

Art. 21. O usuário deve tomar as medidas pertinentes para garantir que o sistema foi desenvolvido de acordo com um sistema de gestão da qualidade apropriado.

Parágrafo único. O fornecedor deve ser avaliado de forma adequada.

Art. 22. Para a validação de sistemas computadorizados personalizados, ou sob medida, deve haver um processo que garanta a avaliação formal e o registro das medidas de qualidade e de desempenho para todos os estágios do ciclo de vida do sistema.

Art. 23. Devem ser demonstradas as evidências dos métodos e cenários de testes apropriados.

§1º As evidências previstas no caput devem incluir os limites de parâmetros do sistema (processo), limites de dados e tratamento de erros.

§2º Ferramentas de teste automatizadas e ambientes de teste devem ter avaliações documentadas de sua adequação.

Art. 24. Caso os dados sejam transferidos para outro formato ou sistema de dados, a validação deve incluir verificações de que os dados não foram alterados em valor ou significado durante este processo de migração.

Seção II

Da fase operacional

Subseção I

Dos dados

Art. 25. A troca de dados eletrônicos de sistemas computadorizados com outros sistemas devem possuir verificações acopladas apropriadas para a alimentação e o processamento correto e seguro dos dados, a fim de minimizar os riscos.

Subseção II

Das verificações de exatidão

Art. 26. Para dados críticos inseridos manualmente, deve haver uma verificação adicional da exatidão dos dados.

§1º Essa verificação pode ser feita por um segundo operador ou por um meio eletrônico validado.

§2º A criticidade e as consequências potenciais de dados errados ou incorretamente inseridos em um sistema devem ser cobertas pela avaliação de risco.

Subseção III

Do armazenamento dos dados

Art. 27. Os dados devem ser protegidos por meios físicos e eletrônicos contra danos.

Art. 28. Os dados armazenados devem ser verificados quanto à acessibilidade, legibilidade e exatidão.

Art. 29. O acesso aos dados armazenados deve ser garantido durante todo o período de armazenamento.

Art. 30. Devem ser feitos backups de todos os dados relevantes.

Parágrafo único. A integridade e a exatidão dos dados de backup e a capacidade de restaurar os dados devem ser verificadas durante a validação e monitoradas periodicamente.

Subseção IV

Das impressões

Art. 31. Os dados armazenados eletronicamente devem possibilitar a geração de cópias impressas claras.

Art. 32. Para os registros que dão suporte à liberação dos lotes, deve ser possível gerar impressões indicando se algum dos dados foi alterado desde a sua inserção original.

Subseção V

Das trilhas de auditoria

Art. 33. Baseada em análise de risco, deve ser considerada a construção de um sistema de trilha de auditoria de todas as deleções ou alterações relevantes às Boas Práticas.

§1º Para alteração ou exclusão de dados relevantes para as Boas Práticas de Fabricação, a razão deve ser documentada.

§2º As trilhas de auditoria devem estar disponíveis e devem ser passíveis de serem apresentadas em um formato compreensível quando disponibilizadas.

§3º As trilhas de auditoria devem ser revisadas regularmente.

Subseção VI

Do gerenciamento de mudanças e do gerenciamento de configurações

Art. 34. Quaisquer alterações em um sistema computadorizado, incluindo configurações do sistema, devem ser feitas de maneira controlada, de acordo com um procedimento definido.

Subseção VII

Da avaliação periódica

Art. 35. Sistemas computadorizados devem ser periodicamente avaliados para confirmação de que permanecem validados e em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação.

Parágrafo único. Essas avaliações devem incluir, quando apropriado, o conjunto atual de funcionalidades, registros de desvio, incidentes, problemas, histórico de atualização, desempenho, confiabilidade, segurança e relatórios de situação de validação.

Subseção VIII

Da segurança

Art. 36. Devem existir controles físicos ou lógicos que assegurem que o acesso ao sistema computadorizado é permitido apenas às pessoas autorizadas.

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.

Art. 37. A extensão dos controles de segurança deve ser determinada de acordo com uma avaliação da criticidade do sistema computadorizado.

Art. 38. A criação, alteração e cancelamento de autorizações de acesso devem ser registradas.

Art. 39. Sistemas de gestão de dados e de documentos devem ser projetados para registrar a identidade dos usuários que inserem, alteram, confirmam ou excluem dados, incluindo data e hora.

Subseção IX

Da gestão de incidentes

Art. 40. Todos os incidentes, não apenas falhas de sistema e erros de dados, devem ser registrados e avaliados.

Parágrafo único. A causa raiz dos incidentes críticos deve ser identificada e base das ações corretivas e preventivas adotadas.

Subseção X

Da assinatura eletrônica

Art. 41. Registros eletrônicos podem ser assinados eletronicamente.

Art. 42. As assinaturas eletrônicas devem:

I - ter o mesmo impacto que as assinaturas manuscritas dentro dos limites da empresa;

II - ligar-se permanentemente ao seu respectivo registro;

III - incluir a hora e a data em que foram aplicadas;

IV - para os registros utilizados externamente, a assinatura eletrônica deve atender as diretrizes de certificação digital aplicáveis localmente.

Subseção XI

Da liberação de lotes

Art. 43. Quando um sistema computadorizado for usado para liberação de lotes, deve ser assegurado que apenas Pessoa Delegada pelo Sistema de Qualidade Farmacêutica tenha permissão a essa funcionalidade.

§1º Um registro especificando a pessoa responsável pela liberação deve estar disponível.

§2º A identificação e o registro da pessoa responsável devem ser realizados por meio de assinatura eletrônica.

Subseção XII

Da continuidade do negócio

Art. 44. Devem existir medidas que garantam a continuidade dos processos críticos em caso de falhas dos sistemas computadorizados que lhes dão suporte, tais como sistemas alternativos ou registros manuais.

§1º O tempo necessário para se pôr em prática as medidas alternativas deve ser baseado no risco, bem como ser adequado a um determinado sistema e ao processo comercial apoiado.

§2º Essas medidas alternativas devem ser adequadamente documentadas e testadas.

Subseção XIII

Do arquivamento

Art. 45. Os dados podem ser arquivados desde que permaneçam acessíveis, legíveis e íntegros.

Parágrafo único. Se forem necessárias alterações relevantes no sistema, a capacidade de recuperar os dados deve ser assegurada e testada.

CAPÍTULO IV

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 46. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 47. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após sua publicação.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 44, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares à Radiação Ionizante na fabricação de Medicamentos.

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

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação relacionadas ao uso da radiação ionizante do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Seção II

Da abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que utilizam de radiações ionizantes na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais.

Seção III

Das definições

Art. 3º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - Recipiente de irradiação: o recipiente mais externo do local onde os produtos são irradiados;

II - Dosimetria: é a medida da dose absorvida pelos dosímetros;

III - Comissionamento: é o exercício de obtenção e documentação de evidências de que a irradiadora realiza, dentro de limites pré-estabelecidos e de acordo com a especificação do processo, consistentemente sua função.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º A radiação ionizante pode ser utilizada durante o processo de fabricação de medicamentos para diferentes finalidades, incluindo a redução da biocarga e a esterilização de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos e o tratamento de hemoderivados.

Art. 5º Podem ser utilizados na fabricação de medicamentos, dois diferentes processos de irradiação:

I - irradiação gama por uma fonte radioativa;

II - irradiação por elétrons (radiação beta) por um acelerador.

Art. 6º Dois diferentes modelos de processamento por irradiação gama podem ser empregados:

I - por lote: os produtos são dispostos em locais fixos ao redor da fonte de radiação e não podem ser carregados ou descarregados enquanto a fonte de radiação é exposta;

II - continuamente: um sistema automático transporta os produtos para a célula de radiação, os produtos passam pela fonte de radiação exposta ao longo de um caminho definido e a uma velocidade específica, e saem da célula.

Art. 7º No caso da irradiação por elétrons, o produto é transportado por esteira através de uma fonte contínua ou intermitente de elétrons de alta energia (radiação beta) que é irradiada pela frente e por trás do caminho percorrido pelo produto.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I

Das responsabilidades

Art. 8º O tratamento por radiação ionizante pode ser realizado pela própria indústria farmacêutica ou por meio de contrato com terceiros que possuam autorização para sua realização.

Art. 9º A indústria farmacêutica deve ser responsável pela qualidade do produto, incluindo o cumprimento do objetivo da irradiação.

Art. 10. O terceiro contratado deve ser responsável por garantir que a dose de radiação exigida pelo fabricante seja entregue ao recipiente de irradiação.

Art. 11. A dose de irradiação requerida, incluindo os limites justificados, deve ser estabelecida pelo registro do produto correspondente.

Seção II

Da dosimetria

Art. 12. O entendimento e uso correto da dosimetria é essencial para a validação, comissionamento e controle do processo.

Art. 13. A calibração de cada lote dos dosímetros usados na rotina deve ser rastreável a um padrão nacional ou internacional.

Parágrafo único. O período de validade da calibração deve ser estabelecido, justificado e seguido.

Art. 14. O mesmo instrumento deve ser usado para estabelecer a curva de calibração dos dosímetros de rotina e para medir a mudança na sua absorvância após a irradiação.

Parágrafo único. Se um instrumento diferente for usado, a absorvância absoluta de cada instrumento deve ser estabelecida.

Art. 15. Dependendo do tipo de dosímetro utilizado, deve ser levado em consideração as possíveis causas de imprecisão, incluindo a alteração nos níveis de umidade, alteração de temperatura, tempo decorrido entre a irradiação e a medição e a dosagem.

Art. 16. O comprimento de onda do instrumento usado para medir a mudança na absorvância dos dosímetros e o instrumento usado para medir sua espessura devem ser submetidos a verificações regulares de calibração, em intervalos estabelecidos com base na estabilidade, finalidade e uso.



Seção III
Da validação do processo
Art. 17. A validação deve demonstrar que o processo entrega a dose absorvida requerida ao produto, alcançando os resultados esperados.
Art. 18. A validação deve incluir o mapeamento da dosagem para estabelecer a distribuição da dose absorvida dentro do recipiente de irradiação quando carregado com produto em uma configuração pré-definida.
Art. 19. A especificação do processo de irradiação deve incluir, minimamente, os seguintes itens:
I - detalhes da embalagem do produto;
II - o padrão de configuração da carga dentro do recipiente de irradiação:
a) cuidados especiais devem ser tomados, sempre que uma configuração mista de produtos for permitida no recipiente de irradiação, impedindo a subdosagem de produtos densos ou sombreado de outros produtos por um produto denso;
b) cada configuração mista permitida de produtos deve ser especificada e validado.
III - a configuração dos recipientes de irradiação ao redor da fonte, no caso do modo de irradiação por lote, ou o caminho através da célula, no caso do modo de irradiação contínuo;
IV - limites máximo e mínimo de dose absorvida no produto e dosimetria de rotina associada;
V - limites máximo e mínimo de dose absorvida no recipiente de irradiação e dosimetria de rotina associada para monitoramento;
VI - outros parâmetros do processo, incluindo dosagem, tempo máximo de exposição e número de exposições.
Art. 20. Quando a irradiação é realizada por terceiro, ao menos os itens IV e V da especificação do processo de irradiação devem fazer parte do contrato de terceirização.

Seção IV
Do comissionamento da planta
Subseção I
Das generalidades
Art. 21. A demonstração dos limites pré-estabelecidos pelo comissionamento deve considerar que estes são as doses limites máximas e mínimas absorvidas pelo recipiente de irradiação.
Parágrafo único. Deve ser impossível que variações na dose para fora destes limites ocorram sem o conhecimento do operador.
Art. 22. O comissionamento deve incluir os seguintes elementos:
I - projeto;
II - mapeamento da dosagem;
III - documentação;
IV - requisitos para o recomissionamento.
Subseção II
Do projeto dos irradiadores gama
Art. 23. Para cálculo da dose total absorvida e recebida por uma parte específica de um recipiente de irradiação, devem ser considerados os seguintes fatores:
I - atividade e geometria da fonte;
II - distância da fonte ao recipiente;
III - duração da irradiação controlada pelo ajuste do temporizador ou pela velocidade da esteira transportadora;
IV - composição e densidade do material, incluindo outros produtos, entre a fonte e a parte específica do recipiente.
Art. 24. Para o cálculo da dosagem total absorvida, deve ser considerado, em modelos de irradiação contínua, o trajeto dos recipientes através do irradiador e no modelo de irradiação por lotes, a configuração de carga e o número de ciclos de exposição.
Art. 25. Para um irradiador contínuo com um caminho fixo ou um irradiador por lote com uma configuração de carga fixa, com uma fonte de potência definida e um tipo de produto, o parâmetro fundamental que deve ser controlado pelo operador é a velocidade do transportador ou o tempo, respectivamente.

Subseção III
Do mapeamento da dose nos irradiadores gama
Art. 26. Para o procedimento de mapeamento da dosagem, o irradiador deve ser preenchido com os recipientes de irradiação, contendo modelo de produtos ou um produto representativo de densidade uniforme.
Art. 27. Os dosímetros devem ser colocados ao longo de, minimamente, três recipientes de irradiação carregados, que devem ser passados através do irradiador, rodeados por recipientes de irradiação semelhantes ou modelos de produtos.
Parágrafo único. Se o produto não for distribuído uniformemente, os dosímetros devem ser colocados em um número maior de recipientes.
Art. 28. O posicionamento dos dosímetros deve ser disposto de acordo com o tamanho do recipiente de irradiação, de maneira uniforme, representado todas as posições do recipiente, incluindo sua superfície externa.
Parágrafo único. Caso as posições de mínima e máxima dosagens sejam conhecidas a partir de mapeamentos anteriores, os dosímetros de regiões de dose mediana podem ser removidos e concentrados naquelas regiões.
Art. 29. O mapeamento deve fornecer as doses mínimas e máximas absorvidas no produto e na superfície do recipiente de irradiação para um dado conjunto de parâmetros de operação do irradiador, para uma dada densidade de produto e configuração de carga.
Art. 30. Os dosímetros de referência devem ser usados para o exercício de mapeamento de dosagens, devido à sua maior precisão.
Parágrafo único. Os dosímetros de rotina podem ser permitidos, mas é preferível que se coloque dosímetros de referência nas posições esperadas de dosagem mínima e máxima e na posição de monitoramento de rotina, em cada um dos recipientes de irradiação replicados.
Art. 31. Os valores observados da dose total absorvida terão uma incerteza aleatória associada que pode ser estimada a partir das variações nas medições replicadas.
Art. 32. A dose mínima observada, medida pelos dosímetros de rotina, necessária para assegurar que todos os recipientes de irradiação recebam a dosagem mínima necessária, deve ser definida com conhecimento da variabilidade aleatória dos dosímetros de rotina utilizados.
Art. 33. Os parâmetros do irradiador devem ser mantidos constantes, monitorados e registrados juntamente com os resultados de dosimetria e todos os outros registros gerados devem ser mantidos.

Subseção IV
Do projeto dos irradiadores por feixe de elétrons
Art. 34. A dose absorvida recebida por uma porção particular do produto é determinada pelos seguintes fatores:
I - características do feixe, que são: energia dos elétrons, corrente média do feixe, largura e uniformidade de varredura;
II - velocidade da esteira transportadora;
III - a composição e densidade do produto;
IV - composição, densidade e espessura do material entre a janela de saída e a porção particular do produto;
V - a distância entre a janela de saída e o recipiente.
Art. 35. As características do feixe e a velocidade da esteira transportadora devem ser controlados pelo operador.

Subseção V
Do mapeamento da dose dos irradiadores por feixe de elétrons
Art. 36. Para o procedimento de mapeamento da dosagem, os dosímetros devem ser colocados entre camadas de folhas absorventes homogêneas, para a simulação de um modelo de produto, ou entre camadas de produtos representativos de densidade uniforme, de modo que, pelo menos, dez medições possam ser feitas dentro da faixa máxima dos elétrons.

Art. 37. Os parâmetros do irradiador devem ser mantidos constantes, monitorados e registrados durante o mapeamento da dosagem.
Art. 38. Os resultados de dosimetria e todos os outros registros gerados devem ser mantidos

Subseção VI
Do mapeamento da dose dos irradiadores por feixe de elétrons
Art. 39. O comissionamento deve ser repetido, se houver uma mudança no processo ou no irradiador que possa afetar a distribuição da dosagem nos recipientes de irradiação.
Art. 40. A extensão do recomissionamento depende da extensão da mudança no irradiador ou da carga.

Seção V
Das instalações
Art. 41. As instalações devem ser projetadas e operadas para segregar recipientes irradiados de não irradiados, evitando trocas.
Parágrafo único. Quando os materiais são manuseados dentro de recipientes de irradiação fechados, pode não ser necessário separar os materiais farmacêuticos dos não farmacêuticos, desde que não haja risco de os primeiros serem contaminados pelos últimos.
Art. 42. Qualquer possibilidade de contaminação dos produtos por radionuclídeos da fonte de radiação deve ser excluída.

Seção VI
Do processamento
Art. 43. Os recipientes de irradiação devem ser configurados de acordo com o padrão de carga especificado e estabelecido durante a validação.
Art. 44. Durante o processo, a dose de radiação para os recipientes de irradiação deve ser monitorada usando procedimentos de dosimetria validados.
Parágrafo único. A relação entre a dose de radiação nos recipientes e a dose absorvida pelo produto dentro do recipiente deve ter sido estabelecida durante a validação do processo e o comissionamento da planta.
Art. 45. Os indicadores de radiação devem ser utilizados como auxílio para diferenciar os recipientes irradiados dos não irradiados.
Parágrafo único. Não devem ser utilizados como único meio de diferenciação ou como indicação de um processamento satisfatório.
Art. 46. O processamento de cargas mistas de recipientes dentro da célula de irradiação somente deve ser feito quando se sabe, a partir de ensaios de comissionamento ou outras evidências, que a dosagem de radiação recebida por recipientes individuais permanece dentro dos limites especificados.
Art. 47. Quando a dose de radiação necessária é dada durante mais do que uma exposição ou passagem através da célula, esta deve ser feita com autorização do detentor do registro e ocorrer dentro de um período pré-determinado.
Art. 48. As interrupções não planejadas durante a irradiação devem ser notificadas ao detentor do registro, caso excedam o processo de irradiação para além do período previamente acordado.
Art. 49. Os produtos não irradiados devem ser segregados dos produtos irradiados em todos os momentos e os métodos para tal ação incluem o uso de indicadores de radiação e o projeto apropriado das instalações.

Subseção I
Do processamento por irradiadores gama
Art. 50. No modo de processamento contínuo, a organização dos dosímetros deve ser tal que permita pelo menos dois dosímetros expostos a irradiação durante todo o tempo.
Art. 51. No modo de processamento por lotes, pelo menos dois dosímetros devem ser expostos à posição de mínima dose.
Art. 52. No modo de processamento contínuo, deve haver uma indicação positiva da posição correta da fonte e um intertravamento entre a posição da fonte e a esteira transportadora.
Parágrafo único. A velocidade da esteira transportadora deve ser monitorada continuamente e registrada.
Art. 53. No modo de processamento por lotes, o movimento da fonte e os tempos de exposição para cada lote devem ser monitorados e registrados.
Art. 54. A manutenção da dose desejada quando do decaimento da fonte ou do acréscimo de outras deve ser garantida pelo ajuste do tempo ou da velocidade da esteira transportadora.
Parágrafo único. O período de validade deste ajuste deve ser registrado e seguido.

Subseção II
Do processamento por irradiadores de feixes de elétrons
Art. 55. Deve ser colocado um dosímetro em cada recipiente de irradiação.
Art. 56. Deve haver um registro contínuo da corrente média do feixe, energia dos elétrons, largura da varredura e velocidade do transportador.
Parágrafo único. Essas variáveis, além da velocidade do transportador, precisam ser controladas dentro dos limites definidos estabelecidos durante o comissionamento, uma vez que estão sujeitas a mudanças instantâneas.

Seção VII
Da documentação
Art. 57. O número de recipientes recebidos, irradiados e despachados devem ser reconciliados entre si e com a documentação associada e qualquer discrepância deve ser registrada e investigada.
Art. 58. O operador da instalação de irradiação deve certificar por escrito o intervalo das doses recebidas por cada recipiente irradiado dentro de um lote ou entrega.
Art. 59. Registros de processo e controle para cada lote de irradiação devem ser verificados e assinados por responsável designado e retidos.
Parágrafo único. O método, o local e a retenção devem ser acordados entre o operador da instalação e o detentor do registro do produto.
Art. 60. A documentação associada com a validação e comissionamento da planta deve ser mantida pelo período mais longo entre um ano após a data de expiração dos lotes processados ou, pelo menos, cinco anos após a liberação do último produto processado pela planta.

Seção VIII
Do monitoramento microbiológico
Art. 61. O monitoramento microbiológico é de responsabilidade do fabricante farmacêutico.
Art. 62. O monitoramento microbiológico pode incluir o monitoramento ambiental das áreas de fabricação do produto e o monitoramento do produto pré-irradiação, conforme especificado no registro sanitário.

CAPÍTULO IV
DAS DISPOSIÇÕES FINAIS
Art. 63. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.
Art. 64. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após sua publicação.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 45, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais.

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

