

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

MINUTA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III e IV, da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em XX de XXXX de 201X, resolve:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação relacionadas às atividades de qualificação e validação 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 envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais.

Seção III

Definições

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

I. Abordagem por agrupamento: abordagem de validação baseada na ciência e risco, de tal modo que apenas lotes nos extremos de certos fatores de concepção predeterminados e justificados, como, por exemplo, dosagem, tamanho do lote e/ou dimensões da embalagem, são testados durante a validação do processo. O desenho desse tipo de estudo pressupõe que a validação de qualquer nível intermediário seja representada pela validação dos extremos. Quando uma gama de dosagens tem de ser validada, a abordagem por agrupamento pode ser aplicável, se as dosagens forem idênticas ou muito intimamente relacionadas em sua composição, como, por exemplo, dosagens distintas de comprimidos com diferentes pesos de compressão de uma granulação básica semelhante, ou diferentes apresentações de cápsulas fabricadas pelo enchimento de diferentes pesos de enchimento utilizando a mesma composição básica de pó em cápsulas de diferente tamanho. A abordagem por agrupamento pode ser aplicada a diferentes tamanhos de embalagem primária ou diferentes volumes de envase para um mesmo tipo de sistema de fechamento da embalagem.

II. Abordagem tradicional: uma abordagem de desenvolvimento de medicamentos onde os pontos de ajuste e intervalos de operação para os parâmetros de processo são definidos para assegurar reprodutibilidade.

III. Agentes simulados: material que se aproxima do físico e, quando praticável, das características químicas, como, por exemplo, a viscosidade, tamanho da partícula, pH etc., do produto sob validação.

IV. Atributo crítico da qualidade (ACQ): propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição aprovados para garantir a qualidade desejada do produto.

V. Ciclo da vida: todas as fases da vida útil de um produto, equipamento ou instalação, desde o desenvolvimento inicial ou até a descontinuação do uso.

VI. Controle de mudança: um sistema formalizado pelo qual representantes qualificados das áreas apropriadas reveem propostas de mudanças ou mudanças que podem afetar o estado validado de instalações, sistemas, equipamentos ou processos. O objetivo é determinar a necessidade de ações para assegurar e documentar que o sistema é mantido dentro do estado validado.

VII. Espaço de desenho: combinação multidimensional e a interação de variáveis de entrada, como, por exemplo, atributos do material e parâmetros do processo que demonstram fornecer garantia de qualidade. Trabalhar dentro do espaço de desenho não é considerado como sendo uma alteração. O movimento fora do espaço de desenho é considerado uma alteração e, normalmente, iniciaria um processo de mudança pós-registro. O espaço destinado ao desenho é proposto pelo candidato e é sujeito a avaliação e aprovações regulamentares.

VIII. Estado de controle: uma condição em que os controles definidos proveem consistentemente garantia de que os processos são desempenhados adequadamente e os produtos tem qualidade.

IX. Estratégia de controle: Conjunto planejado de controles, derivado da compreensão atual do produto e do processo, que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto. Os controles poderão incluir parâmetros e atributos relacionados ao insumo farmacêutico ativo ou a matérias-primas e materiais do medicamento, condições de operação de instalações e equipamentos, controles em processo, especificações de produtos terminados e os métodos associados e frequência de monitorização e controle.

X. Gerenciamento de risco da qualidade: um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão do risco durante o ciclo de vida.

XI. Gerenciamento do conhecimento: uma abordagem sistemática visando a aquisição, análise, estocagem e disseminação da informação.

XII. Gestão de riscos à qualidade: processo sistemático para a avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos para a qualidade em todo o ciclo de vida útil.

XIII. Parâmetro crítico do processo (PCP): parâmetro de processo cuja variabilidade tem um impacto em um atributo crítico da qualidade e, portanto, deve ser monitorado ou controlado para garantir que o processo produza um produto com a qualidade desejada.

XIV. Pior caso: uma condição ou conjunto de condições compreendendo limites e circunstância de processo superiores e inferiores, dentro dos parâmetros de operação padronizados, que representam a maior probabilidade de falha para o processo ou medicamento quando comparados com as condições ideais. Tais condições não necessariamente induzem a falha do produto ou medicamento.

XV. Qualificação de desenho: a verificação documentada de que o projeto proposto para instalações, sistemas e equipamentos é adequado ao seu fim estabelecido.

XVI. Qualificação de instalação: a verificação documentada de que as instalações, sistemas, como instalados ou modificados, cumpre com o projeto aprovado e as recomendações de seu fabricante.

XVII. Qualificação de operação: a verificação documentada de que as instalações, sistemas, como instalados ou modificados, desempenham suas funções como planejado dentro dos intervalos de operação pré-estabelecidos.

XVIII. Qualificação de performance: a verificação documentada de que sistemas e equipamentos podem desempenhar suas funções efetivamente e reprodutivamente de acordo com os métodos, processos ou especificações aprovadas.

XIX. Quality by design: uma abordagem sistemática que inicia com objetivos pré-estabelecidos e foca no conhecimento do produto e do processo e no controle do processo, embasada na ciência e no gerenciamento de risco da qualidade.

XX. Realização do produto: realização de um produto com os atributos de qualidade para atender as necessidades dos pacientes, profissionais de saúde e autoridades regulatórias e os requisitos internos dos clientes.

XXI. Especificação de requisitos do usuário: O conjunto de requerimentos do proprietário, usuário ou engenheiro necessários e suficientes para a criação de um projeto factível com o propósito pretendido para o sistema.

XXII. Validação concorrente: validação realizada em circunstâncias excepcionais, justificada por meio do benefício ao paciente, onde o protocolo de validação é executado concomitantemente com a comercialização dos lotes de validação.

XXIII. Validação de limpeza: é a evidência documentada de que um procedimento aprovado de limpeza remove reprodutivamente os resíduos de produtos anteriores ou dos agentes de limpeza utilizados nos equipamentos a um nível abaixo do cientificamente estabelecido como seguro para a contaminação dos produtos posteriores.

XXIV. Validação de processo: a evidência documentada de que um processo, operado dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, pode desempenhar suas funções efetivamente e reprodutivamente para a produção de um medicamento dentro de suas especificações e atributos de qualidade pré-estabelecidos.

XXV. Verificação contínua do processo: abordagem alternativa para a validação de processos, na qual o desempenho do processo de fabricação é continuamente monitorado e avaliado por meio de tecnologias analíticas de processo.

XXVI. Verificação continuada do processo: evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial.

XXVII. Verificação da limpeza: a aquisição de evidências por meio de análises físico-químicas, após a produção de cada lote ou campanha, que demonstra que os resíduos de produtos anteriores ou dos agentes de limpeza utilizados nos equipamentos, foram reduzidos a um nível abaixo do cientificamente estabelecido como seguro para a contaminação dos produtos posteriores.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

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

Art. 5º Como parte de um sistema de gestão de risco da qualidade, as decisões sobre o escopo e a extensão da qualificação e validação devem se basear em uma avaliação de risco justificada e documentada das instalações, equipamentos, utilidades e processos.

Parágrafo único. A validação retrospectiva não é considerada uma abordagem aceitável.

Art. 6º Dados de apoio à qualificação e/ou estudos de validação obtidos de fontes fora dos próprios programas do fabricante podem ser utilizados desde que esta abordagem seja justificada e que haja garantia adequada de que os controles devidos estavam em vigor durante a aquisição desses dados.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I

Da organização e planejamento para qualificação e validação

Art. 7º Todas as atividades de qualificação e validação devem ser planejadas e devem levar em consideração o ciclo de vida útil das instalações, equipamentos, utilidades, processos e produtos.

Art. 8º As atividades de qualificação e validação devem ser realizadas somente por pessoal adequadamente treinado.

Parágrafo único. O pessoal envolvido nas atividades de qualificação e validação devem seguir procedimentos aprovados.

Art. 9º O pessoal envolvido com as atividades de qualificação/validação deve reportar a uma função específica conforme definido no sistema de qualidade da empresa.

Parágrafo único. O reporte não precisa ser feito a um cargo ligado à gestão da qualidade ou à garantia da qualidade desde que haja supervisão adequada da qualidade durante todo o ciclo de vida.

Art. 10. Os principais elementos do programa de qualificação e validação do local devem ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação (PMV) ou documento equivalente.

Art. 11. O PMV ou documento equivalente deve definir o sistema de qualificação/validação e incluir ou referenciar informações sobre, no mínimo, os seguintes itens:

I. Política de qualificação e validação;

II. A estrutura organizacional, incluindo funções e responsabilidades para atividades de qualificação e validação;

III. Resumo das instalações, equipamentos, sistemas e processos do local e o status de qualificação e validação dos mesmos;

IV. Controle de alterações e gestão de desvios para qualificação e validação;

V. Orientação sobre o desenvolvimento de critérios de aceitação;

VI. Referências a documentos existentes;

VII. A estratégia de qualificação e validação, incluindo a requalificação, quando aplicável.

Art. 12. Para projetos grandes e complexos, o planejamento assume importância adicional e planos de validação separados podem ser utilizados para aumentar a clareza.

Art. 13. Uma abordagem de gerenciamento de riscos à qualidade deve ser usada para atividades de qualificação e validação.

§1º As avaliações de risco devem ser repetidas, conforme necessário, conforme o ganho de conhecimento e compreensão devido a quaisquer alterações durante a fase do projeto ou durante produção comercial.

§2º A forma como as avaliações de risco é utilizada para apoiar as atividades de qualificação e validação deve ser claramente documentada.

Art. 14. Verificações apropriadas podem ser incorporadas ao trabalho de qualificação e validação para assegurar a integridade de todos os dados obtidos.

Seção II

Da documentação e do plano mestre de validação

Art. 15. As boas práticas de documentação são importantes para apoiar a gestão do conhecimento ao longo do ciclo de vida útil do produto.

Art. 16. Todos os documentos gerados durante a qualificação e validação devem ser aprovados e autorizados por pessoal apropriado, conforme definido no sistema de qualidade da empresa.

Art. 17. A inter-relação entre os documentos em projetos complexos de validação deve ser claramente definida.

Art. 18. Devem ser preparados protocolos de validação que definam os sistemas, atributos e parâmetros críticos e os critérios de aceitação associados.

Art. 19. Os documentos de qualificação podem ser agrupados em um documento, quando apropriado, como, por exemplo, a qualificação de instalação (QI) e a qualificação operacional (QO).

Art. 20. Sempre que os protocolos de validação ou outra documentação forem fornecidos por terceiros que forneçam serviços de validação, pessoal apropriado do local de fabricação deve confirmar a adequação e a conformidade com os procedimentos internos antes da aprovação.

Parágrafo único. Os protocolos preparados pelos fornecedores podem necessitar de complementação de documentações ou testes adicionais antes do uso.

Art. 21. Quaisquer alterações significativas ao protocolo aprovado durante a execução, tais como, critérios de aceitação, parâmetros operacionais, etc., devem ser documentados como um desvio.

Parágrafo único. As alterações devem ser cientificamente justificadas.

Art. 22. Os resultados que não atenderem aos critérios de aceitação pré-definidos devem ser registrados como um desvio e serem totalmente investigados de acordo com os procedimentos locais.

Parágrafo único. As implicações para a validação devem ser discutidas no relatório.

Art. 23. A revisão e as conclusões da validação devem ser relatadas e os resultados obtidos devem ser resumidos em relação aos critérios de aceitação.

§1º Quaisquer alterações posteriores aos critérios de aceitação devem ser cientificamente justificadas.

§2º Uma recomendação final deve ser feita quanto ao resultado da validação.

Art. 24. Uma liberação formal para a próxima etapa do processo de qualificação e validação deve ser autorizada pela pessoa apropriada, como parte da aprovação do relatório de validação ou como um documento de resumo à parte.

Parágrafo único. A aprovação condicional para prosseguir para a próxima etapa de qualificação pode ser realizada quando certos critérios de aceitação ou desvios não tiverem sido totalmente abordados e houver uma avaliação documentada de que não há impacto significativo na próxima atividade.

Seção III

Das fases de qualificação para equipamentos, instalações, utilidades e sistemas.

Subseção I

Introdução

Art. 25. As atividades de qualificação devem considerar todos os estágios, desde o desenvolvimento inicial das especificações de requisitos do usuário até o fim do uso do equipamento, instalação, utilidade ou sistema.

Art. 26. As principais etapas são indicadas nas subseções juntamente com alguns critérios sugeridos que, a depender das circunstâncias individuais, podem ser diferentes.

Subseção II

Da Especificação de requisitos do usuário (ERU)

Art. 27. A especificação para equipamentos, instalações, utilidades ou sistemas deve ser definida em uma ERU e/ou especificação funcional.

§1º. Os elementos essenciais da qualidade precisam ser incorporados nesta fase e qualquer risco de BPF deve ser mitigado a um nível aceitável.

§2º. A ERU deve ser um ponto de referência ao longo do ciclo de vida da validação.

Subseção III

Da qualificação de desenho (QD)

Art. 28. O próximo elemento na qualificação de equipamentos, instalações, utilidades ou sistemas é a QD, na qual a conformidade do projeto com as BPF deve ser demonstrada e documentada.

Parágrafo único. Os requisitos da ERU devem ser verificados durante a Qualificação de Desenho.

Subseção IV

Do teste de aceitação na fábrica (TAF)/teste de aceitação no local (TAL)

Art. 29. Equipamentos, especialmente aqueles que incorporem uma tecnologia nova ou complexa, podem ser avaliados, se for o caso, no fabricante, antes da entrega.

Art. 30. Antes da instalação, o equipamento deve ser confirmado como estando em conformidade com as especificações funcionais/ ERU no local do fabricante, quando aplicável.

Art. 31. Quando apropriado e justificado, a revisão da documentação e alguns testes podem ser realizados no TAF ou em outros estágios, sem a necessidade de serem repetidos a QI/QO no local.

Parágrafo único. Deve ser demonstrado que a funcionalidade do equipamento não é afetada pelo transporte e instalação.

Art. 32. O TAF pode ser complementado pela execução de um TAL após o recebimento do equipamento no local de fabricação.

Subseção V

Da qualificação de instalação (QI)

Art. 33. A QI deve ser executada em equipamentos, instalações, utilidades e sistemas.

Art. 34. A QI deve incluir, mas não se limitar, aos seguintes itens:

I. Verificação da correta instalação de componentes, instrumentação, equipamentos, tubulações e serviços em relação aos projetos e especificações de engenharia;

II. Verificação da instalação correta em relação a critérios pré-definidos;

III. Coleta e compilação de instruções de funcionamento e de trabalho do fornecedor e requisitos de manutenção;

IV. Calibração de instrumentação;

V. Verificação dos materiais de construção.

Subseção VI

Da qualificação de operação (QO)

Art. 35. A QO normalmente segue a QI, mas dependendo da complexidade do equipamento, pode ser executada como uma combinação de Qualificação de Instalação/Operação (QIO).

Art. 36. A QO deve incluir, não estando limitada, aos seguintes itens:

I. Testes que foram desenvolvidos a partir do conhecimento dos processos, sistemas e equipamentos para garantir que o sistema esteja operando conforme projetado;

II. Testes para confirmar limites operacionais superiores e inferiores e/ou condições de “pior caso”.

Art. 37. A conclusão de uma QO bem-sucedida deve permitir a finalização dos procedimentos padrão de operação e limpeza, treinamento dos operadores e requisitos de manutenção preventiva.

Subseção VII

Da qualificação de desempenho (QD)

Art. 38. A QD normalmente deve seguir a conclusão bem-sucedida da QI e QO, contudo, em alguns casos, pode ser apropriado realizá-la em conjunto com a QO ou com a Validação de Processos.

Art. 39. A QD deve incluir, mas não está limitada aos seguintes itens:

I. Testes, utilizando materiais de produção, substitutos qualificados ou produtos simulados com comportamento comprovadamente equivalente sob condições normais de operação e com tamanhos de lote de pior caso. A frequência da amostragem utilizada nos testes para confirmar o controle do processo deve ser justificada;

II. Os testes devem cobrir a faixa operacional pretendida para o processo, a menos que evidências documentadas das fases de desenvolvimento estejam disponíveis e confirmem as faixas operacionais.

Seção IV

Da requalificação

Art. 40. Equipamentos, instalações, utilidades e sistemas devem ser avaliados em uma frequência apropriada para confirmar que permanecem em um estado de controle.

Art. 41. Quando a requalificação é necessária e realizada de acordo com um intervalo de tempo, este período deve ser justificado e os critérios de avaliação definidos.

Parágrafo único. A possibilidade de pequenas mudanças ao longo do tempo deve ser avaliada.

Seção V

Da validação de processos

Subseção I

Das generalidades

Art. 42. Os requisitos e princípios descritos nesta seção são aplicáveis à fabricação de todas as formas farmacêuticas.

Art. 43. Os requisitos e princípios desta seção abrangem a validação inicial de novos processos, validação decorrente de mudanças, alterações de local de fabricação e a verificação continuada de processos.

Art. 44. Um processo robusto de desenvolvimento de produtos é necessário para permitir uma validação de processo bem-sucedida.

Art. 45. A abordagem de validação de processos deve:

I. Interligar o desenvolvimento de produtos e de processos.

II. Garantir a validação de processo de fabricação comercial

III. Manter o processo em um estado de controle durante a produção comercial de rotina.

Art. 46. Processos de manufatura podem ser desenvolvidos usando uma abordagem tradicional ou uma abordagem de verificação contínua.

§1º Independentemente da abordagem utilizada, os processos devem mostrar-se robustos e garantir uma qualidade consistente do produto antes de qualquer liberação ao mercado.

§2º Os processos de fabricação desenvolvidos pela abordagem tradicional devem passar por um programa de validação prospectiva, como regra, antes da certificação do processo como validado

§3º A validação retrospectiva não é uma abordagem aceitável.

Art. 47. A validação de processo de novos produtos deve cobrir todas as dosagens comercializadas e todos os locais de fabricação pretendidos.

Parágrafo único. A abordagem por agrupamento pode ser justificada para novos produtos com base em um amplo conhecimento do processo a partir do estágio de desenvolvimento, em conjunto com um programa de verificação continuada do processo.

Art. 48. Para a validação de processo de produtos, que são transferidos de um local para outro ou dentro do mesmo site fabril, o número de lotes de validação pode ser reduzido pelo uso de uma abordagem por agrupamento.

§1º. Para que esta abordagem seja possível, o conhecimento do produto existente, incluindo o conteúdo da validação anterior, deve ser disponibilizado.

§2º. Diferentes dosagens, tamanhos de lotes e tamanhos e/ou tipos de embalagens podem adicionalmente justificar uma abordagem por agrupamento.

Art. 49. Para a transferência de local de fabricação de produtos legados, o processo de fabricação e os controles associados ao processo devem estar em conformidade com o registro e atender aos requerimentos atuais de registro para aquele tipo de produto.

Parágrafo único. Mudanças pós-registro devem ser submetidas caso necessário em decorrência da transferência.

Art. 50. A validação de processo deve estabelecer se todos os atributos de qualidade e parâmetros de processo, que são considerados importantes para garantir o estado validado e a qualidade aceitável do produto, são consistentemente atendidos pelo processo.

Parágrafo único. A base na qual os parâmetros de processo e os atributos de qualidade foram identificados como críticos e não críticos deve ser claramente documentada, levando em consideração os resultados de quaisquer avaliações de risco.

Art. 51. Os lotes fabricados para a validação de processo devem ter o mesmo tamanho que os lotes de escala comercial pretendidos.

Parágrafo único. O uso de qualquer outro tamanho de lote deve ser justificado ou especificado na legislação específica

Art. 52. Equipamentos, instalações, utilidades e sistemas usados para validação de processos devem estar qualificados.

Art. 53. Os métodos analíticos devem ser validados para o uso pretendido.

Art. 54. Para todos os produtos, independentemente da abordagem utilizada, o conhecimento do processo adquirido nos estudos de desenvolvimento ou outras fontes deve estar acessível ao local de fabricação, a menos que justificado.

Parágrafo único. O conhecimento do processo deve ser a base para atividades de validação.

Art. 55. Os lotes de validação de processo, desenvolvimento ou alteração de local de fabricação devem ser fabricados por pessoal treinado na documentação aprovada para este fim.

Art. 56. É esperado que o pessoal de produção esteja envolvido na fabricação dos lotes de validação para facilitar a compreensão do produto.

Art. 57. Os fornecedores matérias-primas e materiais de embalagem críticos devem ser qualificados antes da fabricação de lotes de validação.

Parágrafo único. Uma justificativa baseada na aplicação de princípios de gerenciamento de risco na qualidade deve estar documentada caso sejam utilizados fornecedores não qualificados.

Art. 58. O conhecimento do processo usado para confirmação da estratégia de controle e adquirido durante a definição do espaço de desenho, quando usado, ou durante a elaboração de modelos matemáticos, quando utilizados, deve estar disponível.

Art. 59. A liberação de lotes de validação para o mercado deve ser uma possibilidade pré-estabelecida.

Parágrafo único. As condições sob as quais eles foram produzidos devem atender integralmente as BPF, critérios de aceitação de validação, qualquer critério de verificação continuada de processo e com requisitos do registro ou do ensaio clínico.

Art. 60. A validação de processo de medicamentos destinados a ensaios clínicos deve cumprir com os requisitos da legislação específica.

Subseção II

Da validação concorrente

Art. 61. Em circunstâncias excepcionais, onde há uma forte relação de risco-benefício em prol do paciente, pode ser aceitável a não conclusão do programa de validação de processo antes do início da produção de rotina, podendo a validação concorrente vir a ser utilizada.

Parágrafo único. A decisão de realizar a validação concorrente deve ser justificada, documentada no PMV para transparência e aprovada por pessoal autorizado.

Art. 62. Quando uma abordagem de validação concorrente tiver sido adotada, deve haver dados suficientes para apoiar a conclusão de que qualquer lote de produto é uniforme e atende aos critérios de aceitação definidos.

Parágrafo único. Os resultados e conclusões devem ser formalmente documentados e disponibilizados ao Responsável Técnico antes da liberação do lote.

Subseção III

Da validação de processo tradicional

Art. 63. Na abordagem tradicional, um número definido de lotes do produto é fabricado sob condições de rotina para confirmar a reprodutibilidade.

Art. 64. O número de lotes fabricados e o número de amostras coletadas devem basear-se em princípios de gerenciamento de risco na qualidade, permitindo que a distribuição normal da variação e tendências seja estabelecida e fornecendo dados suficientes para avaliação.

Art. 65. Cada fabricante deve determinar e justificar o número de lotes necessários para demonstrar um alto nível de garantia de que o processo tem condições de oferecer produtos de qualidade de forma consistente.

Art. 66. Sem prejuízo dos artigos 64 e 65, geralmente é considerado aceitável que um mínimo de três lotes consecutivos, fabricados sob condições de rotina, constituam uma validação do processo.

§1º Um número alternativo de lotes pode ser justificado levando-se em consideração se métodos rotineiros ao estabelecimento de fabricação são usados e se produtos ou processos similares são empregados.

§2º Um exercício de validação inicial com três lotes pode vir a precisar ser complementado com dados adicionais, obtidos de lotes posteriores, como parte de atividades de verificação continuada de processo.

Art. 67. Um protocolo de validação de processo deve ser elaborado, o qual deve definir os parâmetros críticos do processo (PCP), atributos críticos da qualidade (ACQ) e os critérios de aceitação associados, que devem ser baseados em dados de desenvolvimento ou no conhecimento documentado do processo.

Art. 68. Os protocolos de validação de processos devem incluir, mas não se limitam, aos seguintes itens:

I. Uma breve descrição do processo e uma referência a respectiva formula padrão.

II. Funções e responsabilidades;

III. Resumo dos ACQs a serem investigados;

IV. Resumo dos PCPs e seus limites associados;

V. Resumo de outros atributos e parâmetros (não críticos) que serão investigados ou monitorados durante a atividade de validação e as razões para sua inclusão;

VI. Lista dos equipamentos/instalações a serem utilizadas (incluindo equipamentos de medição/monitoramento/registro) juntamente com o status de calibração;

VII. Lista de metodologias analíticas e sua validação, conforme apropriado;

VIII. Proposição de controles de processo, com critérios de aceitação e os motivos pelos quais cada controle de processo foi selecionado;

IX. Testes adicionais a serem realizados, com critérios de aceitação;

X. Plano de amostragem e o seu racional;

XI. Métodos para registro e avaliação de resultados;

XII. Procedimento para liberação e certificação de lotes (se aplicável).

Subseção IV

Da verificação contínua do processo

Art. 69. Para produtos desenvolvidos por uma abordagem de Quality by Design, nos quais foi cientificamente estabelecido durante o desenvolvimento que a estratégia de controle estabelecida fornece um alto grau de garantia da qualidade do produto, a verificação contínua do processo pode ser usada como alternativa à validação tradicional do processo.

Art. 70. O método pelo qual o processo é verificado deve estar definido.

Art. 71. Deve haver uma estratégia de controle com embasamento científico e periodicamente revisada acerca dos atributos necessários para materiais recebidos, atributos críticos de qualidade e parâmetros críticos do processo para confirmação da realização do produto.

Art. 72. A Tecnologia Analítica de Processos e o Controle Estatístico Multivariado de Processos poderão ser usados como ferramentas.

Art. 73. Cada fabricante deve determinar e justificar o número de lotes necessários para demonstrar com alto nível de garantia que o processo é capaz de fornecer consistentemente produtos de qualidade.

Art. 74. Os princípios gerais estabelecidos na subseção I também se aplicam nesta.

Subseção V

Da abordagem híbrida

Art. 75. Uma abordagem híbrida entre a tradicional e a verificação contínua do processo pode ser utilizada, quando houver uma quantidade substancial de conhecimento e compreensão do produto e processo obtidos com a experiência de fabricação e com os dados históricos do lote.

Art. 76. Essa abordagem também pode ser usada para quaisquer atividades de validação, após alterações ou durante a verificação continuada do processo, mesmo que o produto tenha sido inicialmente validado por meio de uma abordagem tradicional.

Subseção VI

Verificação Continuada do Processo durante o Ciclo de Vida

Art. 77. Esta subseção aplica-se às três abordagens para a validação de processos mencionadas, ou seja, tradicional, contínua e híbrida.

Art. 78. Os fabricantes devem monitorar a qualidade dos produtos para assegurar que o estado de controle é mantido durante todo o ciclo de vida.

Parágrafo único. As tendências relevantes do processo devem ser avaliadas.

Art. 79. A extensão e a frequência da verificação continuada do processo devem ser revisadas periodicamente.

Parágrafo único. A qualquer momento, durante todo o ciclo de vida do produto, pode ser apropriado modificar os requisitos, levando em consideração o nível atual de conhecimento e desempenho do processo.

Art. 80. A verificação continuada do processo deve ser conduzida sob um protocolo aprovado ou documentos equivalentes e um relatório correspondente deve ser preparado para documentar os resultados obtidos.

Art. 81. Ferramentas estatísticas devem ser usadas, quando apropriado, para apoiar quaisquer conclusões com respeito à variabilidade e capacidade de um processo e assegurar o estado de controle.

Art. 82. A verificação continuada do processo deve ser usada durante todo o ciclo de vida do produto para suportar o estado de validade do produto, que será documentado na Revisão Periódica do Produto.

Art. 83. As mudanças incrementais ao longo do tempo também devem ser consideradas e a necessidade de quaisquer ações adicionais, tais como amostragem mais extensiva, deve ser avaliada.

Seção VII

Da verificação do transporte

Art. 84. Os produtos acabados, os medicamentos destinados a ensaios clínicos, o produto a granel e as amostras devem ser transportados a partir dos locais de fabricação em conformidade com as condições definidas no registro, na embalagem aprovada, no arquivo de especificações do produto ou conforme justificado pelo fabricante.

Art. 85. A verificação do transporte pode tornar-se um desafio devido às variáveis envolvidas, no entanto, as rotas de transporte devem ser claramente definidas.

Art. 86. As variações sazonais e outras variações devem ser consideradas durante a verificação do transporte.

Art. 87. Uma avaliação de risco deve ser realizada para se considerar o impacto das variáveis do processo de transporte que não sejam continuamente controladas ou monitorizadas, como, por exemplo, atrasos durante o transporte, falhas nos dispositivos de monitoramento, recarga de nitrogênio líquido, suscetibilidade do produto ou quaisquer outros fatores relevantes.

Art. 88. Devido às condições variáveis esperadas durante o transporte, o monitoramento contínuo e o registro de quaisquer condições ambientais críticas às quais o produto possa ser submetido devem ser realizados, a menos que se justifique o contrário.

Seção VIII

Da validação de embalagem

Art. 89. Considerando que a variação nos parâmetros de processo do equipamento, especialmente durante a embalagem primária, pode ter um impacto significativo na integridade e no funcionamento correto da embalagem, como por exemplo, blister, envelopes e componentes estéreis, os equipamentos de embalagem primária e secundária para produtos acabados e a granel devem ser qualificados.

Art. 90. A qualificação do equipamento utilizado para a embalagem primária deve ser realizada nas faixas de operação mínima e máxima definidas para os parâmetros críticos do processo, tais como a temperatura, velocidade da máquina, pressão de vedação e quaisquer outros fatores.

Seção IX

Da qualificação de utilidades

Art. 91. A qualidade do vapor, água, ar, outros gases etc., deve ser confirmada após a instalação, usando as etapas de qualificação descritas na seção III.

Art. 92. O período e a extensão da qualificação devem refletir quaisquer variações sazonais, se aplicável, e o uso pretendido da utilidade.

Art. 93. Uma avaliação de risco deve ser realizada onde possa haver contato direto com o produto, como, por exemplo, sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado, ou contato indireto, como por meio de trocadores de calor, para mitigar quaisquer riscos de falhas.

Seção X

Da validação de métodos analíticos

Art. 94. Todos os métodos analíticos, utilizados na qualificação, validação ou limpeza, devem ser validados com os limites de detecção e quantificação adequados, se necessário, seguindo as disposições da legislação específica.

Art. 95. Quando testes microbiológicos forem aplicados ao produto, estes devem ser validados para confirmar que o produto não influencia a recuperação de micro-organismos.

Art. 96. Quando testes microbiológicos forem aplicados em superfícies de salas limpas, a validação deve ser realizada no método analítico para confirmar que os agentes sanitizantes não influenciam a recuperação de micro-organismos.

Seção XI

Da validação de limpeza

Art. 97. A validação de limpeza deve ser realizada para confirmar a eficácia de qualquer procedimento de limpeza para todos os equipamentos com contato direto com os produtos.

Art. 98. Agentes de simulação podem ser usados, com a justificativa científica apropriada.

Art. 99. Sempre que tipos similares de equipamentos forem agrupados, uma justificativa para o equipamento específico selecionado para a validação de limpeza deve ser apresentada.

Art. 100. A verificação visual de limpeza é uma parte importante dos critérios de aceitação para a validação de limpeza, entretanto, não é aceitável que esse critério seja utilizado isoladamente.

Art. 101. A execução repetida dos processos de limpeza e dos testes de detecção até a obtenção do resultado satisfatório não é considerado uma abordagem aceitável.

Art. 102. Considerando-se que um programa de validação de limpeza pode levar um tempo considerável para ser concluído, a validação por meio da execução de verificações após cada lote produzido pode ser necessária para alguns produtos, como, por exemplo, medicamentos destinados a ensaios clínicos.

Parágrafo único. Deve haver dados suficientes por meio da verificação para apoiar a conclusão de que o equipamento está limpo e disponível para uso posterior.

Art. 103. A validação deve considerar o nível de automação do processo de limpeza.

Parágrafo único. Quando um processo automático for usado, a faixa operacional especificada das utilidades e equipamentos deve ser validada.

Art. 104. Para todos os processos de limpeza, deve ser realizada uma avaliação para determinação das variáveis que influenciam a eficácia e o desempenho da limpeza, como, por exemplo, os operadores, o nível de detalhamento dos procedimentos, incluindo os tempos de enxague, dentre outros.

Parágrafo único. Caso fatores variáveis sejam identificados, as situações de pior caso devem ser usadas como base para os estudos de validação da limpeza.

Art. 105. Os limites para resíduos de produtos carreados devem ser baseados em uma avaliação toxicológica.

§1º. A justificativa para os limites selecionados deve ser documentada em uma avaliação de risco que inclua todas as referências utilizadas.

§2º. No caso de macromoléculas e peptídeos, considerando-se que degradam e desnaturam quando expostos a extremos de pH e/ou calor, e podem tornar-se farmacologicamente inativos, a avaliação toxicológica pode não ser aplicável.

Art. 106. Devem ser estabelecidos limites para a remoção de quaisquer agentes de limpeza utilizados.

Art. 107. Os critérios de aceitação estabelecidos devem considerar o potencial efeito cumulativo dos vários equipamentos presentes na rota de fabricação.

Art. 108. Quando não for praticável a execução de testes para os resíduos específicos do produto, outros parâmetros representativos podem ser selecionados, como, por exemplo, o índice carbono orgânico total (TOC) e a condutividade.

Art. 109. O risco representado por contaminação microbiana e endotoxina deve ser considerado durante a elaboração dos protocolos de validação de limpeza.

Art. 110. influência do tempo entre a fabricação e a limpeza e o tempo entre a limpeza e o uso devem ser levadas em consideração para definição dos tempos de espera de limpo e de sujo.

Art. 111. Quando a fabricação da campanha é realizada, o impacto na facilidade da limpeza ao final da campanha deve ser considerado e a duração máxima da campanha (em tempo e/ou número de lotes) deve ser a base para os exercícios de validação da limpeza.

Art. 112. Quando uma abordagem de pior caso for utilizada como modelo para a validação de limpeza, é necessário que se disponibilize uma justificativa técnica para a seleção do produto de maior criticidade e o impacto de novos produtos na linha avaliada.

Parágrafo único. Os critérios para a determinação do pior caso podem incluir solubilidade, facilidade de limpeza, toxicidade e potência.

Art. 113. Os protocolos de validação de limpeza devem especificar ou referenciar os locais a serem amostrados, e justificativa racional para a seleção desses locais, além de definir os critérios de aceitação.

Art. 114. A amostragem deve ser realizada por meio de swab e/ou enxágue ou por outros meios, a depender do equipamento de produção.

Art. 115. Os materiais e métodos de amostragem não devem influenciar o resultado da validação de limpeza.

Art. 116. A taxa de recuperação deve ser demonstrada em todos os materiais de contato com o produto amostrados no equipamento com todos os métodos de amostragem utilizados.

Art. 117. O procedimento de limpeza deve ser realizado por um número definido de vezes, com base em uma avaliação de risco, atendendo aos critérios de aceitação para que o método de limpeza seja considerado validado.

Art. 118. Quando um processo de limpeza é ineficaz ou não é apropriado para alguns equipamentos, um equipamento dedicado ou outras medidas apropriadas devem ser usadas para cada produto.

Art. 119. Sempre que a limpeza manual do equipamento for realizada, é especialmente importante que a eficácia do processo manual seja confirmada em uma frequência justificada.

Seção XII

Do controle de mudanças

Art. 120. O controle de mudanças é uma parte importante da gestão do conhecimento e deve ser tratado dentro do sistema de qualidade.

Art. 121. Devem existir procedimentos escritos para descrever as ações a serem tomadas se uma mudança planejada for proposta para uma matéria-prima, componente do produto, processo, equipamento, instalações, processo de produção ou método analítico, tamanho de lote, espaço de desenho ou quaisquer outras alterações durante o ciclo de vida que podem afetar a qualidade ou a reprodutibilidade do produto.

Art. 122. Quando for utilizado o espaço de desenho, o impacto das mudanças no espaço de desenho deve ser considerado contra o espaço de desenho registrado e avaliada a necessidade de ações regulatórias.

Art. 123. O gerenciamento de riscos à qualidade deve ser usado para avaliar mudanças planejadas para determinação do impacto potencial na qualidade do produto, sistemas de qualidade, documentação, validação, status regulatório, calibração, manutenção ou qualquer outro sistema para evitar consequências não intencionais e planejar todos os esforços de validação, verificação ou requalificação de processos necessários.

Art. 124. As mudanças devem ser autorizadas e aprovadas pelo pessoal responsável conforme definido pelo sistema de qualidade.

Art. 125. Dados de suporte, como, por exemplo, cópias de documentos, devem ser revisados, para confirmar que o impacto da mudança foi demonstrado antes da aprovação final.

Art. 126. Após a implementação, e quando apropriado, uma avaliação da eficácia da mudança deve ser realizada para confirmar que a mudança foi bem-sucedida.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 127. As diretrizes incrementais em relação à validação de processos dispostas na seção V não se aplicam aos produtos legados mantidos em estado de controle sem mudanças.

Art. 128. As diretrizes incrementais em relação à validação de processos dispostas na seção V aplicam-se a todos os novos produtos que entrem em produção comercial doze meses após a vigência desta norma.

Art. 129. As diretrizes do art. 88, referentes ao monitoramento de temperatura, terão a vigência determinada conforme disposições específicas das Boas Práticas de Distribuição, Armazenagem e Transporte em vigor.

Art. 130. As diretrizes do art. 105 não se aplicam à determinação dos limites de aceitação de estudos de validação de limpeza que tenham sido executados anteriormente a vigência desta norma.

Art. 131. 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. 132. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 dias após sua publicação.

DIRETOR PRESIDENTE



Documento assinado eletronicamente por **Ronaldo Lucio Ponciano Gomes, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**, em 13/05/2019, às 12:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0585081** e o código CRC **0A41B9E0**.