

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

Subseção XI
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 de que trata o caput deste artigo deve estar disponível.

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

Subseção XII
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 As medidas alternativas de que trata o § 1º deste artigo devem ser adequadamente documentadas e testadas.

Subseção XIII
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
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. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 43, de 21 de agosto de 2019.

Art. 48. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 135, DE 30 DE MARÇO DE 2022

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 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 I

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 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 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; e

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 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; e

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; e

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 DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I 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

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, devem ser levadas 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

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, com os seguintes aspectos:

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 sombreamento de outros produtos por um produto denso;

b) cada configuração mista permitida de produtos deve ser especificada e validada.

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; e

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 mencionados nos incisos IV e V do art. 19 desta Instrução Normativa devem fazer parte do contrato de terceirização.

Seção IV

Comissionamento da planta

Subseção I

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. O operador deve ter o conhecimento de todas as variações na dose para fora dos limites de que trata o caput deste artigo, sendo impossível que variações na dose para fora destes limites ocorram sem o seu conhecimento.

Art. 22. O comissionamento deve incluir os seguintes elementos:

I - projeto;

II - mapeamento da dosagem;

III - documentação; e

IV - requisitos para o recomissionamento.

Subseção II

Projeto dos irradiadores gama

Art. 23. Para cálculo da dose total absorvida e recebida por uma parte 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; e

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, devem ser considerados, 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

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, representando 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

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 - composição e densidade do produto;

IV - composição, densidade e espessura do material entre a janela de saída e a porção particular do produto; e

V - 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

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

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

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

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. Os indicadores de que trata o caput deste artigo 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

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 do ajuste de que trata o caput deste artigo deve ser registrado e seguido.

Subseção II

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. As variáveis de que trata o caput deste artigo, 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

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

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

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. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 44, de 21 de agosto de 2019.

Art. 65. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 136, DE 30 DE MARÇO DE 2022

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

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 Experimentais do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos experimentais em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Seção II

Abrangência

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

Seção III

Definições

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

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

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

III - arquivo de especificação do produto: arquivo de referência contendo, ou referindo-se a arquivos que contenham, todas as informações necessárias para redigir as instruções escritas detalhadas sobre processamento, embalagem, testes de controle de qualidade, liberação do lote e envio de medicamento experimental;

IV - cegamento: procedimento no qual a condição de tratamento é mantida desconhecida para uma ou mais partes do estudo, sendo considerado, no caso de um medicamento experimental, mascaramento intencional da identidade do produto de acordo com as instruções do patrocinador;

V - código de randomização: lista em que o tratamento atribuído a cada participante de ensaio clínico é identificado a partir do processo de randomização;

VI - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM): compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto;

VII - duplo-cego: procedimento no qual participante(s) do ensaio clínico, investigador(es), monitor(es) e, em alguns casos, analista(s) de dados desconhecem a(s) condição(ões) do tratamento;

VIII - ensaio clínico: pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

IX - fabricante ou importador de medicamentos experimentais: qualquer detentor da autorização para fabricar ou importar;

X - investigador: pessoa responsável pela condução de um ensaio clínico no local em que o ensaio é conduzido ou o líder do grupo, chamado de investigador principal, no caso de o estudo ser conduzido por um grupo de pessoas;

XI - medicamento experimental: produto farmacêutico em teste, objeto do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro; ou forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo testada ou utilizada como referência em um ensaio clínico, incluindo um produto com registro quando utilizado ou montado (formulado ou embalado) de uma forma diferente da registrada, ou quando utilizado para uma indicação não registrada, ou quando usado para obter mais informações sobre a forma registrada;

XII - ordem: instrução para processar, embalar ou enviar um determinado número de unidades de medicamentos experimentais;

XIII - patrocinador: pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar ou financiar um estudo clínico;

XIV - produto comparador: medicamento experimental ou comercializado - controle ativo -, ou placebo, usado como referência em um ensaio clínico;

XV - quebra de cegamento: abertura do cegamento;

XVI - randomização: processo de designar os participantes do ensaio clínico para o grupo tratamento ou para o grupo controle, por meio de seleção aleatória, a fim de reduzir vieses;

XVII - reconstituição: processo de dissolver ou dispersar o medicamento experimental finalizado para administração a um participante do ensaio clínico; ou processo de diluir ou misturar o(s) medicamento(s) experimental (ais) com outra(s) substância(s) utilizada(s) como veículo para fins de sua administração. A reconstituição não abrange a mistura de vários ingredientes, incluindo a substância ativa, para produzir o medicamento experimental;

XVIII - remessa: operação de embalagem para embarque e envio de medicamentos a serem utilizados em ensaios clínicos; e

XIX - simples-cego: procedimento no qual participante(s) do ensaio clínico desconhecem as condições do tratamento.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º A fabricação total e a parcial de medicamentos experimentais, bem como os vários processos de divisão, embalagem ou apresentação, estão sujeitos a autorização de fabricação.

Parágrafo único. A autorização de que trata o caput deste artigo não é necessária quando o estabelecimento é responsável apenas pela etapa de reconstituição.

