

Art. 15. Uma atenção especial deve ser dada à limpeza e boa manutenção das áreas de armazenamento, especialmente quando da geração de partículas e pó.

Art. 16. Devem ser fornecidas e monitoradas as adequadas condições de armazenamento das drogas vegetais e preparações vegetais, tais como condições especiais de umidade, temperatura ou proteção à luz.

Subseção II

Áreas de fabricação

Art. 17. Diretrizes específicas devem ser providas durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e tratamento das drogas vegetais e preparações vegetais, sempre que for gerado pó, buscando facilitar a limpeza e evitar a contaminação cruzada, como a extração de pó ou o uso de instalações dedicadas.

Subseção III

Equipamentos

Art. 18. Os equipamentos, materiais filtrantes, entre outros, utilizados no processo de fabricação devem ser compatíveis com o solvente de extração utilizado, a fim de evitar qualquer liberação ou absorção indesejável de substâncias que possam afetar o produto.

Seção II

Documentação

Subseção I

Especificações para matérias-primas vegetais

Art. 19. Os fabricantes de fitoterápicos devem garantir que utilizam apenas matérias-primas vegetais fabricadas em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e com o registro do produto.

Art. 20. Deve ser disponibilizada documentação completa sobre as auditorias dos fornecedores de matérias-primas de origem vegetais conduzidas por, ou em nome do, fabricante do medicamento fitoterápico.

Parágrafo único. Auditorias para o insumo farmacêutico ativo vegetal são fundamentais para a qualidade das matérias-primas vegetais.

Art. 21. O fabricante deve verificar, quando apropriado, se os fornecedores da matéria-prima estão em conformidade com as regulamentações agrícolas pertinentes e, caso contrário, aplicar controles apropriados de acordo com o Gerenciamento de Riscos à Qualidade.

Art. 22. Para o atendimento das diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação previstas na regulamentação específica, a documentação referente às matérias-primas vegetais deve incluir:

I - nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, subespécie/variedade e autor) e outras informações relevantes, como o cultivar e o quimiotipo, devem ser fornecidas;

II - detalhes da origem da planta (país ou região de origem e, quando aplicável, cultivo, época da colheita, procedimentos de coleta, possíveis pesticidas utilizados, possível contaminação radioativa, entre outros);

III - parte(s) da planta utilizada(s);

IV - o sistema de secagem, se utilizada uma planta seca;

V - descrição da droga vegetal com base em exame visual macroscópico e microscópico;

VI - testes de identificação adequados incluindo, quando apropriado, testes de identificação para constituintes com atividade terapêutica conhecida, ou marcadores, e testes específicos quando uma droga vegetal é passível de ser adulterada/substituída, devendo estar disponível exemplar autêntico de referência, para fins de identificação;

VII - determinação de água para droga vegetal, obtido de acordo com a Farmacopeia relevante;

VIII - teor dos constituintes com atividade terapêutica conhecida ou, quando apropriado, dos marcadores;

IX - métodos adequados para determinar eventual contaminação e limites de pesticidas aceitos de acordo com os métodos pertinentes da Farmacopeia ou, na ausência destes, com um método adequadamente validado, salvo justificativa em contrário e quando aplicável;

X - testes para determinar contaminação fúngica e/ou microbiana, incluindo aflatoxinas, outras micotoxinas, infestações de pragas e seus limites de aceitação, quando aplicável;

XI - testes para metais pesados e para possíveis contaminantes e adulterantes, quando aplicável;

XII - pesquisa de matérias estranhas, quando aplicável; e

XIII - qualquer outro teste adicional de acordo com a monografia geral ou monografias específicas da Farmacopeia para a o material de partida de origem vegetal, quando aplicável.

Art. 23. Qualquer tratamento usado para reduzir a contaminação fúngica, microbiana ou outra infestação deve ser documentado.

Parágrafo único. Especificações e procedimentos incluindo detalhes do processo, testes e limites de resíduos devem estar disponíveis.

Subseção II

Instruções de fabricação

Art. 24. As instruções de fabricação devem descrever as diferentes operações realizadas na droga vegetal, tais como limpeza, secagem, trituração e peneiração, incluindo os tempos e temperaturas de secagem, e os métodos usados para controlar o tamanho de corte ou tamanho de partícula.

Art. 25. Deve haver instruções escritas e registros que assegurem que cada recipiente de droga vegetal foi cuidadosamente examinado para detectar qualquer adulteração/substituição ou presença de corpos estranhos, como pedaços de metal ou vidro, partes de animais ou excrementos, pedras, areia, entre outros, além de sinais de deterioração e decomposição.

Art. 26. As instruções de fabricação devem descrever a tamisação de segurança ou outros métodos de remoção de materiais estranhos e procedimentos apropriados para limpeza/seleção do material vegetal antes do seu armazenamento como droga vegetal aprovada ou antes do início da fabricação.

Art. 27. Para a fabricação de derivados vegetais, as instruções devem incluir detalhes do solvente, tempo e temperaturas de extração, detalhes de quaisquer etapas de concentração e métodos usados.

Seção III

Controle de qualidade e amostragem

Art. 28. Considerando que as matérias-primas vegetais são de natureza heterogênea, a amostragem deve ser realizada por pessoa devidamente capacitada e com procedimento adequado, no qual cada lote deve ser identificado por sua própria documentação.

Art. 29. Uma amostra de referência da matéria-prima vegetal deve ser mantida, especialmente nos casos em que a droga vegetal não é descrita em Farmacopeia.

Parágrafo único. São necessárias amostras não moidas da matéria-prima vegetal quando utilizada em pó no processo de fabricação subsequente.

Art. 30. O pessoal do Controle de Qualidade deve possuir conhecimento e experiência específicos em matérias-primas vegetais e fitoterápicos para poder realizar testes de identificação e serem capazes de reconhecer adulteração, presença de crescimento fúngico, infestações ou falta de uniformidade no material bruto.

Art. 31. A identidade e a qualidade das matérias-primas vegetais, preparações vegetais e fitoterápicos devem ser determinadas em conformidade com as diretrizes nacionais ou internacionais em vigor sobre qualidade e especificações dos fitoterápicos e, se for caso, com as monografias de farmacopeias específicas.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 32. 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. 33. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 37, de 21 de agosto de 2019.

Art. 34. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO

Aplicação das boas práticas à fabricação de fitoterápicos

Atividade	Boas Práticas Agrícolas e de Colheita	BPF de Insumos Farmacêuticos Ativos ¹	Diretrizes Gerais de BPF de medicamentos ¹
Cultivo, coleta e colheita de plantas, algas, fungos e líquens e coleta de exsudatos.			
Corte e secagem de plantas, algas, fungos, líquens e exsudatos*			
Extração por prensagem a frio de plantas e destilação**			
Moagem, processamento de exsudatos, extração de plantas, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação de substâncias à base de plantas.			
Processamento adicional em uma forma farmacêutica, incluindo a embalagem como medicamento.			

Notas explicativas

¹A classificação de BPF do material vegetal depende do seu uso pretendido pelo detentor da autorização de fabricação. O material pode ser classificado como substância ativa, intermediária ou produto acabado. É responsabilidade do fabricante do fitoterápico garantir que seja aplicada a classificação apropriada de BPF.

*Os fabricantes devem assegurar que estas etapas sejam executadas de acordo com o registro. Para aquelas etapas iniciais que ocorrem no campo, como justificado no registro, as normas nacionais ou internacionais de regulamentação da atividade agrícola são aplicáveis. As BPF são aplicáveis a etapas adicionais de corte e secagem.

**Com relação à extração por prensagem a frio de plantas e destilação, se for necessário que essas atividades sejam parte integrante da colheita para se manter a qualidade do produto dentro das especificações aprovadas, é aceitável que elas sejam realizadas em campo, desde que o cultivo esteja em conformidade com os padrões nacionais ou internacionais de regulamentação da atividade agrícola. Estas circunstâncias devem ser consideradas excepcionais e justificadas na documentação pertinente de registro. Para atividades realizadas no campo, a documentação, o controle e a validação apropriados de acordo com os princípios das BPF devem ser assegurados. As autoridades reguladoras poderão realizar inspeções de BPF dessas atividades, a fim de avaliar a conformidade.

INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 131, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de amostragem de matérias-primas e materiais de embalagens utilizados 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 de Medicamentos relacionadas às atividades de amostragem de matérias-primas e materiais de embalagem 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 realizam as operações relativas à amostragem de matéria-prima e materiais de embalagem utilizados na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 3º A amostragem é uma importante operação na qual uma pequena fração de um lote é tomada.

Parágrafo único. As decisões sobre lotes de matérias-primas e materiais de embalagem devem ser baseadas em ensaios realizados em amostras representativas.

CAPÍTULO III

PESSOAL

Art. 4º O pessoal que coleta amostras deve receber treinamento inicial e regular nas disciplinas relevantes para a correta amostragem, que deve incluir:

I - planos de amostragem;

II - procedimentos de amostragem escritos;

III - técnicas e equipamentos para amostragem;

IV - riscos de contaminação cruzada;

V - precauções necessárias em relação a substâncias instáveis ou estéreis;

VI - conferência da aparência visual de materiais, recipientes e rótulos; e

VII - registros de circunstâncias inesperadas ou incomuns.

CAPÍTULO IV

MATÉRIAS-PRIMAS

Art. 5º A identidade de um lote de matérias-primas deve ser assegurada por meio de coleta de amostras individuais de todos os recipientes.

Parágrafo único. Os ensaios de identificação devem ser realizados em cada amostra individual.

Art. 6º É permitido amostrar apenas uma parte dos recipientes quando um procedimento de qualificação dos fabricantes e fornecedores garantir que nenhum recipiente de matérias-primas seja incorretamente rotulado.



§ 1º A qualificação prevista no caput deste artigo deve considerar, pelo menos, os seguintes aspectos:

I - a natureza e a condição da qualificação do fabricante e do fornecedor das matérias primas, e a compreensão por esses estabelecimentos dos requisitos das Boas Práticas de Fabricação da indústria farmacêutica;

II - o sistema de garantia de qualidade do fabricante das matérias-primas;

III - as condições de fabricação sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas; e

IV - a natureza das matérias-primas e dos medicamentos em que serão utilizados.

§ 2º Considerando a qualificação prevista no caput deste artigo, é possível a isenção do teste de identificação em cada recipiente recebido de matéria-prima nos seguintes casos:

I - matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora; ou

II - matérias-primas provenientes diretamente do fabricante ou em recipientes lacrados do fabricante, sempre que houver histórico de confiabilidade e sejam realizadas auditorias regulares no sistema de Garantia de Qualidade do fabricante do insumo pelo fabricante do medicamento ou organismo acreditado oficialmente.

§ 3º É improvável que o procedimento de que trata o caput deste artigo possa ser satisfatoriamente validado para:

I - matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores, fracionadores e distribuidores, quando o fabricante é desconhecido ou não auditado pelo fabricante do medicamento; e

II - matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.

Art. 7º A qualidade de um lote de matérias-primas pode ser atestada pela coleta e análise laboratorial de amostra representativa.

§ 1º Na hipótese prevista no caput deste artigo, as amostras coletadas para testes de identidade podem ser usadas.

§ 2º O número de amostras coletadas para a preparação de uma amostra representativa deve ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem.

§ 3º O número de amostras individuais que podem ser misturadas para formar uma amostra composta deve ser definido levando em consideração a natureza do material, o conhecimento do fornecedor e a homogeneidade da amostra composta.

CAPÍTULO V

MATERIAL DE EMBALAGEM

Art. 8º O plano de amostragem de materiais de embalagem deve levar em consideração, pelo menos, os seguintes itens:

I - a quantidade recebida;

II - a qualidade requerida;

III - a natureza do material (por exemplo: materiais de embalagem primários ou materiais de embalagem impressos);

IV - os métodos de produção; e

V - o conhecimento do sistema de Garantia de Qualidade do fabricante de materiais de embalagem com base em auditorias.

Art. 9º O número de amostras coletadas deve ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem.

CAPÍTULO VI

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 10. 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. 11. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 40, de 21 de agosto de 2019.

Art. 12. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 132, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Líquidos, Cremes ou Pomadas.

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 de Medicamentos Líquidos, Cremes ou Pomadas do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos líquidos, cremes ou pomadas 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 as operações envolvidas na fabricação de medicamentos líquidos, cremes e pomadas, incluindo os medicamentos experimentais.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 3º Devido à propensão dos medicamentos líquidos, cremes e pomadas à contaminação microbiana, medidas especiais de prevenção desta devem ser adotadas para estes medicamentos.

Art. 4º A fabricação de líquidos, cremes e pomadas deve ser realizada de acordo com as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação e diretrizes específicas aplicáveis.

Parágrafo único. A presente diretriz serve apenas para enfatizar pontos específicos da regulação destas formas farmacêuticas.

CAPÍTULO III

DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I

Instalações e equipamentos

Art. 5º O uso de sistemas fechados de processamento e transferência para proteger o produto contra a contaminação microbiana deve ser a recomendação de escolha.

Art. 6º As áreas de produção onde os produtos ou recipientes limpos abertos estão expostos devem ser adequadamente insufladas com ar filtrado.

Art. 7º Os tanques, os recipientes, as tubulações e as bombas devem ser projetados e instalados de modo que possam ser facilmente limpos e, se necessário, sanitizados.

Parágrafo único. O projeto do equipamento deve minimizar os trechos mortos ou locais onde os resíduos podem se acumular e promover a proliferação microbiana.

Art. 8º O uso de aparelhos de vidro deve ser evitado sempre que possível, sendo o aço inoxidável de alta qualidade o material mais adequado para as partes em contato com produtos, na maioria dos casos.

Seção II

Produção

Art. 9º A qualidade química e microbiológica da água utilizada na produção deve ser especificada e monitorada.

Art. 10. Procedimentos específicos de manutenção do sistema de água devem ser estabelecidos, a fim de evitar o risco da proliferação microbiana.

Art. 11. Após qualquer sanitização química dos sistemas de água, um procedimento validado de rinsagem deve ser seguido para assegurar que o agente sanitizante tenha sido efetivamente removido.

Art. 12. A qualidade dos materiais recebidos em tanques de transferência deve ser verificada antes de serem transferidos para os tanques de armazenamento.

Art. 13. Precauções adicionais devem ser adotadas ao transferir materiais via tubulações para garantir que eles são entregues ao destino correto.

Art. 14. Materiais com propensão a dissipar fibras ou outros contaminantes, tais como papelão, paletes de madeira, não devem entrar nas áreas em que os produtos ou equipamentos limpos estejam expostos.

Art. 15. Precauções especiais devem ser adotadas para a manutenção da homogeneidade das emulsões, suspensões, dentre outras misturas heterogêneas, durante o envase.

§ 1º Os processos de mistura e envase devem ser validados.

§ 2º As precauções especiais de que trata o caput deste artigo devem sobretudo garantir os passos mais críticos do processo, tais como início e fim do processo de envase, paradas, a fim de que a homogeneidade seja mantida.

Art. 16. Quando o produto envasado não for imediatamente embalado, os períodos máximos de estocagem e as condições desta devem ser especificados e obedecidos.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 17. 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. 18. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 41, de 21 de agosto de 2019.

Art. 19. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 133, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação

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 de Medicamentos Aerossóis Pressurizados Dosimetrados para Inalação do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos aerossóis pressurizados dosimetrados para inalação, 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 as operações envolvidas na fabricação de medicamentos aerossóis pressurizados dosimetrados para inalação, incluindo os medicamentos experimentais.

Seção III

Definições

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

I - processo de envase em dois ciclos (envase pressurizado): processo de envase em que o ingrediente ativo é suspenso em um propelente de alto ponto de ebulição, em seguida, o volume de envase desta suspensão é envasado no recipiente, a válvula é cravada e um outro propelente de baixo ponto de ebulição é injetado através da haste da válvula para formar o produto terminado, e a suspensão do ingrediente ativo no propelente é mantida fria para reduzir a perda por evaporação; e

II - processo de envase em um ciclo (envase a frio): processo de envase em que o ingrediente ativo é suspenso em uma mistura de propelentes e mantido sob alta pressão e/ou a baixa temperatura, e a suspensão é envasada diretamente no recipiente, em um único ciclo.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º A fabricação de medicamentos aerossóis pressurizados dosimetrados para inalação requer providões específicas relacionadas a natureza particular desta forma farmacêutica.

Art. 5º A fabricação deve ocorrer em condições que minimizem a contaminação microbiana e particulada.

Art. 6º A garantia da qualidade dos componentes da válvula e, no caso de suspensões, a uniformidade do produto, deve ser prioridade neste tipo de processo.

CAPÍTULO III

INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Art. 7º A fabricação e o envase devem, sempre que possível, ser realizadas em sistemas fechados de produção.

Art. 8º Quando produtos ou componentes limpos forem expostos, a área deve ser insuflada com ar filtrado, cumprindo com os requisitos de, pelo menos, um ambiente Grau D, que deve ser acessado através de antecâmaras com controle de pressão.

CAPÍTULO IV

PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 9º As especificações, amostragem e testes das válvulas de dosagem para aerossóis devem ser apropriados, considerando a criticidade e o detalhamento técnico e funcional destes dispositivos.

Art. 10. A auditoria do sistema de Garantia de Qualidade dos fabricantes da válvula deve ser realizada.

Art. 11. Todos os fluidos, tais como os propelentes gasosos ou líquidos, devem ser filtrados para remoção de partículas maiores que 0,2µm.

Parágrafo único. Pode ser necessária uma filtração adicional imediatamente antes do ponto de envase.

Art. 12. Os recipientes e as válvulas devem ser limpos por meio de um procedimento validado, apropriado à utilização do produto, para assegurar a ausência de contaminantes, tais como auxiliares de fabricação - por exemplo, lubrificantes - ou contaminantes microbiológicos indesejáveis.

§ 1º Após a limpeza, as válvulas devem ser mantidas limpas em recipientes fechados e devem ser tomadas precauções para que não ocorra nenhuma contaminação durante o manuseio posterior - por exemplo, na amostragem.

§ 2º Os recipientes devem ser fornecidos para a linha de envase em um estado limpo ou limpos em linha imediatamente antes do envase.

Art. 13. Devem ser tomadas as medidas necessárias para a garantia da uniformidade das suspensões no ponto de envase, durante todo o processo de envase.

