§ 4º O parágrafo terceiro deste artigo também se aplica aos casos de alterações de formulação que resultem em um novo medicamento no País.
Art. 14. Ficam revogadas:
I - a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, publicada no Diário Oficial da União n° 104, de 2 de junho de 2003, Seção 1, pág. 26;
II - a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 210, de 2 de setembro de 2004, publicada no Diário Oficial da União n° 171, de 3 de setembro de 2004, Seção 1, pág. 50;
III - o art. 21 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011, publicada no Diário Oficial da União n° 150, de 5 de agosto de 2011, Seção 1, pág. 117; e
IV- o art. 18 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 98, de 1º de agosto de 2016, publicada no Diário Oficial da União n° 148, de 3 de agosto de 2016, Seção 1, pág. 32.
Art. 15. Esta Resolução entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO

Princípio Ativo	Forma farmacêutica	Medicamento de referência (eleito em 2 de junho de 2003, conforme art.9º)
ácido valproico	Cápsulas	Depakene - Abbott
aminofilina	Comprimidos	Aminofilina - Novartis
carbamazepina	Comprimidos e suspensão oral	Tegretol - Novartis
ciclosporina	Cápsulas	Sandimun - Novartis
clindamicina	Cápsulas	Dalacin C - Pharmacia do Br
clonidina	Comprimidos	Atensina - Boehringer Ingelheim
clozapina	Comprimidos	Leponex - Novartis
digoxina	Comprimidos	Digoxina - Glaxo Wellcome
disopiramida	Comprimidos	Dicorantil - Aventis
fenitoína	Comprimidos, Cápsulas e suspensão oral	Hidantal - Aventis
lítio	Comprimidos	Carbolítium - Eurofarma
isotretinoína	Cápsulas	Roacutan-Roche
minoxidil	Comprimidos	Loniten - Pharmacia do Br
oxcarbazepina	Comprimidos e suspensão oral	Trileptal-Novartis
prazosin	Cápsulas	Minipress - Pfizer
primidona	Comprimidos e suspensão oral	Epidona - Wyeth_Whitehall
procainamida	Comprimidos	Procamide - Zambon
quinidina	Comprimidos	Quinidine Duriles - AstraZeneca
teofilina	Cápsulas	Teolong - Knoll
verapamil	Comprimidos	Dilacoron - Knoll
varfarina	Comprimidos	Marevan - Zest Ftca

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 127, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os artigos 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I
DISPOSIÇÕES INICIAIS
Seção I
Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Insumos e Medicamentos Biológicos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de insumos e medicamentos biológicos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e às Diretrizes Específicas de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

Seção II
Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de insumos e medicamentos biológicos, incluindo os medicamentos experimentais.

Parágrafo único. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) de produtos de terapias avançadas (ATMP) não fazem parte do escopo dessa normativa.

Art. 3º Para medicamentos biológicos estéreis, a fabricação do insumo farmacêutico ativo deve seguir as disposições descritas nas Diretrizes Específicas de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos até o ponto imediatamente antes de se tornarem estéreis, e as disposições descritas nas Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, nas etapas subsequentes de fabricação.

Art. 4º O anexo desta Instrução Normativa apresenta a abrangência das Boas Práticas de Fabricação na produção de medicamentos biológicos.

§ 1º A tabela do anexo desta Instrução Normativa é apenas ilustrativa e não pretende descrever o escopo exato das Boas Práticas de Fabricação na produção de medicamentos biológicos.

§ 2º O nível de BPF aumenta em detalhamento, das etapas iniciais às finais na fabricação de substâncias biológicas, devendo ser sempre respeitados os princípios de BPF.

§ 3º A inclusão de algumas etapas iniciais da fabricação dentro do escopo das BPF não implica, necessariamente, que essas etapas sejam rotineiramente sujeitas à inspeção pelas autoridades sanitárias.

Seção III
Definições

Art. 5º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - adjuvante: substância química ou biológica que aumenta a resposta imune contra um antígeno;

II - alergoides: alérgenos quimicamente modificados para reduzir a reatividade da IgE;

III - ancoragem: veículo de entrega, apoio ou matriz que pode fornecer a estrutura ou facilitar a migração, ligação ou transporte de células e/ou moléculas bioativas;

IV - anticorpos: proteínas produzidas pelos linfócitos B que se ligam a antígenos específicos, podendo ser divididos em 2 tipos principais com base nas principais diferenças no seu método de fabricação;

V - anticorpos monoclonais (MAb): população homogênea de anticorpos obtida a partir de um único clone de linfócitos ou por tecnologia recombinante, e que se ligam a um único epítopo;

VI - anticorpos policlonais: derivados de uma série de clones de linfócitos, produzidos em humanos e animais, produzidos em resposta aos epítopos na maioria das moléculas "não self";

VII - antígenos: substâncias capazes de induzir respostas imunes específicas, tais como toxinas, proteínas externas, bactérias, células de tecidos;

VIII - área: conjunto específico de salas dentro de um edifício associado à fabricação de qualquer produto ou de vários produtos que tenham uma unidade de tratamento de ar comum;

IX - Banco de Células Mestre (BCM): alíquota de um pool homogêneo de células, geralmente preparado a partir do clone celular selecionado sob condições definidas, dispensado em múltiplos recipientes e armazenado em condições definidas, sendo usado para derivar todos os bancos de células de trabalho;

X - Bancos de Células de Trabalho (BCT): pool homogêneo de micro-organismos ou células que são distribuídos uniformemente em um número de recipientes derivados de um BCM e que são armazenados de forma a garantir a estabilidade e a prontidão para o uso na produção;

XI - Banco Transgênico de Trabalho: Bancos de Células de Trabalho (BCT) aplicado a vegetais ou animais transgênicos;

XII - Banco Transgênico Mestre: Banco de Células Mestre (BCM) aplicado a vegetais ou animais transgênicos;

XIII - biocarga: contagem e tipos de micro-organismos presentes em matérias-primas, meios, substâncias biológicas, intermediários ou produtos, sendo considerado contaminação, quando o nível e/ou tipo excede as especificações;

XIV - células alimentadoras: células usadas em co-cultivo para manter as células-tronco pluripotentes;

XV - células somáticas: células, com exceção das células reprodutivas (linha germinativa), que constituem o corpo de um humano ou animal, podendo ser autólogas (do paciente), alogênicas (de outro ser humano) ou xenogênicas (de animais), células vivas somáticas, que foram manipuladas ou alteradas ex vivo, para serem administradas em humanos com o fim de se obter efeitos terapêuticos, diagnósticos ou preventivos;

XVI - contenção: ação de confinar um agente biológico ou outra substância dentro de um espaço definido;

XVII - contenção primária: sistema de contenção que impede a fuga de um agente biológico para o ambiente de trabalho imediato, envolvendo o uso de recipientes fechados ou cabines de segurança biológica, juntamente com procedimentos operacionais seguros;

XVIII - contenção secundária: sistema de contenção que impede a fuga de um agente biológico para o ambiente externo ou para outras áreas de trabalho, envolvendo o uso de salas com tratamento de ar especialmente projetado, a existência de câmaras de ar e/ou esterilizações para a saída de materiais e procedimentos operacionais seguros, e, em muitos casos, podendo aumentar a eficácia da contenção primária;

XIX - ex vivo: procedimentos realizados em tecidos ou células fora do corpo para retornar a ele;

XX - fabricação em campanha: fabricação de uma série de lotes do mesmo produto, em sequência e em um determinado período, seguidos da execução completa de medidas de controle definidas antes da fabricação de outro produto;

XXI - gene: sequência de DNA que codifica uma ou mais proteínas;

XXII - hapteno: molécula de baixo peso molecular que não é antigênica, a menos que conjugada a uma molécula "carreadora";

XXIII - hibridoma: linhagem celular imortalizada que segrega anticorpos (monoclonais) desejados e é tipicamente derivada da fusão de linfócitos B com células tumorais;

XXIV - in vivo: procedimentos realizados em organismos vivos;

XXV - instalação de múltiplos produtos: instalação que fabrica, simultaneamente ou em modo de campanha, uma gama de diferentes substâncias e produtos medicinais biológicos e dentro da qual a(s) sequência(s) de equipamentos podem, ou não, ser dedicados a substâncias ou produtos específicos;

XXVI - liberação deliberada: liberação deliberada no meio ambiente de organismos geneticamente modificados;

XXVII - material isento de agentes patogênicos especificados (SPF): materiais de origem animal (por exemplo, galinhas, embriões ou culturas celulares), utilizados para a produção ou o controle de qualidade de medicamentos biológicos derivados de grupos (por exemplo, bandos ou manadas) de animais isentos de agentes patogênicos específicos (SPF);

XXVIII - método de atualização (look-back): procedimento documentado para rastrear substâncias medicinais biológicas ou produtos que podem ser adversamente afetados pelo uso ou pela incorporação de materiais de origem animal ou humana, quando estes são reprovados nos testes de liberação devido à presença de agente(s) contaminante(s), ou quando as condições indesejáveis se tornarem aparentes no animal de origem ou humano;

XXIX - monossese (axênica): cultura de um único organismo que não está contaminado com nenhum outro;

XXX - nível de biossegurança (NBS): condições de contenção necessárias para manusear, com segurança, organismos de diferentes níveis de periculosidade, do NBS1 (risco mais baixo, menos suscetíveis de causar doenças humanas) a NBS4 (maior risco, causando doenças graves e com a probabilidade de disseminação e ausência de profilaxia ou tratamento eficazes);

XXXI - organismo geneticamente modificado (OGM): organismo, com exceção de seres humanos, no qual o material genético foi alterado de uma forma que não ocorre naturalmente por acasalamento e/ou recombinação natural;

XXXII - plasmídeo: fragmento de DNA normalmente presente em uma célula bacteriana como uma entidade circular, separada do cromossomo celular, podendo ser modificado por técnicas de biologia molecular, purificado da célula bacteriana e usado para transferir seu DNA para outra célula;

XXXIII - responsável técnico (RT): profissional reconhecido pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país;

XXXIV - sementes de vírus de trabalho (WVS): Bancos de Células de Trabalho (BCT) aplicado a vírus;

XXXV - sementes de vírus mestre (MVS): Banco de Células Mestre (BCM) aplicado a vírus;

XXXVI - sistema fechado: quando uma droga ou um produto não é exposto ao ambiente imediato da sala durante a fabricação;

XXXVII - transgênico: organismo que contém um gene estranho em sua composição genética normal para a expressão de materiais farmacêuticos biológicos;

XXXVIII - uso contido: operação em que organismos geneticamente modificados são cultivados, armazenados, usados, transportados, destruídos ou eliminados e para os quais são usadas barreiras (físicas/químicas/biológicas) para limitar seu contato com a população em geral e com o meio ambiente; e

XXXIX - zoonose: doenças de origem animal que podem ser transmitidas para humanos.

§ 1º No que se refere ao inciso XIV do caput deste artigo, para a cultura de células estaminais embrionárias humanas, as camadas alimentadoras típicas incluem fibroblastos embrionários de camundongo (FEC) ou fibroblastos embrionários humanos que foram tratados para impedir que se dividam.

§ 2º No que se refere à fabricação em campanha, disposta no inciso XX do caput deste artigo, os produtos não são fabricados ao mesmo tempo, podendo ser fabricados no mesmo equipamento.

§ 3º Os grupos de animais mencionados no inciso XXVII do caput deste artigo, tais como bandos ou rebanhos, são definidos como animais compartilhando um ambiente comum e tendo seus próprios cuidadores, que não têm contato com grupos não SPF.

CAPÍTULO II
DISPOSIÇÕES GERAIS
Art. 6º A fabricação de medicamentos biológicos envolve certas considerações específicas decorrentes da natureza dos produtos e dos processos.
Parágrafo único. No que se refere ao caput deste artigo, as formas como os medicamentos biológicos são fabricados, controlados e administrados tornam necessárias algumas precauções especiais.
Art. 7º Em certos casos, outra legislação ou regulamentação pode ser aplicável às matérias-primas para produtos biológicos.
§ 1º Devem ser seguidas determinações estabelecidas pela legislação nacional para o controle de tecidos e células utilizados como material de partida para produtos farmacêuticos, doação, coleta, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição.
§ 2º Quando o sangue humano ou os seus componentes são utilizados como insumos para produtos biológicos, deve ser atendida a legislação nacional que estabelece os requisitos técnicos para a seleção de doadores, coleta, análise, processamento, armazenamento e distribuição.
§ 3º A fabricação e o controle de micro-organismos geneticamente modificados devem cumprir os requisitos locais e nacionais:
I - a contenção apropriada deve ser estabelecida e mantida em instalações onde qualquer micro-organismos geneticamente modificado é tratado;
II - recomendações devem ser obtidas, de acordo com a legislação nacional para estabelecer e manter o nível de segurança biológica adequada, incluindo medidas para evitar a contaminação cruzada; e
III - não deve haver conflitos com os requisitos das BPF.
§ 4º A contenção adequada deve ser estabelecida e mantida em instalações onde sejam manipulados micro-organismos geneticamente modificados, a fim de se estabelecer e manter o nível de biossegurança apropriado, incluindo medidas para prevenir a contaminação cruzada.
Art. 8º A fabricação de substâncias e medicamentos biológicos envolve processos e materiais biológicos, tais como o cultivo de células ou a extração de material de organismos vivos, ao contrário dos medicamentos convencionais, que são fabricados usando técnicas químicas e físicas altamente consistentes.
§ 1º Os processos biológicos apresentam variabilidade inerente, de modo que a extensão e a natureza dos subprodutos podem oscilar.
§ 2º Os princípios de Gerenciamento de Risco de Qualidade (GRQ) são particularmente importantes para esta classe de medicamentos e devem ser utilizados para desenvolver a estratégia de controle em todas as etapas de fabricação, minimizando a variabilidade e reduzindo a possibilidade de contaminação e contaminação cruzada.
Art. 9º Uma vez que os materiais e as condições utilizadas nos processos de cultivo são projetados para favorecer o crescimento de células específicas e micro-organismos, existe risco de contaminantes microbianos estranhos crescerem na fabricação de substâncias e medicamentos biológicos.
§ 1º Alguns produtos não possuem capacidade para resistir às técnicas de purificação, particularmente aquelas concebidas para inativar ou remover contaminantes virais aventícios.
§ 2º Processos, equipamentos, instalações, utilidades, condições de preparação e adição de tampões e reagentes, amostragem e treinamento dos operadores devem minimizar a possibilidade de contaminação.
Art. 10. A fabricação deve ser consistente com as especificações definidas no registro do produto ou na autorização para ensaio clínico, incluindo o número de gerações (duplicações, passagens) entre o lote semente ou banco de células.
Art. 11. As especificações relacionadas ao produto definem se, e em que estágio, substâncias e materiais podem ter um nível definido de biocarga ou precisam ser estéreis.
§ 1º Para materiais biológicos que não podem ser esterilizados (por exemplo, por filtração), a fabricação deve ser conduzida assepticamente com vistas a minimizar a introdução de contaminantes.
§2º A aplicação de controles e o monitoramento ambiental apropriados, e, sempre que possível, os sistemas de limpeza e esterilização in situ, juntamente com o uso de sistemas fechados, podem reduzir significativamente o risco de contaminação acidental e contaminação cruzada.
Art. 12. O controle de qualidade de medicamentos biológicos normalmente envolve técnicas analíticas biológicas, que costumam apresentar uma variabilidade maior do que as determinações físico-químicas.
Parágrafo único. Um processo de fabricação robusto é crucial, sendo que os controles em processo assumem uma importância particular na fabricação de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos biológicos.
Art. 13. Os medicamentos biológicos que incorporam tecidos ou células humanas devem cumprir a regulamentação nacional específica referente a codificação, processamento, preservação, armazenamento e distribuição.
§ 1º A coleta e o teste dos tecidos ou das células humanas devem ser realizados de acordo com um sistema de qualidade apropriado e segundo regulamentação nacional aplicável.
§ 2º Os requisitos nacionais de rastreabilidade se aplicam a partir do doador, mantendo-se a confidencialidade deste, nas etapas aplicáveis ao estabelecimento de tecidos até a instituição onde o produto é utilizado.
Art. 14. Os insumos farmacêuticos ativos e medicamentos biológicos devem estar em conformidade com as regulamentações nacionais aplicáveis sobre a minimização do risco de transmissão de agentes da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET).
CAPÍTULO III
DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS
Seção I
Pessoal
Art. 15. Todo pessoal, incluindo os que se dedicam à limpeza, manutenção ou ao controle de qualidade, que desenvolva atividades nas áreas onde os medicamentos biológicos são fabricados e testados, deve receber treinamento inicial e regular, específico para os produtos fabricados e relativo ao seu trabalho, incluindo quaisquer medidas específicas de proteção do produto, pessoal e do meio ambiente.
Art. 16. O estado de saúde dos funcionários deve ser levado em consideração para a segurança do produto.
Parágrafo único. Quando necessário, o pessoal envolvido na produção, na manutenção, nos testes e cuidados com os animais deve receber vacinas específicas e apropriadas, passando por avaliações regulares de saúde.
Art. 17. Os funcionários que apresentarem alterações no seu estado de saúde, que possam afetar adversamente a qualidade do produto, devem ser impedidos de trabalhar na área de produção e devem ter seu registro mantido de forma adequada.
Art. 18. A produção de vacina BCG e produtos de tuberculina deve ser restrita a funcionários cuidadosamente monitorados por exames regulares, acerca de seu estado imunológico ou radiografia de tórax.
Art. 19. O monitoramento da saúde dos funcionários deve ser compatível com o risco, devendo-se procurar orientação médica, no caso dos funcionários envolvidos com organismos perigosos.
Art. 20. Onde for necessário minimizar a possibilidade de contaminação cruzada, a circulação de pessoal, incluindo o pessoal de controle de qualidade, manutenção e limpeza, deve ser controlada com base nos princípios do GRQ.
§ 1º Os funcionários, geralmente, não devem passar das áreas onde haja exposição a micro-organismos vivos, organismos geneticamente modificados, toxinas ou animais, para as instalações onde outros produtos, produtos inativados ou diferentes organismos, são manipulados.
§ 2º Se a passagem de que trata o § 1º deste artigo for inevitável, as medidas de controle de contaminação devem se basear nos princípios de GRQ.
Seção II
Instalações e equipamentos
Art. 21. O grau de controle ambiental da contaminação particulada e microbiana das instalações de produção deve ser adaptado ao produto e à etapa de produção, devendo ser considerado o nível de contaminação das matérias-primas e os riscos para a produção.
Parágrafo único. O programa de monitoramento ambiental deve incluir métodos para detectar a presença de micro-organismos específicos (por exemplo, organismo hospedeiro, anaeróbios, etc.) sempre que indicado pelo processo de GRQ.
Art. 22. Instalações de fabricação e armazenamento, processos e classificações ambientais devem ser projetados para evitar a contaminação externa dos produtos.
§ 1º A prevenção da contaminação deve ser priorizada, por ser mais apropriada que a detecção e a remoção da contaminação, mesmo que a contaminação provavelmente se torne evidente durante processos como fermentação e cultura celular.
§ 2º Os programas de monitoramento ambiental e testes de biocarga de material se destinam a verificar um estado de controle.
§ 3º Quando os processos não são fechados e há exposição do produto ao ambiente imediato da sala (por exemplo, durante adições de suplementos, meios, tampões, gases), devem ser implementadas medidas de controle, incluindo engenharia e controles ambientais com base nos princípios do GRQ.
Art. 23. Devem ser utilizadas áreas de produção dedicadas para o manuseio de células vivas capazes de persistirem no ambiente de fabricação até inativação, ou organismos patogênicos capazes de causar doenças humanas graves (nível de biossegurança 3 ou 4).
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:
I - conhecimento das principais características de todas as células, organismos e quaisquer agentes adventícios manipulados na mesma instalação (por exemplo, patogenicidade, detectabilidade, persistência, suscetibilidade à inativação);
II - quando a produção é caracterizada por múltiplos pequenos lotes de diferentes materiais de partida, fatores como o estado de saúde dos doadores e o risco de perda total do medicamento devem ser levados em consideração para a aceitação de trabalho concorrente durante o desenvolvimento da estratégia de controle;
III - organismos vivos e esporos (quando relevante) devem ser impedidos de circular em áreas ou equipamentos não relacionados;
IV - medidas de controle devem ser adotadas para remover os organismos e esporos antes da fabricação subsequente de outros produtos, incluindo medidas relacionadas ao sistema de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC);
V - a limpeza e a descontaminação para a remoção dos organismos e esporos devem ser validadas;
VI - monitoramento ambiental, específico para o micro-organismos utilizado na fabricação, deve ser realizado em áreas adjacentes durante a fabricação e após a conclusão da limpeza e descontaminação, devendo ser dada atenção aos riscos decorrentes da utilização de determinados equipamentos de monitoramento (por exemplo, monitoramento de partículas no ar) em áreas que lidam com organismos vivos e/ou formadores de esporos;
VII - os produtos, equipamentos, equipamentos auxiliares (por exemplo, para calibração e validação) e itens descartáveis devem ser movimentados e removidos dessas áreas, de maneira a evitar a contaminação de outras áreas, outros produtos e diferentes estágios do produto (por exemplo, evitar a contaminação de produtos inativados ou produtos derivados de toxóides com produtos não inativados); e
VIII - produção em campanha seguida por procedimentos validados de limpeza e descontaminação.
Art. 25. Para etapas finais de fabricação (formulação, envase e embalagem), a necessidade de instalações dedicadas depende das considerações descritas no art. 24, juntamente com considerações adicionais, tais como as necessidades específicas do medicamento biológico e as características de outros produtos, incluindo quaisquer produtos não biológicos, na mesma instalação.
Parágrafo único. Outras medidas de controle para etapas finais de fabricação podem incluir a necessidade de sequências de adição específicas, velocidades de mistura, controles de tempo e temperatura, limites de exposição à luz e procedimentos de contenção e limpeza em caso de derramamentos.
Art. 26. As medidas e os procedimentos necessários para a contenção - para a segurança do meio ambiente e do operador - não devem ser conflitantes com os da qualidade do produto.
Art. 27. As unidades de tratamento de ar devem ser projetadas, construídas e mantidas de forma a minimizar o risco de contaminação cruzada entre diferentes áreas de fabricação.
Parágrafo único. As unidades de que trata o caput deste artigo podem necessitar de segregação específica para determinadas áreas, conforme avaliação baseada nos princípios de GRQ, que deve levar em consideração a possibilidade de utilização de sistemas de passagem única de ar.
Art. 28. Áreas de pressão positiva devem ser utilizadas para processar produtos estéreis, sendo aceitável, por razões de contenção, a pressão negativa em áreas específicas no ponto de exposição de patógenos.
§ 1º Sempre que áreas de pressão negativa ou cabines de segurança forem utilizadas para o processamento asséptico de materiais com riscos particulares (por exemplo, patógenos), estas devem ser circundadas por uma zona de pressão positiva e limpa, de grau apropriado.
§ 2º As cascatas de pressão devem ser claramente definidas e monitoradas continuamente com sistemas de alarme apropriados.
Art. 29. Os equipamentos utilizados durante o manuseio de organismos vivos e células, incluindo aqueles para amostragem, devem ser projetados para prevenir qualquer contaminação durante o processo.
Art. 30. O sistema de contenção primária deve ser projetado e testado periodicamente para garantir a prevenção de escapes de agentes biológicos para o ambiente de trabalho imediato.
Art. 31. Sistemas de limpeza no local e esterilização no local devem ser utilizados, sempre que possível.
Art. 32. As válvulas nos recipientes de fermentação devem ser completamente esterilizáveis por vapor.
Art. 33. Os filtros de ventilação devem ser hidrofóbicos e validados por sua vida útil programada, com testes de integridade em intervalos adequados, com base nos princípios de GRQ.
Art. 34. Os sistemas de drenagem devem ser projetados de modo que os efluentes possam ser efetivamente neutralizados ou descontaminados, a fim de minimizar o risco de contaminação cruzada.
Parágrafo único. Deve ser mantida a conformidade com as regulamentações locais específicas para minimizar o risco de contaminação do ambiente externo, de acordo com o risco biológico dos materiais residuais.
Art. 35. Devido à variabilidade de produtos ou processos de fabricação biológicos, algumas matérias-primas, tais como componentes de meio de cultura e tampões, podem precisar ser medidas ou pesadas durante o processo de produção.
§ 1º Nos casos de que trata o caput deste artigo, os estoques das substâncias podem ser mantidos na área de produção por um período determinado, com base em critérios definidos, como a duração da fabricação do lote ou da campanha.
§ 2º Os materiais de que trata o caput e o § 1º deste artigo devem ser armazenados adequadamente.
Seção III
Animais
Art. 36. Adicionalmente ao cumprimento das regulamentações de EET, outros agentes adventícios que são motivo de preocupação (zoonoses, doenças de animais de origem) devem ser monitorados e registrados por um programa de saúde de acompanhamento.
§ 1º Um especialista deve ser consultado no momento do estabelecimento dos programas de saúde de que trata o caput deste artigo.

§ 2º Problemas de saúde nos animais devem ser investigados quanto à sua adequabilidade para uso na fabricação ou como fontes de matérias-primas, no controle de qualidade e nos testes de segurança.

§ 3º Deve ser avaliada a adequabilidade do uso de outros animais que mantiveram contato com aqueles que apresentaram problemas de saúde.

§ 4º As decisões relacionadas aos § 2º e § 3º deste artigo devem ser documentadas.

§ 5º Deve haver um procedimento totalmente rastreável que informe o processo de tomada de decisão sobre a adequabilidade continuada dos insumos farmacêuticos ativos e medicamentos biológicos em que materiais de origem animal foram utilizados ou incorporados.

§ 6º O processo de tomada de decisão de que trata o § 5º deste artigo pode incluir o reteste de amostras retidas de coletas anteriores do mesmo animal doador (quando aplicável) para estabelecer a última doação negativa;

§ 7º O período de retirada de agentes terapêuticos usados para tratamento dos animais deve ser documentado e utilizado para determinar a remoção desses animais do programa por períodos definidos.

Art. 37. Cuidados especiais devem ser tomados para prevenir e monitorar infecções nos animais fonte/doadores.

§ 1º Os cuidados de que trata o caput deste artigo devem incluir o fornecimento, as instalações, o manejo, os procedimentos de biossegurança, os regimes de teste, do controle do leito e materiais de alimentação, especialmente para animais livres de patógenos específicos, que devem seguir requisitos farmacopeicos.

§ 2º O monitoramento do alojamento e da saúde dos animais deve ser definido para outras categorias de animais (por exemplo, galinhas, rebanhos ou manadas saudáveis).

Art. 38. Para produtos fabricados a partir de animais transgênicos, deve ser mantida a rastreabilidade de sua criação a partir dos animais de origem.

Art. 39. Devem ser observados os requisitos nacionais para proteção dos animais utilizados para fins científicos.

Art. 40. Os alojamentos destinados aos animais utilizados na produção e controle de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos biológicos devem ser separados das áreas de produção e controle.

Art. 41. Para diferentes espécies de animais, os principais critérios, tais como peso e estado de saúde dos animais, devem ser definidos, monitorados e registrados.

Art. 42. Animais, agentes biológicos e testes realizados devem ser adequadamente identificados para evitar qualquer risco de troca e para controlar todos os perigos identificados.

Seção IV

Documentação

Art. 43. Especificações para matérias-primas biológicas podem precisar de documentação adicional sobre a fonte, a origem, a cadeia de distribuição, o método de fabricação e os controles aplicados, para assegurar um nível apropriado de controle, incluindo sua qualidade microbiológica.

Art. 44. Alguns tipos de produtos podem exigir uma definição específica de quais materiais constituem um lote, particularmente células.

Parágrafo único. Para situações autólogas e doadoras, o produto fabricado deve ser visto como um lote.

Art. 45. Quando são usados doadores de células ou tecidos humanos, deve haver uma rastreabilidade completa, a começar das matérias-primas, incluindo todas as substâncias que entram em contato com as células ou os tecidos, até a confirmação do recebimento dos produtos no ponto de utilização, mantendo, simultaneamente, a privacidade de indivíduos e a confidencialidade de informações relacionadas à saúde.

§ 1º Os registros de rastreabilidade devem ser retidos por 30 (trinta) anos após o vencimento do prazo de validade do produto.

§ 2º Deve ser tomado cuidado especial no sentido de se manter a rastreabilidade dos produtos para casos de uso especial, como células de doadores correspondentes.

§ 3º Os requisitos nacionais se aplicam aos componentes do sangue, quando utilizados como material de apoio ou matéria-prima no processo de fabricação de medicamentos.

Seção V

Produção

Art. 46. Dada a variabilidade inerente a muitos insumos farmacêuticos ativos e medicamentos biológicos, as etapas que reforçam a robustez do processo reduzindo sua variabilidade e aumentando a reprodutibilidade nos diferentes estágios do ciclo de vida do produto, como o projeto do processo, devem ser reavaliadas durante as revisões de qualidade do produto.

Art. 47. Uma vez que as condições de cultivo, meios e reagentes são projetados para promover o crescimento de células ou organismos microbianos, tipicamente em um estado axênico, deve estar estabelecida uma estratégia de controle que assegure que etapas robustas previnam ou minimizam a ocorrência indesejada de biocarga, endotoxina e metabólitos associados.

Parágrafo único. Para os medicamentos derivados de células e tecidos, em que os lotes de produção são frequentemente pequenos, o risco de contaminação cruzada entre preparações de células de diferentes doadores com vários estados de saúde deve ser controlado, de acordo com os procedimentos e requisitos definidos.

Seção VI

Matérias-primas e materiais de partida

Art. 48. A fonte, origem e adequabilidade dos materiais de partida e das matérias-primas biológicas (por exemplo, crioprotetores, células alimentadoras, reagentes, meios de cultura, tampões, soro, enzimas, citocinas, fatores de crescimento) devem estar claramente definidas.

§ 1º Quando o tempo para a realização dos testes necessários é longo, pode ser permitido utilizar matérias-primas antes que os resultados dos testes estejam disponíveis.

§ 2º O risco de se utilizar um material potencialmente não conforme e seu potencial impacto em outros lotes deve estar claramente conhecido e avaliado, segundo os princípios de GRQ, sendo, nesses casos, a liberação do produto final condicionada aos resultados satisfatórios desses testes.

Art. 49. A identificação de todas as matérias-primas deve estar em conformidade com os requisitos adequados ao seu estágio de fabricação, conforme definido nas Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Diretrizes Específicas de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos ativos e Diretrizes Complementares às Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Art. 50. O risco de contaminação de matérias-primas ao longo da cadeia de fornecimento deve ser avaliado, com particular ênfase à EET.

Parágrafo único. Materiais que entram em contato direto com o equipamento de fabricação ou produto (como os meios usados em experimentos de técnica asséptica e lubrificantes que possam entrar em contato com o produto) devem ser levados em consideração.

Art. 51. Deve ser estabelecida uma estratégia de controle para proteger o produto e a preparação de soluções, tampões e outras adições, baseada nos princípios e nas orientações contidos nas seções apropriadas das Diretrizes Complementares de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Estéreis.

§ 1º Para produtos em que não é possível a realização da esterilização final e a capacidade de remover subprodutos microbianos é limitada, os controles requeridos para a qualidade das matérias-primas e do processo asséptico de fabricação assumem grande importância.

§ 2º Quando o registro do produto ou autorização para uso experimental determinar um tipo e nível de biocarga admissíveis, por exemplo, no estágio de insumo farmacêutico ativo, a estratégia de controle deve abordar os meios pelos quais esta é mantida dentro dos limites especificados.

Art. 52. Quando for necessária a esterilização de matérias-primas, ela deve ser realizada, sempre que possível, por calor.

Parágrafo único. Quando não for possível a realização de esterilização por calor, outros métodos apropriados podem ser utilizados para a inativação de materiais biológicos (por exemplo, irradiação e filtração).

Art. 53. A utilização de antibióticos nas fases iniciais de fabricação para redução da biocarga deve ser evitada.

Parágrafo único. Quando necessário, o uso de antibióticos deve ser justificado e cuidadosamente controlado, devendo ser removidos do processo de fabricação no estágio especificado no registro do produto ou autorização para uso experimental.

Art. 54. Para tecidos e células humanas, utilizados como matérias-primas em medicamentos biológicos, devem ser garantidos que:

I - sua aquisição, doação e testes são regulamentadas em alguns países, devendo os locais de fornecimento possuir as aprovações apropriadas da(s) autoridade(s) nacional(is) competente(s), as quais devem ser verificadas como parte da gestão do fornecedor de matérias-primas;

II - se tais células ou tecidos humanos forem importados, eles devem cumprir normas nacionais equivalentes de qualidade e segurança;

III - os tecidos e as células são liberados pela pessoa responsável no estabelecimento de tecidos antes da sua expedição para o fabricante do medicamento, após que se aplicam os controles normais das matérias-primas do medicamento;

IV - o transporte de tecidos e células humanos para o local de fabricação deve ser controlado por meio de um acordo por escrito entre as partes responsáveis, de modo que os locais de fabricação tenham evidência documental de aderência às condições especificadas de armazenamento e transporte;

V - a continuação dos requisitos de rastreabilidade iniciados nos estabelecimentos de tecidos através do(s) receptor(es) e vice-versa, incluindo materiais em contato com as células ou tecidos, deve ser mantida; e

VI - deve existir um acordo técnico entre as partes responsáveis (por exemplo, fabricantes, centros de tecidos, patrocinadores, titulares do MA) que defina suas respectivas responsabilidades.

§ 1º Em determinados casos de tecidos e células humanas, utilizados como matérias-primas em medicamentos biológicos, o processamento desses materiais é conduzido em estabelecimentos de tecidos, por exemplo, derivando linhas ou bancos celulares precoces antes de estabelecer um BCM.

§ 2º Adicionalmente ao estabelecido no inciso III do caput deste artigo, os resultados dos testes de todos os tecidos e as células fornecidos pelo serviço de tecidos devem estar à disposição do fabricante do medicamento, devendo tais informações serem usadas para se tomar decisões adequadas de segregação e armazenamento de materiais.

§ 3º No que se refere ao inciso III do caput e ao § 2º deste artigo, nos casos em que a fabricação deva ser iniciada antes que se recebam os resultados do teste do tecido, podem ser enviados tecidos e células para o fabricante do medicamento, desde que existam controles a fim de se evitar a contaminação cruzada com o tecido e as células que foram liberadas pelo responsável ao estabelecimento de tecidos.

Art. 55. Quando células humanas ou animais são usadas no processo de fabricação como células alimentadoras, devem ser estabelecidos controles apropriados sobre seu fornecimento, teste, transporte e armazenamento, incluindo a conformidade com os requisitos nacionais para células humanas.

Seção VII

Lotes sementes e sistemas de banco de células

Art. 56. A produção de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos biológicos, obtidos por cultura microbiana, cultura celular ou propagação em embriões e animais, deve se basear em um sistema de lote semente viral e/ou Banco de Células Mestre e de Trabalho, a fim de evitar a perda indesejada das propriedades decorrentes de subculturas repetidas ou de múltiplas gerações.

Art. 57. O número de gerações (duplicações, passagens) entre o lote semente ou banco de células, o insumo farmacêutico ativo e o produto acabado deve ser consistente com as especificações descritas no registro do medicamento ou na autorização para uso experimental.

Art. 58. Como parte da gestão do ciclo de vida do produto, o estabelecimento de lotes semente e bancos de células, incluindo a geração do Banco de Células Mestre e de Trabalho, deve ser executado sob circunstâncias que sejam comprovadamente apropriadas.

§ 1º Deve haver um ambiente apropriadamente controlado para proteger o lote semente e o banco de células e o pessoal que os manipula.

§ 2º Durante o estabelecimento do lote de sementes e do banco de células, nenhum outro material vivo ou infeccioso (por exemplo, vírus, linhagens celulares ou cepas de células) deve ser manipulado simultaneamente na mesma área ou pelas mesmas pessoas.

§ 3º Para estágios anteriores à geração do banco de células ou lote semente mestre, onde somente os princípios de BPF podem ser aplicados, deve estar disponível documentação que demonstre a rastreabilidade, desde o fornecimento inicial e o desenvolvimento genético, incluindo questões relacionadas aos componentes usados durante o desenvolvimento que possuem potencial impacto na segurança do produto (por exemplo, reagentes de origem biológica).

§ 4º As exigências das monografias farmacopeicas devem ser aplicadas no estabelecimento de lotes semente e bancos de células.

Art. 59. Após o estabelecimento de Banco de Células Mestre e de Trabalho e lotes semente mestre e de trabalho, devem ser seguidos os procedimentos de quarentena e liberação, que devem incluir a caracterização e os testes adequados para contaminantes.

§ 1º A adequação ao uso deve ser demonstrada por acompanhamento da consistência das características e qualidade dos sucessivos lotes de produto.

§ 2º Evidências da estabilidade e recuperação dos lotes semente e bancos devem ser documentadas e os registros devem ser mantidos de maneira a se permitir avaliação de tendências.

Art. 60. Os lotes semente e os bancos de células devem ser armazenados e utilizados de forma a minimizar os riscos de contaminação ou alteração (por exemplo, armazenados na fase de vapor do nitrogênio líquido em recipientes selados).

Parágrafo único. Medidas de controle para o armazenamento de diferentes lotes semente e/ou células na mesma área ou equipamento devem evitar a mistura ou troca e levar em consideração a natureza infecciosa dos materiais, a fim de se evitar a contaminação cruzada.

Art. 61. Os recipientes de armazenamento devem ser selados, claramente rotulados e mantidos a uma temperatura apropriada.

Art. 62. Deve ser mantido um inventário do estoque dos lotes semente e dos bancos de células.

Art. 63. A temperatura de armazenamento dos lotes semente e dos bancos de células deve ser registrada continuamente e, quando utilizado, o nível de nitrogênio líquido deve ser monitorado.

Parágrafo único. Desvios dos limites estabelecidos para a temperatura de armazenamento de que trata o caput deste artigo e ações corretivas e preventivas adotadas devem ser registrados.

Art. 64. Devem ser realizados a divisão do estoque e o armazenamento em diferentes locais, de modo a minimizar os riscos de perda total.

Parágrafo único. Os controles nos diferentes locais de armazenamento devem fornecer as garantias descritas nesta Seção para minimizar os riscos de contaminação ou alteração.

Art. 65. As condições de armazenamento e manuseio de estoques devem ser gerenciadas de acordo com os mesmos procedimentos e parâmetros.

Parágrafo único. Uma vez que recipientes forem removidos do sistema de gestão de lotes semente/banco de células, estes não devem retornar ao estoque.

Seção VIII
Princípios operacionais
Art. 66. O gerenciamento de mudanças deve, periodicamente, levar em consideração os efeitos das mudanças sobre a qualidade do produto acabado, incluindo os efeitos cumulativos das mudanças.
Art. 67. Os parâmetros operacionais críticos de processo, ou outros parâmetros que afetam a qualidade do produto, devem ser identificados, validados, documentados e mantidos dentro dos requerimentos.
Art. 68. Uma estratégia de controle para a entrada de artigos e materiais nas áreas de produção deve estar baseada nos princípios de GRQ para minimizar o risco de contaminação.
§ 1º Para os processos assépticos, os artigos e materiais termicamente estáveis que entram em uma área limpa ou área contida devem, preferencialmente, fazê-lo por meio de uma autoclave ou estufa de dupla porta.
§ 2º Artigos e materiais termolábeis devem entrar nas áreas de produção por meio de uma antecâmara com portas intertravadas, onde estarão sujeitos a procedimentos efetivos de sanitização das superfícies.
§ 3º A esterilização de artigos e materiais em outros locais é aceitável, desde que sejam fornecidas embalagens múltiplas, de acordo com o número de estágios de entrada na área limpa, e desde que estes entrem por meio de antecâmaras com as precauções adequadas de sanitização da superfície.
Art. 69. As propriedades de promoção de crescimento do meio de cultura devem ser demonstradas como adequadas para o uso pretendido.
§ 1º Sempre que possível, o meio de cultura mencionado no caput deste artigo deve ser esterilizado no local.
§ 2º Filtros de esterilização em linha para adição rotineira de substâncias (tais como gases, meios, ácidos ou álcalis, agentes antiespumantes etc.) a fermentadores devem ser utilizados sempre que possível.
Art. 70. A adição de materiais ou culturas a fermentadores e outros recipientes e a amostragem devem ser realizadas sob condições cuidadosamente controladas para evitar a contaminação.
Parágrafo único. Deve ser garantido que os recipientes estejam conectados corretamente, quando a adição ou amostragem de que trata o caput deste artigo ocorrer.
Art. 71. O monitoramento contínuo de alguns processos de produção (por exemplo, fermentação) pode ser necessário.
§ 1º Os dados de monitoramento devem fazer parte do registro do lote.
§ 2º Se for utilizada cultura contínua, deve ser dada atenção especial aos requisitos de controle de qualidade decorrentes deste tipo de método de produção.
Art. 72. A centrifugação e a mistura dos produtos podem levar à formação de aerossóis, sendo necessária a contenção de tais atividades para se minimizar a contaminação cruzada.
Art. 73. Os derramamentos acidentais, especialmente de organismos vivos, devem ser tratados com rapidez e segurança.
Art. 74. Devem ser disponibilizadas medidas de descontaminação validadas para cada organismo ou grupos de organismos relacionados.
Parágrafo único. Sempre que diferentes linhagens de espécies únicas de bactérias ou vírus muito semelhantes estiverem envolvidas, o processo de descontaminação pode ser validado com uma cepa representativa, a menos que haja razão para acreditar que eles podem variar significativamente em sua resistência ao(s) agente(s) envolvido(s).
Art. 75. Se obviamente contaminados, como por derramamentos ou aerossóis, ou se um organismo potencialmente perigoso estiver envolvido, os materiais de produção e controle, incluindo a documentação, devem ser adequadamente desinfetados, ou as informações transferidas por outros meios.
Art. 76. Os métodos utilizados para esterilização, desinfecção, remoção ou inativação viral devem ser validados.
Art. 77. Nos casos em que um processo de inativação ou remoção viral for realizado durante a fabricação, medidas devem ser adotadas para se evitar o risco de uma nova contaminação de produtos tratados por itens não tratados.
Art. 78. Para produtos que são inativados pela adição de um reagente (por exemplo, micro-organismos no decorrer da fabricação da vacina), o processo deve assegurar a completa inativação do organismo vivo.
Parágrafo único. Além da mistura completa da cultura com o agente inativante, deve ser considerado o contato de todas as superfícies de contato com o produto expostas à cultura viva e, quando necessário, a transferência para um segundo recipiente.
Art. 79. Deve ser elaborada uma estratégia de controle para equipamentos e outros itens relacionados à cromatografia, uma vez que uma ampla variedade de equipamentos é utilizada para a cromatografia.
§ 1º Os princípios de GRQ devem ser utilizados para elaborar uma estratégia de controle de matrizes, suportes e equipamentos associados, quando utilizados na fabricação em campanhas e em ambientes multiproduto.
§ 2º A reutilização da mesma matriz em diferentes estágios de processamento não é considerada apropriada, sendo desencorajada.
§ 3º Devem ser definidos os critérios de aceitação, as condições operacionais, a vida útil, os métodos de regeneração, a sanitização e a esterilização de colunas.
Art. 80. No caso de ser utilizada radiação ionizante na fabricação de medicamentos biológicos, incluindo a esterilização de materiais e equipamentos, as diretrizes complementares de boas práticas relacionadas a esta tecnologia devem ser consultadas.
Art. 81. Deve haver um sistema que garanta a integridade e o fechamento de recipientes após o envase, bem como procedimentos especiais para lidar com vazamentos, sempre que os produtos ou intermediários representarem um risco.
Art. 82. Devem estar disponíveis procedimentos para a manutenção do produto dentro de quaisquer limites especificados, tais como tempo e temperatura, durante as operações de envase e embalagem.
Art. 83. As atividades de manuseio de recipientes que contenham agentes biológicos vivos devem ser realizadas de forma a se evitar a contaminação de outros produtos ou a saída dos agentes vivos para o ambiente de trabalho ou para o ambiente externo.
Parágrafo único. O gerenciamento dos riscos deve levar em consideração a viabilidade de tais organismos e a sua classificação biológica.
Art. 84. Deve haver cuidado na preparação, na impressão, no armazenamento e na rotulagem, incluindo qualquer texto específico para produtos específicos do paciente ou que signifique o uso de engenharia genética do conteúdo no recipiente primário e na embalagem secundária.
Art. 85. Deve ser verificada a compatibilidade de rótulos com temperaturas de armazenamento ultrabaixas sempre que essas forem utilizadas.
Art. 86. Quando os intermediários puderem ser armazenados por longos períodos (dias, semanas ou mais), deve ser considerada a inclusão de lotes de produtos acabados fabricados a partir de materiais armazenados por seus períodos máximos no programa de estabilidade de acompanhamento.

Seção IX
Controle de qualidade
Art. 87. Os controles em processo têm uma importância maior para garantir a consistência da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos e medicamentos biológicos do que para os produtos convencionais.
Parágrafo único. Testes de controle em processo devem ser realizados em estágios apropriados da produção, para controlar as condições que são importantes para a qualidade do produto acabado.
Art. 88. Determinados tipos de células (por exemplo, células autólogas) podem ser disponibilizados em quantidades limitadas e, quando permitido no registro, uma estratégia modificada de teste e retenção de amostras pode ser desenvolvida e documentada.
Art. 89. Para produtos baseados em células, os testes de esterilidade devem ser conduzidos em culturas de células ou bancos de células livres de antibióticos, visando oferecer evidências de ausência de contaminação bacteriana e fúngica e propiciar a detecção de organismos fastidiosos, quando apropriado.
Art. 90. Para medicamentos biológicos com vida útil curta, que precisam de certificação de lote antes da conclusão de todos os testes de controle de qualidade do produto acabado (por exemplo, teste de esterilidade), uma estratégia de controle adequada deve estar em vigor.
§ 1º Os controles precisam ser construídos com base no entendimento aprimorado do produto e desempenho do processo, levando em consideração os controles e atributos das matérias-primas.
§ 2º A descrição exata e detalhada de todo o procedimento de liberação, incluindo as responsabilidades do pessoal envolvido na avaliação de dados analíticos e de produção, é essencial.
§ 3º Uma avaliação continuada da eficácia do sistema de garantia de qualidade deve ser adotada, incluindo a manutenção de registros de uma forma que permita a avaliação de tendências.
§ 4º Métodos alternativos de obtenção de dados equivalentes para permitir a certificação de lotes devem ser considerados (por exemplo, métodos microbiológicos rápidos).
Art. 91. O procedimento para certificação e liberação de lotes pode ser realizado em dois ou mais estágios - antes e depois dos resultados dos testes analíticos finais completos estarem disponíveis - e deve contemplar:
I - avaliação por pessoa(s) designada(s) dos registros de processamento do lote e resultados de monitoramento ambiental que deve englobar as condições de produção, todos os desvios dos procedimentos habituais e os resultados analíticos disponíveis para a revisão e certificação condicional por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica;
II - avaliação dos testes analíticos finais e outras informações disponíveis antes do envio do produto acabado para sua certificação final, pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica; e
III - procedimento para descrever as medidas a serem adotadas (incluindo a relação com o corpo clínico), nos casos em que resultados fora da especificação são obtidos após a liberação do produto, devendo tais eventos ser totalmente investigados e as ações corretivas e preventivas relevantes, para prevenir a recorrência, adotadas e documentadas.

CAPÍTULO IV
DISPOSIÇÕES PARA TIPOS ESPECÍFICOS DE PRODUTOS
Seção I
Produtos de origem animal
Art. 92. As diretrizes deste capítulo se aplicam a insumos farmacêuticos ativos biológicos obtidos a partir de matérias-primas animais, provenientes de estabelecimentos como os matadouros.
§ 1º Como as cadeias de fornecimento podem ser extensas e complexas, os controles baseados nos princípios de GRQ devem ser aplicados aos insumos mencionados no caput deste artigo.
§ 2º Devem ser consultados os requisitos de monografias farmacopeicas apropriadas, incluindo a necessidade de testes específicos em estágios definidos, para os insumos mencionados no caput deste artigo.
§ 3º Deve ser estabelecida documentação que demonstre a rastreabilidade da cadeia de fornecimento e as funções claras dos participantes na cadeia, incluindo um mapa de processo que seja suficientemente detalhado e atualizado, para os insumos mencionados no caput deste artigo.
Art. 93. Programas de monitoramento devem ser implementados para doenças animais que sejam motivo de preocupação para a saúde humana.
§ 1º Devem ser levados em consideração relatórios de fontes confiáveis sobre a prevalência nacional de doenças na avaliação dos fatores de risco e mitigação, o que inclui o Escritório Internacional de Epizootias da Organização Mundial para Saúde Animal (OIE).
§ 2º O disposto no caput deste artigo deve ser suplementado por informações sobre programas de monitoramento de saúde e de controle nos níveis nacional e local, servindo o último para incluir as fontes (por exemplo, fazenda ou criação em confinamento) de onde os animais são retirados, e as medidas de controle em vigor durante o transporte aos matadouros.
Art. 94. Quando os matadouros forem utilizados para a obtenção de tecidos de origem animal, estes devem operar estritamente de acordo com as normas aplicáveis.
Parágrafo único. Devem ser considerados os relatórios das organizações reguladoras nacionais que verificam a conformidade com os requisitos de alimentação, segurança, qualidade e legislação veterinária e fitossanitária.
Art. 95. As medidas de controle para as matérias-primas farmacêuticas em estabelecimentos como os matadouros devem incluir elementos apropriados do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica para garantir um nível satisfatório de formação do operador, rastreabilidade, controle e consistência dos materiais.
Art. 96. Devem ser implementadas medidas de controle para matérias-primas, de forma a evitar intervenções que possam afetar a qualidade dos materiais, ou que, pelo menos, forneçam evidências de tais atividades, durante sua progressão através da cadeia de produção e fornecimento.
§ 1º As medidas de controle de que trata o caput deste artigo incluem o movimento de material entre locais de coleta inicial, purificação parcial e final, locais de armazenamento, distribuidores, consolidadores e intermediários.
§ 2º Os detalhes de tais medidas de controle devem ser registrados dentro do sistema de rastreabilidade e quaisquer falhas devem ser registradas, investigadas, sendo as devidas ações executadas.
Art. 97. Devem ser realizadas auditorias periódicas no fornecedor de matérias-primas, que verifiquem a conformidade com os controles de materiais nas diferentes etapas de fabricação.
§ 1º As falhas devem ser investigadas em uma profundidade apropriada à sua importância e a documentação completa da investigação deve estar disponível.
§ 2º Devem estar estabelecidos sistemas para assegurar que ações corretivas e preventivas efetivas sejam adotadas.
Seção II
Produtos alergênicos
Art. 98. Os materiais de que trata esta Seção podem ser fabricados por extração de fontes naturais ou por tecnologia de DNA recombinante.
§ 1º Os materiais de origem devem ser descritos em detalhes suficientes para garantir a consistência em seu fornecimento, por exemplo, citando-se o nome comum e científico, origem, natureza, limites de contaminantes e o método de coleta.
§ 2º Os derivados de animais devem ser obtidos de fontes saudáveis.
§ 3º Devem existir controles de biossegurança apropriados para colônias (por exemplo, ácaros, animais) utilizadas para a extração de alergênicos.
Art. 99. O produto alergênico deve ser armazenado sob condições definidas para se minimizar a deterioração.
Art. 100. As etapas do processo de produção de produtos alergênicos, incluindo as etapas de pré-tratamento, extração, filtração, diálise, concentração ou liofilização, devem ser descritas em detalhes e validadas.
Art. 101. Devem ser descritos os processos de modificação para fabricar extratos alergênicos modificados (por exemplo, alergóide e conjugados).
Parágrafo único. Intermediários do processo de fabricação devem ser identificados e controlados.
Art. 102. As misturas de extratos alergênicos devem ser preparadas a partir de extratos individuais de materiais de fonte única.
Parágrafo único. Cada extrato individual deve ser considerado como uma substância ativa.

Seção III
Soros hiperimunes
Art. 103. Deve haver cuidado especial no controle de antígenos de origem biológica para assegurar sua qualidade, consistência e ausência de agentes adventícios.
Art. 104. A preparação de materiais utilizados para imunizar os animais (por exemplo, antígenos, carreadores de haptenos, adjuvantes, agentes estabilizantes), e o armazenamento de tal material imediatamente antes da imunização devem estar de acordo com procedimentos escritos.
Art. 105. Os programas de vacinação, sangria de teste e sangramento de coleta devem estar de acordo com aqueles aprovados no registro.
Art. 106. As condições de fabricação para a preparação de subfragmentos de anticorpos e quaisquer modificações adicionais devem estar de acordo com parâmetros validados e aprovados.
Parágrafo único. Quando tais enzimas forem constituídas por vários componentes, a sua consistência deve ser assegurada.
Seção IV
Vacinas
Art. 107. Sempre que forem utilizados ovos, deve ser assegurado o estado de saúde de todos os animais de origem utilizados na produção de ovos (independentemente de animais livres de organismos patogênicos específicos ou saudáveis).
Art. 108. A integridade dos recipientes usados para armazenar produtos intermediários e os tempos de espera devem ser validados.
Art. 109. Os recipientes contendo produtos inativados não devem ser abertos ou amostrados em áreas que contenham agentes biológicos vivos.
Art. 110. A sequência de adição de ingredientes ativos, adjuvantes e excipientes durante a formulação de um produto intermediário ou final deve estar em conformidade as especificações.
Art. 111. Quando organismos com um nível de segurança biológica superior (por exemplo, cepas de vacina pandêmica) necessitarem ser usados na fabricação ou em testes, devem ser estabelecidas providências de contenção adequadas.
Parágrafo único. A aprovação das providências de que trata o caput deste artigo deve ser obtida da(s) autoridade(s) nacional(ais) responsável(is) e os documentos de aprovação devem ser disponibilizados para verificação.
Seção V
Produtos recombinantes
Art. 112. A condição do processo durante o crescimento celular, a expressão e a purificação da proteína devem ser mantidas dentro de parâmetros validados para assegurar um produto consistente, com uma faixa definida de impurezas dentro da capabilidade do processo de reduzi-las a níveis aceitáveis.
§ 1º O tipo de célula utilizada na produção pode exigir incremento das medidas estabelecidas no caput deste artigo para garantir ausência de vírus.
§ 1º No caso de produção envolvendo múltiplas colheitas, o período de cultivo contínuo deve estar dentro dos limites especificados.
Art. 113. Os processos de purificação para se remover proteínas indesejadas das células hospedeiras, ácidos nucleicos, carboidratos, vírus e outras impurezas devem estar validados e garantir que estas impurezas estejam dentro dos limites.
Seção VI
Anticorpos monoclonais
Art. 114. Os anticorpos monoclonais podem ser fabricados a partir de hibridomas murinos, hibridomas humanos ou por tecnologia de DNA recombinante.
Art. 115. Devem ser garantidas medidas de controle apropriadas às diferentes células-fonte (incluindo as células alimentadoras, se utilizadas) e aos materiais usados para estabelecer o hibridoma/linhagem celular de forma a assegurar a segurança e a qualidade do produto.
§ 1º Deve ser verificado se as medidas de controle estão dentro dos limites aprovados, devendo ser dada ênfase especial quanto à ausência de vírus.
§ 2º Dados provenientes de produtos gerados pela mesma plataforma tecnológica de fabricação podem ser aceitáveis para demonstrar a adequação das medidas de controle de que trata o caput deste artigo.
Art. 116. Devem ser monitorados os critérios no final de um ciclo de produção e para o término antecipado do ciclo de produção, para que se certifique que estejam dentro dos limites aprovados.
Art. 117. As condições de fabricação para a preparação de subfragmentos de anticorpos (por exemplo, Fab, F (ab)2, scFv) e quaisquer outras modificações (por exemplo, a marcação radioativa, conjugação, ligação química) devem estar de acordo com parâmetros validados.
Seção VII
Produtos derivados de animais transgênicos
Art. 118. Um requisito maior é exigido para demonstrar a consistência de lote-a-lote dos produtos derivados de animais transgênicos, em todos os aspectos, uma vez que a consistência das matérias-primas de uma fonte transgênica provavelmente é mais problemática do que normalmente é o caso de fontes biotecnológicas não transgênicas.
Art. 119. Uma variedade de espécies pode ser utilizada para se produzir medicamentos biológicos, que podem ser expressos em fluidos corporais (por exemplo, leite) para a coleta e purificação.
Parágrafo único. Os animais devem ser identificados de forma clara e única, e devem ser implementadas medidas de backup no caso de perda do marcador primário.
Art. 120. As providências para alojamento e cuidado dos animais devem ser definidas de forma a minimizar a exposição dos animais a agentes patogênicos e zoonóticos.
§ 1º Devem ser definidas medidas adequadas para proteção do ambiente externo.
§ 2º Deve ser definido um programa de monitoramento da saúde com todos os resultados documentados, sendo que qualquer incidente deve ser investigado, devendo também seu impacto na manutenção do animal e nos lotes anteriores do produto ser avaliado.
§ 3º Devem ser tomados cuidados para assegurar que quaisquer produtos terapêuticos usados para tratar os animais não contaminem o produto.
Art. 121. A genealogia dos animais parentais em relação aos animais de produção deve ser documentada.
Parágrafo único. Como uma linhagem transgênica será derivada de um único animal fundador genético, não devem ser misturados materiais de diferentes linhagens transgênicas.
Art. 122. As condições sob as quais o produto é coletado devem estar de acordo com as condições do registro sanitário.
Parágrafo único. O cronograma de coleta e as condições em que os animais podem ser removidos da produção devem ser estabelecidos de acordo com procedimentos aprovados e limites de aceitação definidos.
Seção VIII
Produtos derivados de plantas transgênicas
Art. 123. Medidas adicionais, além daquelas estabelecidas no Capítulo III desta Instrução Normativa, podem ser necessárias para evitar a contaminação de bancos transgênicos mestre e de trabalho por materiais vegetais estranhos e agentes adventícios relevantes.
Parágrafo único. Deve ser monitorada a estabilidade do gene dentro do número de gerações definido.
Art. 124. As plantas devem ser clara e individualmente identificadas, sendo que a presença de características-chave da planta, incluindo o estado de saúde, em toda a cultura, deve ser verificada em intervalos definidos durante o período de cultivo, para assegurar a consistência do rendimento entre as culturas.
Art. 125. Sempre que possível, devem ser definidas medidas de segurança para a proteção das culturas, de modo a minimizar a exposição à contaminação por agentes microbiológicos e a contaminação cruzada com outras plantas.
Art. 126. Devem ser adotadas medidas para impedir que materiais como pesticidas e fertilizantes contaminem o produto.
Art. 127. Deve ser estabelecido um programa de monitoramento e todos os resultados devem ser documentados, bem como qualquer incidente deve ser investigado, avaliando seu impacto na continuidade da cultura no programa de produção.
Art. 128. As condições em que as plantas podem ser removidas da produção devem ser definidas em procedimento.
§1º Devem ser definidos os limites de aceitação para materiais (por exemplo, proteínas hospedeiras) que possam interferir no processo de purificação.
§2º Deve-se verificar se os resultados estão dentro dos limites aprovados.
Art. 129. Devem ser documentadas as condições ambientais (como temperatura, chuva) que podem afetar os atributos de qualidade e o rendimento da proteína recombinante, desde o momento do plantio, passando pelo cultivo, até a colheita e armazenamento intermediário dos materiais colhidos.
Parágrafo único. Princípios de documentos como Guias de Boas Práticas Agrícolas e de Coleta para Matérias-Primas a partir de ervas devem ser levados em consideração.
CAPÍTULO V
DISPOSIÇOES FINAIS
Art. 130. 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. 131. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 36, de 21 de agosto de 2019.
Art. 132. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO

Guia ilustrativo para atividades de fabricação dentro do escopo desta Instrução Normativa

Tipo e fonte de material	Exemplo de produto	Aplicação das BPF às etapas de fabricação apresentadas em cinza			
1. Fontes animais ou vegetais: não transgênicas	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extrato alergênico, soros imunológicos	Coleta de plantas, órgãos, material animal ou fluido	Corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, envase
2. Vírus ou bactéria / fermentação / cultura celular	Vacinas virais ou bacterianas; enzimas, proteínas	Estabelecimento e manutenção de BCM, BCT, LIVO, LIVT	Cultura celular e/ou fermentação	Inativação quando aplicável, isolamento e purificação	Formulação, envase
3. Fermentação biotecnológica / cultura celular	Produtos recombinantes, anticorpos monoclonais, alérgenos, vacinas	Estabelecimento e manutenção de MCB e WCB, MSL, WSL	Cultura celular e/ou fermentação	Isolamento, purificação e modificação	Formulação, envase
4. Fontes animais: transgênicas	Proteínas Recombinantes	Banco transgênico de itens mestres e em operação	Coleta, corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento, purificação e modificação	Formulação, envase
5. Fontes vegetais: transgênicas	Proteínas recombinantes, vacinas, alérgenos	Banco transgênico de itens mestres e em operação	Cultivo, colheita	Extração inicial, isolamento, purificação, modificação	Formulação, envase
6. Fontes humanas	Enzimas derivadas da urina, hormônios	Coleta de fluído	Mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, envase
7. Fontes humanas e/ou animais	Produtos derivados de células e tecidos	Doação, aquisição e teste de tecidos/células iniciais	Processamento inicial, isolamento e purificação	Isolamento celular, cultura, purificação, combinação com componentes não- celulares	Formulação, combinação, envase

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 128, DE 30 DE MARÇO DE 2022

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.
CAPÍTULO I
DISPOSIÇÕES INICIAIS
Seção I
Objetivo
Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Radiofármacos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos radiofármacos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
Seção II
Abrangência
Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica aos fabricantes dos seguintes tipos de produtos:
I - radiofármacos;
II - radiofármacos emissores de pósitrons (PET);
III - precursores radioativos para produção de radiofármacos; e
IV - geradores de radionuclídeos.
§ 1º Os radiofármacos utilizados em ensaios clínicos são abrangidos por esta Instrução Normativa.
§ 2º A exigência dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) aos diferentes estágios de fabricação de um medicamento radiofármaco, incluindo a obtenção dos radionuclídeos, está descrita no Anexo desta Instrução Normativa.
§ 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.