramenta de correção de desvios. Para isto os processos de investigação existem, devendo determinar as causas raízes nos equipamentos, e os respectivos controles de mudança devem ser abertos para execução das ações corretivas necessárias, podendo, como resultado da extensão destas, o estado de controle ser afetado, gerando a necessidade de uma requalificação.

41. Art. 40

O conceito de verificação continuada se aplica apenas a processos ou a equipamentos, instalações, utilidades e sistema?

Aplica-se a todos os itens citados, pois fazem parte do conceito de ciclo de vida útil.

42. Art. 40

Qual seria a frequência? A avaliação pode ser documental apenas (revisão periódica)?

Ver resposta anterior ao [Art. 40](#).

43. Art. 40

É requerida a requalificação periódica de equipamentos por tempo?

Ver resposta anterior ao [Art. 40](#).

44. Arts. 40 e 41

Como dito que o conceito de revalidação não existe mais e que isso refere-se a processos, equipamentos e utilidades, não ficou claro para o caso de equipamentos e utilidades, se as requalificações anuais de equipamentos e certificação de áreas grau B, C e D não serão mais necessárias.

Foi respondido em reunião do Sindusfarma, que qualificações periódicas seriam somente para processo asséptico (semestral) e esterilização por calor úmido (anual). No caso de processo asséptico, na produção de radiofármacos, todos os equipamentos, incluindo os equipamentos de produção e controle de qualidade, precisam ser qualificados semestralmente, ou essa qualificação semestral refere-se apenas para os equipamentos HVAC?

Ver resposta anterior ao [Art. 40](#).

45. Art. 41

Este artigo se aplica apenas aos equipamentos que há uma necessidade de requalificação definida na norma, como autoclave, ou qualquer equipamento será passível de requalificações periódicas?

Nessa última não haveria choque com o conceito de ciclo de vida dos equipamentos, em que há monitoramento contínuo dos indicadores críticos dos equipamentos e os mesmos só passariam por nova qualificação quando houvesse necessidade?

Ver resposta anterior ao [Art. 40](#).

46. Art. 43

Os lotes integrantes da fase 3 de validação (verificação continuada) podem ser liberados comercialmente?

Sim, é esperado que os lotes integrantes da Fase 3 sejam comercializados após sua liberação pelo sistema de qualidade farmacêutica da empresa.

A Fase 2 é a responsável por confirmar o desempenho do processo na escala comercial e por certificar que o processo produz o produto comercialmente da forma adequada.

A decisão de iniciar a distribuição comercial do produto ocorre ao final da Fase 2.

47. Art. 43

Como a entidade pretende avaliar os processos já validados hoje nas empresas frente a manutenção do status de validado, uma vez que os novos requisitos apresentados na Normativa podem não ter a sua comprovação e documentação dentro do processo já validado?

Ver resposta ao [Art. 3º, inciso XXXIII](#).

48. Art. 45

Para os gases medicinais é aceitável que a abordagem de validação de processos indicada no artigo em comento se inicie a partir da Fase II?

É aceitável sim, uma vez que os gases medicinais aí presentes são tidos como produtos consagrados, cujos processos de obtenção em escala comercial já subsistem a várias décadas e desde que o histórico de verificação continuada do processo corrobore a estabilidade e adequabilidade do processo em entregar saídas conforme os limites de controle de processo e especificações dos produtos. Entretanto, com base nas diretrizes de gerenciamento de risco, quando do desenvolvimento de novos gases medicinais, ainda não contidos em literaturas nacionais e internacionais, o desenvolvimento do produto e desenho do processo (Fase I) deverá ser executada, passando-se pelas fases II e III, de forma a fechar o *loop* que constitui o conceito de “ciclo de vida”.

49. Art. 46, caput

Qual é a diferença, frente a visão da entidade, entre a abordagem tradicional e a abordagem de verificação contínua? Qual a forma e quais os itens necessários que permitem a diferenciação e avaliação da melhor abordagem para o processo de validação?

Basicamente, na abordagem tradicional, a comprovação da reprodutibilidade do processo em sua escala comercial ocorre durante a Fase 2-b de validação, onde um conjunto de lotes é fabricado (onde a quantidade é definida por gerenciamento de risco) e um plano de amostragem é executado para comprovação de que os CQA e CPP mantêm-se dentro do esperado, de acordo com a caracterização do produto obtido na Fase 1 (desenvolvimento).

Na abordagem por verificação contínua, a reprodutibilidade é comprovada por instrumentação em linha (PAT), onde os CQA e CPP são verificados em tempo real fornecendo dados para 100% dos lotes fabricados.

Cada abordagem tem suas vantagens e desvantagens.

Nota: Na pergunta original o autor confundiu o termo “verificação continuada” com “verificação contínua”. Verificação contínua é uma abordagem de validação de processo que pode ser empregada em substituição à abordagem tradicional na Fase 2-b. Verificação continuada corresponde à Fase 3 de validação.

50. Art. 46, § 2º

Frente ao § 2º do Art. 46, a entidade indica que a validação prospectiva não precisa ser aplicada a abordagem de verificação contínua?

Não. A verificação contínua substitui a necessidade de execução da Fase 2-b de validação.

Nota: Verificação contínua é uma abordagem de validação de processo que pode ser empregada em substituição à abordagem tradicional na Fase 2-b. Verificação continuada corresponde à Fase 3 de validação.

51. Art. 48, caput

Quando eu tenho processos semelhantes, havendo diferença apenas no sabor da apresentação, eu posso considerá-los como um possível processo com abordagem de agrupamento frente ao entendimento da entidade?

Sim, desde que o risco seja compreendido como aceitável pelo Gerenciamento de Risco da Qualidade, que analisará os dados de desenvolvimento para a tomada desta conclusão.

52. Art. 49, caput e parágrafo único

Frente ao Art. 49, a entidade pretende fazer alguma modificação dos conceitos contemplados nas legislações relacionadas a pós-registro e novos produtos ou essas serão mantidas conforme as diretrizes adotadas atualmente?

Não são necessárias alterações.

O artigo apenas explicita que, quando da alteração de local de fabricação, o produto terá que se adequar aos requisitos das normativas de pós-registro vigentes, o que já ocorre.

53. Art. 51, caput

Considerando o art. 51, a entidade propõe que a validação de processo deve ser baseada sempre no tamanho de lote comercial. Entretanto, como estratégia comercial de algumas empresas, o lote produtivo é fracionado em porções menores na etapa de embalagem primária, resultando assim em vários lotes de tamanhos diferentes provenientes de um mesmo semiacabado.

Frente a essas situações, como a entidade orienta a proceder nesses casos? Uma validação de processo para cada tamanho de lote fabricado na embalagem secundária ou é possível fazer por agrupamento avaliando os tamanhos extremos (maior e menor)?

O tamanho equivalente ao lote comercial refere-se ao *bulk*.

Após o *bulk*, os tamanhos de lote podem ser modificados, de acordo com as operações de envase, compressão ou embalagem realizadas, mantendo-se o tamanho mínimo necessário para a execução das atividades de validação previstas no protocolo da respectiva etapa.

54. Art. 51, caput

O lote comercial é variável, uma vez que o “lote mãe” pode gerar vários “lotes filhos” de tamanhos diferentes. O que será considerado como lote comercial?

A exigência de mesmo tamanho entre o lote de validação e os lotes comerciais refere-se ao *bulk*.

A partir deste *bulk* diferentes combinações de apresentação podem ser geradas, sem a necessidade que todo o *bulk* seja transformado em uma única apresentação.

55. Art. 51, caput

Isso se aplica para processo de embalagem? Precisamos ter tamanho de lotes definidos?

Ver resposta anterior ao [Art. 51, caput](#).

56. Art. 54, caput

Frente ao Art. 54, a entidade propõe que “o conhecimento do processo adquirido nos estudos de desenvolvimento ou outras fontes deve estar acessível ao local de fabricação”. Qual a forma proposta pela entidade para promover a difusão dessas informações nesse ambiente?

O que o artigo requer é que a Fase 1 de validação, que corresponde ao desenho, desenvolvimento e à caracterização do produto, siga as Boas Práticas de Documentação, mantendo toda a informação gerada em arquivo para consultas futuras pela própria empresa.

57. Art. 57

Quais matérias-primas e materiais de embalagem são considerados críticos?

Ver resposta ao [Art. 3º, inciso XXXIII](#), no que se refere ao conceito de “ciclo de vida de produto”.

58. Art. 58

O que exatamente o art. 58 exige que esteja disponível às inspeções de BPF?

Toda a documentação de desenvolvimento passa com a nova normativa a ser objeto das Boas Práticas, portanto, todos estes itens devem seguir as Boas Práticas de Documentação e estarem prontamente disponíveis durante as inspeções.

Portanto, todos os requisitos de Fase 1 devem ser geridos dentro das Boas Práticas de Documentação.

Para garantir uma transitoriedade entre o modelo anterior e o novo, foram incluídos os seguintes dispositivos na IN 138/2022:

“Art. 127. As diretrizes incrementais em relação à validação de processos, dispostas na Subseção I, Seção V, Capítulo III, desta Instrução Normativa, não se aplicam aos produtos legados mantidos em estado de controle sem mudanças.

Parágrafo único. As diretrizes incrementais de que trata o caput deste artigo se aplicam a todos os novos produtos que entrem em produção comercial a partir de 7 de outubro de 2020.

Art. 128. O art. 57 desta Instrução Normativa passou a vigorar para os lotes de validação fabricados a partir de 7 de abril de 2020.

Art. 129. A estratégia de ciclo de vida para validação de processos produtivos se aplica aos medicamentos com início de desenvolvimento a partir de 7 de abril de 2020.

Art. 130. 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 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.”

59. Art. 59

Atualmente aguardamos os resultados de 3 lotes para realizarmos a liberação dos lotes provenientes de validação de processos, mediante o cumprimento dos critérios de aceitação, sem a realização de gerenciamento de riscos específico para este fim.

Com as diretrizes do Art. 59, “a liberação de lotes de validação para o mercado deve ser uma possibilidade pré-estabelecida”, entendemos que podemos realizar um gerenciamento de riscos e, através do cenário demonstrado, estabelecer a liberação dos lotes. O entendimento está correto?

Sim. Lembrando que no contexto do art. 59 a liberação de lotes de validação deve ser uma possibilidade pré-estabelecida no protocolo e condicionada aos resultados do estudo de validação concluído.

A liberação antes da conclusão do estudo de validação deve seguir os requisitos do art. 61.

60. Art. 61, caput

Em quais situações o produto pode ser liberado comercialmente sem conclusão da Fase 2 de validação?

Apenas nos casos em que existe forte benefício em relação à saúde do paciente. Terapia inovadora, droga órfã única no mercado, por exemplo.

Baixa demanda comercial, por exemplo, não é considerada neste caso.

61. Art. 63

A entidade orienta uma quantidade mínima de lotes a serem acompanhados ou essa definição fica sobre responsabilidade da empresa?

A manutenção da avaliação de 3 lotes consecutivos do processo pode ser mantida ou a entidade propõe modificação desse conceito dentro dos estudos?

O número de lotes deve seguir as disposições do art. 64, ou seja, permitir “que a distribuição normal da variação e tendências seja estabelecida (...)”.

Ademais, conforme art. 66, a adoção do número mínimo de 3 lotes deve ocorrer sem prejuízo ao disposto nos artigos 64 e 65.

62. Art. 64

Um produto com baixa demanda comercial está iniciando a Fase 2. Considerando os aspectos observados no desenvolvimento e baixo risco (muito conhecimento do produto, ACQ, parâmetros), é possível considerar a realização de uma validação concorrente?

Ainda neste contexto, se a avaliação for baseada em gestão de risco, é possível concluir o estudo de validação com apenas um lote?

Ver resposta ao [Art. 61, caput](#).

63. Art. 68, caput e seus incisos

O artigo 68 descreve que "os protocolos de validação de processos devem incluir, mas não se limitam, aos seguintes"

Este artigo se enquadra aos lotes industriais, correto?

O artigo refere-se ao conteúdo esperado a um protocolo da Fase 2-b da validação.

64. Art. 73

Qual a estratégia orientativa da entidade para o desenvolvimento e escolha do número de lotes de forma a atender as solicitações do Art. 73?

Abordagem estatística para a confirmação do estado de controle do parâmetro avaliado.

65. Art. 80

A Revisão Periódica de Produto (RPP) e avaliação periódica da validação de processo são suficientes para verificação continuada do processo? Qual a expectativa da Anvisa sobre o art. 80?

Ver resposta ao [Art. 3º, inciso XXXIII](#).

66. Art. 82

Frente ao Art. 82, podemos concluir que o processo de verificação continuada do processo deve ser utilizado para suportar o estado de validade de um produto, entretanto esse não permite a manutenção desse estado de forma isolada, precisando possuir uma Revisão Periódica de Produto (RPP)?

Ver resposta ao [Art. 3º, inciso XXXIII](#).

67. Art. 84

Esse item cabe para IFA e excipiente?

Nenhum artigo da seção citada estabelece essa aplicabilidade.

A decisão da empresa quanto ao item deve observar as outras legislações aplicáveis e o seu gerenciamento de risco.

68. Art. 85

Quando apresentado o termo “rotas de transporte”, a entidade prevê a movimentação e armazenamento interno do produto dentro da planta ou seria exclusivamente ao transporte do material através de transporte rodoviários?

Exclusivamente ao transporte do material fora da planta.

69. Art. 85

Há a necessidade de validação ou apenas de verificação?

Os requisitos do art. 85 devem ser analisados em conjunto com os requisitos da [RDC nº 430, de 8 de outubro de 2020](#), que dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos.

De maneira geral, respondemos, que em médio prazo, de acordo com a transitoriedade dada no texto da RDC supracitada, a Anvisa exigirá o monitoramento (verificação) de todas as cargas farmacêuticas transportadas, exigindo também o controle nas situações em que este seja necessário à manutenção das condições de transporte especificadas para a carga.

Mesmo quando da validação do transporte, o monitoramento continuará a ser exigido.

70. Art. 88

Visando as características precárias de algumas estradas e regiões, bem como os riscos e as condições de armazenamento dos produtos, já nas redes de distribuição, como a entidade entende por uma estratégia segura e viável para a implementação do Art. 88?

O plano de implementação do art. 88 tem as transitoriedades descritas na [RDC 430/2020](#), que dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos.

As transitoriedades aplicáveis são discutidas naquela norma.

71. Art. 88

Sobre monitoramento e controle de transporte, foi apresentado durante as reuniões da GGFIS e entidades de classe que esse artigo será regido via texto da CP 343/2017. O texto da minuta da CP343 não deixa claro se ela é aplicável apenas aos produtos fabricados localmente ou também para produtos importados. Considerando que ainda não foi compartilhado o texto atual da CP 343 e que essa CP está relacionada com a RDC de BPF, poderia esclarecer o escopo da CP 343 (apenas produtos fabricados localmente ou produtos fabricados localmente e importados)?

O escopo da [RDC 430/2020](#), atinge produtos fabricados localmente e importados.

72. Art. 88

O monitoramento contínuo citado no art. 88 refere-se à verificação do processo de transporte através de estudo ou à rotina de transporte de mercadorias?

O plano de implementação do art. 88 tem as transitoriedades descritas [RDC 430/2020](#), que dispõe sobre as Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e de Transporte de Medicamentos.

As transitoriedades aplicáveis são discutidas naquela norma.

73. Art. 89

O que a Anvisa espera de uma validação de embalagem? A Instrução Normativa aborda apenas as qualificações dos equipamentos envolvidos no acondicionamento do produto.

Devido ao processo de embalagem não ser produto específico, na maioria das vezes, a qualificação de desempenho da máquina, em vez de uma validação de processo é mais aplicável.

Nesta qualificação, deve-se demonstrar que a embaladora é capaz de executar as diferentes configurações requeridas para as embalagens de seus diferentes produtos, não necessitando que isto seja realizado por produto, mas sim por configuração.

74. Art. 89

Gostaríamos de um esclarecimento adicional referente ao art. 89. Considerando que qualificação de desempenho se faz por um período de tempo determinado e não considera número de lotes, entendemos, neste caso que não terá mudança do que atualmente é praticado, ou seja, a qualificação de desempenho continuará considerando apenas um período de tempo definido e não será necessário considerar 3 lotes. Poderiam por gentileza confirmar se nosso entendimento está correto?

No cenário descrito, na resposta anterior, o número de lotes a ser testado é o necessário para que as configurações de embalagem que tenham que ser desafiadas o foram.

Em outras palavras, o tempo e o número de lotes será o necessário para que a verificação do desempenho da máquina seja atestada.

Isto deve ser estabelecido pela empresa em seus protocolos e não terá um mínimo ou máximo estipulado aqui.

Mais importante do que o número de lotes é que o SGQ defina o número de pontos que levem a uma representatividade estatística de forma a embasar a tomada de decisão quanto à robustez e capacidade do processo.

75. Art. 89

O processo de embalagem deve ser qualificado ou validado? A RDC nº 73/2019 informa que é necessário validar 3 lotes.

Ver respostas anteriores a este artigo (perguntas [72](#) e [73](#)).

76. Art. 90

Para o processo, ficará a validação de 3 lotes considerando os parâmetros de processo?

Ver respostas anteriores ao art. 89 (perguntas [72](#) e [73](#)).

77. Art. 91

Frente a harmonização do PIC/S, a entidade propõe algum novo guia relacionado ao processo de qualificação/certificação de utilidades farmacêuticas que possibilite e auxilie na definição dos critérios de aceitação a serem utilizados nas respectivas atividades?

A Anvisa não precisa propor guias para que sejam considerados como referências válidas.

As empresas têm liberdade para coletar referências em quaisquer guias emitidos por autoridades ou organismos internacionais de referência. Até mesmo publicações em periódicos ou revistas indexadas podem ser usadas.

É necessário que as empresas sempre tenham a consciência da necessidade do embasamento de suas ações em referências bibliográficas.

78. Art. 92

Frente ao Art. 92, podemos entender que essa avaliação pode ser realizada dentro da Fase 3 e do monitoramento dos sistemas de água purificada e/ou WFI?

Nos casos de empresas localizadas na região nordeste, próximo à linha média do equador, não há variações significativas em umidade e temperatura. Desta forma, não seria possível desconsiderar este artigo para estes casos? Será possível haver casos em que se dispensa a execução de testes em diferentes sazonalidades e justificá-los?

Sim. A verificação da influência da sazonalidade nos sistemas de geração e distribuição de água para fins farmacêuticos é realizada na Fase 3.

A influência da sazonalidade nas utilidades sempre foi considerada como aplicável pela Anvisa para os sistemas de geração e distribuição de água para fins farmacêuticos. Não se trata de novo requerimento posto por esta norma, no qual espera-se que todos os sistemas de água em uso tenham realizado uma Fase 3 de validação para a verificação do impacto da sazonalidade em seus sistemas.

Para outros tipos de utilidades, a verificação do impacto da sazonalidade em seu desempenho é algo que deve ser decidido como aplicável ou não pela própria empresa, como descrito no artigo.

79. Art. 97

Resíduo Microbiológico: *Sabe-se que toda a rota de fabricação está sujeita a contaminações microbianas, desta forma, para resíduo microbiológico é necessário utilizar a soma da área superficial de TODOS os equipamentos/utensílios para determinar o limite do contaminante?*

Resíduo de Ativo: *Para resíduo de ativo eu devo considerar a soma da área superficial de TODOS os equipamentos/utensílios da rota do produto, ou considero apenas a área dos equipamentos/utensílios que possuem contato com o ativo (rota do ativo)?*

Resíduo de Agente de limpeza: *Para resíduo de agente de limpeza eu devo considerar a soma da área superficial de TODOS os equipamentos/utensílios da rota do produto, ou considero apenas a área dos equipamentos/utensílios que são higienizados com o devido agente de limpeza?*

Para melhor exemplificar, considere o seguinte cenário: *Na rota de fabricação do produto “X” tenho 10 equipamentos, no qual cada equipamento possui 1cm², ou seja, uma rota de fabricação com área superficial total igual a 10cm². Porém durante a fabricação o ativo possui contato apenas com 5 equipamentos, ou seja, o ativo tem contato com uma área superficial de 5cm². Para cálculo do limite do meu ativo, qual área superficial eu devo considerar? 10cm² que caracteriza toda a rota de fabricação do produto, ou apenas 5cm² que caracteriza somente a área superficial de contato do meu ativo?*

Para os três parâmetros supracitados, a empresa deve considerar o somatório de toda a superfície que entra em “contato direto” com o produto/ativo (ou seja, toda a superfície do trem de equipamento e utensílios, considerando, desde a etapa de amostra à embalagem primária).

Considerando o cenário descrito, é entendimento técnico que, sem maiores informações, por exemplo, sem a uma documentação de gerenciamento de risco/avaliação de risco, é impossível, seja por parte da ANVISA ou qualquer autoridade sanitária local, dar a resposta final sobre qual área utilizar para os cálculos (se 10cm² ou somente 5cm²).

Contudo, para a tomada final da decisão, dentre os vários fatores de risco, dentre os quatro modos de contaminação cruzada (mistura; retenção; transferência mecânica e transferência pelo ar), a empresa deve dar atenção especial para o modo de contaminação cruzada “por transferência mecânica” [entre superfícies de equipamentos/utensílios “com contato direto” com o produto/ativo e superfícies de equipamentos/utensílios “sem contato direto” com o produto/ativo - que pode se dar em pontos/etapas e ações como: utilização compartilhada de utensílios e aparatos para a retirada de excesso de resíduos dos componentes da formulação (com e sem o ativo); no armazenamento temporário de equipamentos sujos; movimentação/transporte de equipamentos sujos do ponto de uso até a área de lavagem/limpeza; inclusive durante os próprios processos de lavagem/limpeza]. Por fim, ressaltamos que as ações de formalização e documentação do gerenciamento de risco deve ser comensurado com o nível real de risco.

Para complementação e solidificação do conhecimento, sugerimos a leitura do capítulo 6 (Acceptance Criteria) constante do documento Guideline: Clean Validation Lifecycle – Applications, Methods, & Controls. ISPE, oct 2020. Disponível em:

80. Art. 99

Considerando o art. 99, podemos entender que serão aceitas estratégias de agrupamentos frente aos estudos de validação de limpeza para equipamentos similares?

Sempre foi aceito. Não se trata de inovação.

Equipamentos iguais ou similares, limpos pelo mesmo procedimento de limpeza, podem ser agrupados durante os estudos de validação de limpeza.

Este agrupamento deve ser justificado com base no Gerenciamento de Risco na Qualidade.

81. Art. 102, caput

Nos casos em que a empresa estiver com estudo de validação em andamento na ocasião de implementação da nova RDC, conforme exemplo abaixo, entendemos que devemos finalizar o estudo conforme norma anterior, haja visto que os protocolos e planos tinham a mesma como diretriz. O entendimento está correto?

Exemplo:

Validação de Limpeza ou Estudo de produção em campanha (principalmente dado o tempo de andamento deste estudo), o qual a empresa já estiver concluído 2 campanhas e faltar apenas 1 para conclusão.

Validação de processos das apresentações, o qual a empresa possui pouca demanda de produção

O que deve ser observado nestes casos é se a conduta praticada já não viola a normativa anterior.

A RDC 17/2010 nunca permitiu a comercialização de medicamentos sem a respectiva conclusão da validação de processo.

Em relação a estudos de validação de limpeza que busquem verificar condições de campanha, tempo de sujo ou limpo, o correto é que tais condições não sejam praticadas na rotina até que validadas (exceção lógica a isto são os próprios lotes de validação). Após a fabricação de um lote de validação para este critério, a linha produtiva que participa dos estudos de validação de limpeza para estes fins pode ser liberada para uso, caso os resultados dos resíduos estejam dentro do aplicável.

82. Art. 104, caput

Como é esperada que a avaliação mencionada no art. 104 seja feita?

Isto é feito durante a elaboração do procedimento de limpeza, garantindo que todas as variáveis com impacto no desempenho do processo de limpeza tenham sido parametrizadas no procedimento.

As variáveis parametrizadas no procedimento que tenham impacto sobre a eficácia deste devem ser desafiadas durante a execução do estudo de validação de limpeza.

83. Art. 105, caput e seus parágrafos

O que seriam os “resíduos de produtos carregados”? E como seria o cálculo do pior caso?

Trata-se do limite de aceitação do contaminante no produto subsequente, conhecido pelo seu termo em inglês *carry over*.

O art. 105 exige que estes limites sejam estabelecidos com base em uma avaliação toxicológica, portanto, o primeiro critério de escolha para este limite deve ser o PDE, conforme anteriormente explicado em resposta ao [Art. 172, caput e seus parágrafos](#) da RDC 658/2022.

Considerando que o valor obtido pela abordagem toxicológica geralmente apresenta-se mais alto, com exceção para poucas classes farmacológicas, deve-se utilizar o menor valor entre as estratégias de cálculo aceitas pela Agência.

Paralelamente, a determinação de um pior caso para a validação de limpeza continua seguindo a mesma estratégia, o que muda é a determinação do limite de aceitação, que passa a ser realizada também pela abordagem toxicológica, devendo ser utilizada o menor valor de PDE obtido para os produtos compartilhados.

O produto pior caso como contaminante deve ser reduzido a este valor pelo procedimento de limpeza em processo de validação.

84. Art. 105, § 1º

Como deverá ser essa análise de risco? Não basta justificar os limites de resíduo por cálculos em protocolo?

Ver resposta ao [Art. 172, caput e seus parágrafos](#) da RDC 658/2022.

85. Art. 106

Deve ser definido limite inclusive para agente de limpeza volátil (por exemplo, álcool 70%)?

Devem ser estabelecidos limites apenas para os agentes de limpeza que possam contaminar os produtos subsequentes.

86. Art. 108

A dúvida é o que será considerado “não praticável”?

A única circunstância em que os testes para a detecção de resíduos serão considerados não praticáveis será a inexistência de resíduo a ser quantificado.

Um exemplo para esta situação seriam macromoléculas biológica (peptídeos) limpos por processos destrutivos para esta classe de compostos (limpeza ácida/ básica).

Em situações onde o resíduo do produto anterior é comprovadamente destruído pelo processo de limpeza empregado será permitida a utilização de métodos inespecíficos ao resíduo.

87. Art. 111

O artigo cita campanha em tempo e/ou número de lotes. Pode ser considerado apenas o número de lotes fabricados independente do tempo?

Não.

Ambos os fatores são críticos e devem ser estabelecidos como critérios para determinação do fim da campanha, sendo esta finalizada pelo critério que for atingido primeiro.

88. Art. 112, parágrafo único.

Quais os critérios de desempate para definir a maior criticidade? Toxicidade ou solubilidade devem ser considerados como primeiro critério?

A definição do pior caso como contaminante deve ser realizada com base na solubilidade e na dificuldade de limpeza.

Outros parâmetros como a toxicidade devem ser utilizados para fins de desempate.

89. Art. 116

Se determinado material não é ponto crítico do equipamento, deve ser inserido como ponto de amostragem? Mesmo que seja um ponto de fácil limpeza, apenas pelo material em contato com o produto?

Não.

Não deve ser inserido se não se apresenta como um ponto de desafio para o processo de limpeza.

90. Art. 118

Equipamentos dedicados não precisam ter limpeza validada?

Ver resposta ao [Art. 119](#).

91. Art. 119

Esclarecer validação de limpeza para áreas/equipamentos dedicados, se pode ser somente avaliação microbiológica e de agentes de limpeza.

No caso de equipamentos/áreas dedicados a um único produto, a validação de limpeza deve comprovar a remoção de resíduos microbiológicos ou de agentes de limpeza a um nível considerado seguro e, também, comprovar que os resíduos do produto dedicado não estejam em nível de serem considerados sujidades (inclusive proceder a um gerenciamento de risco do perfil/formação de produto de degradação durante o processo produtivo e o efeito cumulativo nos demais lotes de uma campanha).

Lembra-se também que o primeiro requerimento de qualquer validação de limpeza de equipamento, seja dedicado ou compartilhado, é o visualmente limpo.

No caso específico, por tratar-se de equipamento dedicado, os limites aceitáveis para os resíduos **do ativo**, não precisariam estar referenciados a um limite com base em saúde, como o PDE.

92. [Art. 119](#)

É necessário esclarecer a aplicação do artigo.

O artigo estabelece que processos de limpeza manuais devem ser avaliados quanto à sua efetividade por uma estratégia de verificação continuada.

Portanto, de acordo com a frequência estabelecida em protocolo de verificação continuada, os processos de limpeza manuais deveram ser monitorados quanto a sua eficácia, correspondendo este monitoramento à uma execução simplificada da validação inicial. A simplificação deve ser justificada por análise de risco.

93. [Art. 127](#)

Solicitação de esclarecimento.

A Seção V trata da validação de processos.

O art. 127 estabelece que os novos requisitos de validação de processos não se aplicam a produtos legados em estado de controle.

Ver resposta ao [Art. 3º, inciso XXXIII](#).

XV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES ÀS AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO – IN nº 139, de 30 de março de 2022

1. Art. 3º, inciso I

O inciso I cita que a amostra de matéria-prima deve estar na embalagem primária. Ou seja, devemos reter como amostra de referência 1 volume da MP ou ME recebidos (embalagem original)?

De maneira alguma. O inciso I é transcrito abaixo:

“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;” (grifo nosso)

O grifo é feito para sinalizar que o termo *na sua embalagem primária* se refere exclusivamente ao medicamento, não sendo aplicável às matérias-primas ou materiais de embalagem.

2. Art. 3º, incisos I e II

Esclarecer a finalidade da separação da definição de amostra de referência e amostra de retenção.

No entendimento da agência a amostra de referência se acumula à amostra de retenção ou trata-se de uma opção para guarda de parte da amostra de produto acabado fora de sua embalagem final, requerendo apenas uma unidade desta para comprovação?

A finalidade é clara, conforme a definição dada pela IN 139/2022 e de acordo com os demais requisitos da referida IN.

Seguem os conceitos transcritos abaixo:

“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; e

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.”

Portanto, há diferença entre a amostra de referência e a amostra de retenção. Porém, conforme o art. 5º, para produtos finalizados, *“em muitas situações, as amostras de referência e de retenção tem a mesma apresentação e podem ser consideradas intercambiáveis.”*

Foi esclarecido em diversos pontos deste documento as situações em que a amostra de retenção pode representar a de referência, como também as situações em que não pode. Se a situação for analisada com cautela, ver-se-á que a separação é benéfica às empresas.

3. Art. 3º, incisos I e II

Qual quantidade de amostra para a retenção? Sendo intercambiáveis, podemos entender que a empresa poderá armazenar a amostra de referência e retenção na embalagem comercializada?

Conforme o art. 5º, para produtos finalizados, *“em muitas situações, as amostras de referência e de retenção têm a mesma apresentação e podem ser consideradas intercambiáveis.”*.

Assim, a nomenclatura da amostra, quando intercambiável, pouco importa, desde que os requisitos regulatórios quanto ao armazenamento da amostra sejam cumpridos.

A quantidade de amostra é estabelecida pelo art. 13, o qual determina que a quantidade deve ser *“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.”*.

4. Art. 3º, inciso II

O PIC/S fala sobre “amostra duplicada” para amostra de retenção. Neste caso, qual seria o entendimento para “amostra duplicada” e é sempre necessário a retirada destas para as amostras de retenção?

Entende-se por “amostra duplicada” o que está definido no art. 13, o qual determina que a quantidade deve ser *“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.”*.

Ver resposta ao [art. 14](#).

5. Art. 4º

Para produtos em fase intermediária o período validado de Holding Time pode ser utilizado para dar embasamento na estabilidade?

Ver resposta ao [Art. 6º](#).

6. Art. 5º

Poderiam fornecer alguns exemplos de casos em que eles são intercambiáveis?

Primeiro, é importante frisar que esta equivalência existe somente para produtos acabados.

Nesta situação, a amostra de retenção, que corresponde ao produto totalmente embalado, contém sempre o produto em sua embalagem primária, sendo equivalente.

A equivalência somente não ocorre nas situações em que existem produtos que foram embalados com diferentes fornecedores e/ ou lotes de materiais, como bulas, frascos e/ ou rótulos.

Nestes casos, uma única amostra de retenção pode não conter todas as variações de lote empregadas na produção na quantidade requerida para o armazenamento como amostra de referência (duas análises completas). Nesta situação, amostras de referência devem ser tomadas para complementar o material que não pode ser representado pela amostra de retenção.

7. Art. 6º

Considerando-se o disposto no art. 6º; art. 21, § 2º; art. 23; e art. 24, qual o entendimento da ANVISA em relação à guarda das amostras de retenção no caso de medicamentos importados, quando a guarda já é feita pelo fabricante do medicamento? Esses artigos não estão em discordância?

Em qual local deve ficar a amostra de referência do medicamento quando se tratar de registro de clone?

Abaixo está a transcrição dos artigos que versam sobre a armazenagem das amostras de referência e de retenção.

“Art. 6º 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. 21. As amostras de referência possuem finalidade analítica e, por consequência, **devem estar convenientemente disponíveis** para o laboratório que detém 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.***

(...)

*Art. 23. As amostras de retenção devem, **preferencialmente**, ser armazenadas no estabelecimento onde é realizada a liberação dos lotes para a venda.*

Parágrafo único. Este local deve dispor de livre acesso às autoridades sanitárias.

Art. 24. Quando mais de um estabelecimento estiver envolvido na cadeia de fabricação, embalagem, análise, importação e liberação final de lotes, a responsabilidade pela coleta e armazenamento de amostras de retenção deve ser definida em contrato entre as partes envolvidas.”

A interpretação aplicável será:

- O art. 6º não define o local de armazenagem da amostra de referência, por utilização da conjunção “ou”, deixando esta definição para os arts. 21, 23 e 24. No original em inglês as seções pertinentes a estes artigos são inclusive chamadas no art. 6º;
- O art. 21 dispõe claramente que as amostras de referência do medicamento devem ser armazenadas no local de fabricação deste;
- O artigo 23 determina que as amostras de retenção devem, preferencialmente, ser armazenadas no estabelecimento onde é realizada a liberação dos lotes para venda.

Assim sendo, a interpretação aplicável é:

- Fabricantes localizados em território nacional: devem manter a amostra de referência ou a de retenção. O termo “ou” é justificado pela intercambialidade destas prevista no art. 5º;
- Fabricantes localizados fora do território nacional: devem manter a amostra de referência ou a de retenção. O termo “ou” é justificado pela intercambialidade destas prevista no art. 5º;
- Importadores: devem manter a amostra de retenção, pois correspondem ao local de liberação em território nacional.

No caso específico do clone, em se tratando de fabricação em território nacional, a amostra de referência ou retenção deve ser armazenada no fabricante. Tratando-se de fabricação fora do território nacional, a amostra de retenção do clone deve ser mantida no importador.

8. Art. 6º

A retirada de amostras de referência é obrigatória? As amostras de intermediários podem ser substituídas pelas amostras de retenção, uma vez que estas passaram por todo o processo? Em caso negativo, favor informar o racional da agência para manutenção destas amostras.

Ver respostas ao art. 6º (perguntas [7](#) e [11](#)).

9. Art. 6º

Caso o fabricante mantenha amostras de retenção, é necessário o local de liberação do lote também armazenar amostras de retenção?

Ver resposta anterior ao [Art. 6º](#).

Em suma, respondemos que o fabricante é responsável por manter a amostra de referência, mantendo a amostra de retenção apenas nos casos em que entenda que esta substitui a amostra de referência de acordo com o art. 5º.

Ao local de liberação cabe manter a amostra de retenção.

10. Art. 6º

De acordo com o art. 6º, o local de retenção/referência poderá ser ou no fabricante ou no importador. No entanto, na discussão realizada no Sindusfarma, dia

11/06/2019, deu-se a entender que será obrigatória a guarda de amostras de retenção pelo importador.

Esse artigo será revisado para melhor entendimento ou ficará a cargo do importador decidir, com base em gerenciamento de risco, por realizar ou não esta guarda?

Ver resposta anterior ao [Art. 6º](#).

O entendimento sinalizado no Sindusfarma está correto e o texto é claro. A explicação detalhada é dada no link acima.

11. Art. 6º

Esclarecer diretamente em quais casos se aplica a manutenção de amostras de referência para produtos intermediários?

A manutenção de amostras de referência de produtos intermediários aplica-se aos fabricantes de etapas do medicamento, cujo produto de sua indústria é um intermediário enviado à outra.

Adicionalmente, também se aplica aos intermediários que dispõem de *hold tests* para a sequência do processo. Correspondendo, neste caso, o final do período de armazenamento da amostra de referência à validade do intermediário, ou seja, seu tempo máximo de *holding time*.

12. Art. 6º

Empresa importadora de medicamentos para doenças raras com entrega direta para o Ministério da Saúde tem necessidade de retirar amostras de retenção de cada lote importado? Se sim, esta amostragem é realizada no recinto alfandegado ou em outro local?

De acordo com o dispositivo mencionado da norma temos que:

“Art. 6º 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.”

Sim. É entendimento da Agência que há sim a necessidade de coleta e armazenamento de amostras de retenção de cada lote importado por parte da empresa importadora aqui no Brasil.

De acordo com o Art. 23 da IN 139/2022, tem-se que:

“Art. 23. As amostras de retenção devem, preferencialmente, ser armazenadas no estabelecimento onde é realizada a liberação dos lotes para a venda.

Parágrafo único. Este local deve dispor de livre acesso às autoridades sanitárias.”

Cabe à empresa importadora definir o local e o melhor momento de coleta das amostras de retenção, respeitando-se os trâmites administrativos de liberação das cargas por parte das autoridades envolvidas no processo (por exemplo, Receita Federal e ANVISA).

13. Art. 7º, caput

Conforme o Art. 7º, deve-se manter amostras de referência dos materiais de embalagem primário e impressos. Apesar de ser considerado o do produto finalizado, para PVDC's, PVC's e frascos, posso considerar também o de referência do produto acabado ou preciso guardar um PVDC's, PVC's e frascos lote a lote?

Assumindo-se que os materiais de embalagem primária, como PVDC's, PVC's e frascos, não estejam impressos, a empresa executora da etapa de embalagem deve manter amostras de referência para cada lote desses materiais utilizados na fabricação de produtos.

No caso de materiais impressos (como bulas, rótulos, alumínio de selagem de blisters, etc.), os espécimes utilizados/constituintes do produto acabado como amostras de retenção são aceitos como amostras de referência dos respectivos materiais de embalagem.

Para os demais materiais impressos, as amostras de retenção são consideradas satisfatórias.

14. Art. 7º, caput

Amostras de materiais retiradas durante a embalagem do lote e armazenadas dentro dos dossiês atendem este item?

Sim. As amostras retiradas durante o processo atendem ao conceito de amostra de referência.

Adicionalmente, amostras de retenção do produto acabado também podem constituir fonte de amostras de referência dos materiais de embalagem utilizados.

15. Art. 7º, caput

Os terceiros de embalagem (CMOs) devem manter retenção dos materiais não impressos também, mesmo quando o detentor do registro for responsável pela compra, análise e liberação dos mesmos?

Ver resposta anterior ao [Art. 7º, caput](#).

16. Art. 7º, caput e parágrafo único

Considerando o art. 7º e o parágrafo único, como os materiais de embalagem (primários e impressos) são constituintes das amostras de retenção / referência dos produtos acabados, pode ser entendido que não há necessidade de retirada de amostras de referência desses materiais de embalagem, incluindo laminados, PVCs, tampas e frascos não gravados/rotulados?

Sim. O entendimento está correto, desde que todos os lotes utilizados no processo estejam representados nas amostras de referência em quantidade compatível com a requerida para esta (duas análises completas de cada lote).

17. Art. 8º

Essas situações são exemplos?

Sim. Exemplos não exaustivos.

18. Art. 10, caput

Tratando-se de radiofármacos, nos casos em que o produto é obrigatoriamente utilizado/consumido no mesmo dia em que é fabricado (validade de 12 horas, como para o FDG (18 F)), será necessário todo este tempo de guarda das amostras de referência e das amostras de matéria-prima?

Nos casos de radiofármacos com validades curtas, em que o produto será utilizado somente no mesmo dia em que o lote foi certificado e liberado, duração de armazenamento diferente do estabelecido no art. 10, *caput*, poderá ser aceita, mediante justificativa e análise crítica em torno deste argumento.

A Nota V do guia PIC/S e a IN 128/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos radiofármacos, estabelecem as particularidades existentes para estes produtos.

Sugere-se atenção especial aos requerimentos (condições e situações de abertura para excepcionalidades constantes dos artigos 67, 68 e 69 da IN 128/2022.

19. Art. 10, § 1º

Mesmo para matérias primas devemos armazenar amostra de referência em uma embalagem composta com o mesmo material da embalagem primária?

Ver resposta ao [art. 14, inciso VIII](#) da RDC 658/2022.

20. Art. 10, § 2º

As disposições do Art. 10, caput, “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” se aplicam às empresas fabricantes de CPHD?

No caso dos produtos concentrados polieletrólitos para hemodiálise (CPHD), as empresas devem seguir diretrizes do art. 10, § 2º da IN 139/2022.

Ou seja, assim como para as soluções parenterais de grande volume, as amostras de referência e retenção de CPHD deverão ser armazenadas por 30 dias após o período de validade.

O texto foi ajustado para abrigar os produtos CPHD:

“Art. 10. 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.

§ 1º 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.

§ 2º *Para as soluções parenterais de grande volume e os concentrados polieletrólíticos para hemodiálise, a duração de armazenamento de que trata o caput deste artigo é de 30 (trinta) dias após o período de validade.”. (grifo nosso)*

21. Art. 11, parágrafo único

Peço confirmar entendimento que, portanto, a retenção de matérias-primas é limitada ao seu prazo de validade.

Caso o prazo da matéria prima expire antes do produto acabado, podemos descartá-la considerando apenas a sua validade?

Sim. O entendimento está correto.

Caso o prazo de validade da matéria-prima extrapole primeiro, este deve guiar o tempo de guarda desta, mesmo que inferior ao do produto acabado, conforme autorização dada no Parágrafo Único do artigo.

22. Art. 12

Será considerado válido o material de embalagem retido com a amostra de retenção para atendimento ao Art. 12?

Sim, desde que todos os lotes utilizados de materiais no processo de embalagem estejam representados na quantidade requerida (duas análises completas para cada lote) na amostra de retenção.

Do contrário, amostras de referência adicionais devem ser colhidas para representação dos lotes não representados na amostra de retenção.

23. Art. 13

Nos casos de radiofármacos que possuem lotes extremamente pequenos com validade de 12 horas, e que a amostra envasada para o controle de qualidade que resultará na liberação do lote já representa uma porcentagem grande do total do lote fabricado, será necessário manter mais 2 amostras com volumes necessários para 2 controles de qualidades completos?

Lembrando que a amostra depois de passado as 12 horas de validade não terá mais a pureza radioquímica original. Como esse parágrafo será tratado no caso de radiofármacos de meia vida curta?

Nos casos de radiofármacos com lotes extremamente pequenos, quantidade de amostra pode ser diferente da estabelecida no art. 13 poderá ser aceita, mediante justificativa e análise crítica em torno deste argumento.

A Nota V do guia PIC/S e a IN 128/2022, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a medicamentos radiofármacos, estabelecem as particularidades existentes para estes produtos. Orienta-se que, em caso de necessidade e plausibilidade, seja invocado o Art. 69 da IN 128/2022.

24. Art. 13

Esta quantidade aplica-se tanto à matéria-prima quanto ao material de acondicionamento e embalagem?

Sim.

25. Art. 13

Referente ao Art. 13, esclarecer se a amostra de referência ou amostra de retenção que deve ser guardada para duas análises completas. Conforme o inciso I do Art. 4, amostra de referência para medicamento corresponde à armazenagem em embalagem primária.

A quantidade é delimitada para a amostra de referência.

Caso a amostra de retenção seja considerada como equivalente à de referência, substituindo esta, conforme permissão do art. 5º, a quantidade da amostra de retenção deve ser suficiente para dois controles analíticos distintos de todos os lotes de materiais de embalagem utilizados e do próprio medicamento em si.

Nas situações em que a amostra de retenção não objetive substituir a de referência, sendo essa guardada a parte, de acordo com o quantitativo requerido no art. 13, a amostra de retenção deve ser armazenada em quantidade que permita seu fim, dado no inciso II do art. 3º, ou seja, permitir a identificação do produto e de seus constituintes.

26. Art. 13

Amostra de referência deve ser mantida na embalagem de venda?

Não.

A amostra de referência deve ser mantida na embalagem primária apenas.

Para que esta seja intercambiável com a amostra de retenção, os demais constituintes da embalagem de venda devem ser armazenados também como amostras de referência (bula, cartucho, dispositivos, materiais impressos, etc.).

O armazenamento de amostras de referência é viável no lugar das amostras de retenção para produtos com grande número de unidades individuais, como as embalagens múltiplas e/ou hospitalares.

27. Art. 13

Considerando o exemplo de um produto acabado importado para medicamento de alto custo, para o qual a guarda da amostra de referência já é realizado pelo fabricante do produto, qual a expectativa da agência para este caso?

Conforme delimitado em resposta anterior ao [Art. 6º](#), ao importador cabe somente a guarda da amostra de retenção.

A amostra de retenção deve ser armazenada em quantidade que permita seu fim, dado no inciso II do art. 3º, ou seja, permitir a identificação do produto e de seus constituintes.

Como esta quantidade é menor do que a requerida para fins analíticos, que é o papel da amostra de referência, os custos já são, portanto, bem reduzidos em relação à normativa anterior.

28. Art. 13

O Art. 13 determina a guarda de “amostras de referência” na quantidade equivalente a dois (2) controles analíticos completos do lote. Caso seja necessário, a empresa poderá utilizar uma parcela destas amostras para execução de algum teste ou estas duas quantidades devem ficar intocáveis até o final do tempo de guarda?

Pela própria definição de amostra de referência constante da norma/do dispositivo em comento:

“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;”

Pode-se dizer que diante de situações que demandem execuções de investigações (necessidades/cenários, como por exemplo, de respostas de reclamações; de resultados fora de investigações; de desvios etc.), em cujo escopo seja necessário conduzir ensaios analíticos com as amostras de referência, de forma a suportar a tomada de decisão do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, as referidas amostras devem sim ser utilizadas.

Para concluir, ressalta-se que o propósito principal da guarda das amostras de referência é que as mesmas sejam, em momento oportuno, utilizadas como um objeto de análise, contribuindo as ações de melhoria contínua geridas pelo SGQF.

29. Art. 15, caput

Se o mesmo lote de produto for embalado em duas linhas diferentes, será necessário manter amostras de retenção de cada linha?

Sim.

30. Art. 16

Devem ser assegurados o equipamento e a manutenção da capacidade analítica? E se um equipamento quebrou? Pode ser um novo equipamento que realize a mesma análise? Ou é necessário manter o equipamento original?

Sim.

Até o final do prazo estipulado, a empresa deve manter a capacidade analítica em relação ao produto.

A capacidade analítica pode ser mantida no próprio laboratório da empresa ou em laboratórios terceirizados. Os equipamentos originais podem ser trocados por outros desde que

mantida a confiabilidade analítica. Os métodos analíticos podem ser alterados desde que as alterações pertinentes ao registro sejam realizadas, caso este ainda esteja ativo.

A alma do artigo é que a capacidade analítica seja mantida.

31. Art. 16

Este artigo se refere apenas a medicamentos descontinuados?

Ele é complementar para medicamentos descontinuados.

Em nenhum momento invalida o que é dito no restante das outras normas sobre a necessidade de controle analítico dos medicamentos não descontinuados.

O artigo apenas ressalva o prazo pelo qual a capacidade analítica deve ser mantida para medicamentos descontinuados.

32. Art. 19

O que seria considerado um "prazo razoável de tempo"? A responsabilidade de armazenamento e coleta destas amostras não será mais definida em contrato conforme preconiza o artigo 24?

Por prazo razoável entender-se-á o praticável para o transporte com urgência das amostras de referência a partir de seu local de fabricação.

Deve a empresa comprovar que executa a atividade o mais rápido possível de acordo com seu contexto.

33. Art. 21, § 2º

Se a empresa tem duas unidades de negócio, cada uma tem que guardar as suas, não pode unificar as áreas de retém?

Não é possível unificar, pois trata-se de atividades de fabricação diferentes.

Ver resposta ao [Art. 10, § 1º](#).

34. Art. 21, § 2º

Considerando a resposta anterior ao [Art. 21, § 2º](#), no caso de 2 empresas que fazem parte do mesmo grupo econômico, possuem o mesmo Sistema de Gestão da Qualidade (corporativo) e há terceirização de etapas (ex: produzido na empresa 1 e embalado na empresa 2), não seria possível unificar a área de retém e armazenar as amostras de produção e de embalagem no mesmo local com suas devidas identificações?

No caso de a empresa ter mais de uma unidade com autorizações de funcionamentos de linhas / formas farmacêuticas iguais, as áreas de retenção não podem ser agrupadas em apenas um dos sites, mesmo não sendo a unidade de

liberação do produto, estabelecendo as responsabilidades em acordos de qualidade?

De acordo com as disposições da norma, o local de fabricação é responsável pela guarda da amostra de referência.

Portanto, o descrito é aceitável apenas nas situações em que as unidades estejam no mesmo complexo fabril.

35. Art. 21, § 2º

De acordo com a Ata da Reunião da Alanac realizada no dia 11 de junho de 2019 onde estavam presentes representantes da ANVISA, foi discutido que para o Artigo 26 “A princípio as empresas com mais de um site podem centralizar a retenção”.

Além disso, a RDC Nº 234, DE 20 DE JUNHO DE 2018, referente a terceirização, permite a terceirização de armazenamento e o define conforme segue:

“Art. 4º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - armazenamento: guarda, manuseio e conservação de medicamentos e produtos biológicos, segundo as Boas Práticas

(...)

20. Nos casos de Terceirização de Armazenamento, a Empresa Contratada deve ser detentora de Licença Sanitária, AFE e, quando aplicável, AE, para a atividade de "armazenar".

Art. 21. A Empresa Contratada deve cumprir as Boas Práticas de Armazenamento.”

Esta abordagem não será mais aceita pela Agência? Seria aceitável utilizar a abordagem do artigo 24 onde descreve que quando mais de um estabelecimento estiver envolvido na cadeia de fabricação, embalagem, análise, importação e liberação final de lotes, a responsabilidade pela coleta e armazenamento de amostras de retenção deve ser definida em contrato entre as partes envolvidas? Dessa forma, quando a empresa possuir mais de uma unidade com autorizações de funcionamentos de linhas/formas farmacêuticas iguais e sistemas de qualidade unificados, as áreas de retenção ficariam agrupadas em apenas um dos sites, mesmo não sendo a unidade de liberação do produto e as responsabilidades ficariam descritas em acordos de qualidade.

A definição de amostra de retenção constante do inciso II do Art. 3º da IN 139/2022 é a seguinte:

“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.”

Considerando a definição e o objetivo final traduzido pelo inciso supracitado; considerando que as relações operacionais entre empresas/estabelecimentos de mesmo grupo econômico, e que ainda tenham os sistemas de qualidade unificados (entenda-se implementado e robusto), não são consideradas relações de terceirização (interpretação da Agência, tendo em vista as normas vigentes que definem as diretrizes sobre as atividades de terceirização, RDC 234/2018).

Ainda que pelas normas vigentes as relações operacionais (fazendo recorte no objeto de questionamento: armazenamento de amostras de retenção) entre empresas/estabelecimentos do mesmo grupo econômico não demandem o estabelecimento de um contrato de terceirização formal entre as partes, é considerado uma boa prática de gestão de negócio, que por sinal suporta as tomadas de decisões e os controles acerca do cumprimento das BPF, pelas partes envolvidas, a definição das responsabilidades, direitos e deveres dos interessados, de forma que o objetivo principal das normas de BPF não se perca e tampouco que possíveis deficiências do sistema de qualidade das partes envolvidas configurem obstrução das ações de fiscalização por quaisquer autoridades sanitárias.

Desta feita, feitas as ponderações acima, em se tratando de empresas/estabelecimentos do mesmo grupo econômico, que ainda possuam os sistemas de qualidade unificados, resguardado o cumprimento do objetivo principal da atividade de armazenamento das amostras de retenção, pode sim a empresa decidir por centralizar a atividade em comento em apenas um dos estabelecimentos, sem prejuízo de obstrução e celeridade das ações de vigilância sanitária.

36. Art. 22

Tendo em vista as informações contidas no Artigo 22, referente à necessidade de manutenção de amostra de retenção representativa do lote distribuído ao mercado, solicito esclarecimento sobre a abordagem a ser dada para produtos distribuídos ao mercado público, após a carimbagem dos dizeres "Venda Proibida ao Comércio".

Habitualmente tal processo de carimbagem é realizado em Operadores Logísticos em lotes previamente aprovados e de acordo com o pedido emitido pelo órgão público. Informar se alguma abordagem alternativa à retenção de amostras físicas para esse caso pode ser aceita (exemplo: registro fotográfico).

Para produtos distribuídos ao mercado público após a carimbagem dos dizeres "Venda Proibida ao Comércio", ao invés de manter amostras adicionais de retenção do mesmo produto já retido previamente (após sua liberação), manter somente registro fotográfico que garanta rastreabilidade e evidência do processo de carimbagem.