

---

**ADVERTÊNCIA**

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União

---



**Ministério da Saúde**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**RESOLUÇÃO RDC Nº 204, DE 14 DE NOVEMBRO DE 2006**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto no- 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1o- e 3o- do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria no- 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 6 de novembro de 2006, e

Considerando o disposto na Lei no- . 6.360, de 23 de setembro de 1976 e no seu Regulamento, o Decreto no- . 79.094, de 5 de janeiro de 1977;

Considerando a Resolução RDC no- . 196, de 29 de junho de 2005;

Considerando a Lei no- . 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

Considerando a necessidade de padronizar as ações da Vigilância Sanitária referente aos Insumos Farmacêuticos a serem utilizados na fabricação de medicamentos e na manipulação de medicamentos;

Considerando ainda que todo o segmento envolvido na distribuição e fracionamento é responsável solidário pela identidade, eficácia, qualidade e segurança dos Insumos Farmacêuticos;

Adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Determinar a todos os estabelecimentos que exerçam as atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, conforme Anexo da presente Resolução.

Art. 2º Instituir como norma de inspeção para os órgãos de vigilância sanitária do SUS o Anexo - Regulamento técnico das Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos.

Parágrafo único Fica a empresa fracionadora responsável pela qualidade dos Insumos Farmacêuticos fracionados.

Art. 3º Os insumos farmacêuticos estéreis não podem ser fracionados.

Art. 4º As empresas de que trata esta norma somente podem comercializar com empresas autorizadas pela autoridade sanitária federal e licenciadas pela autoridade sanitária das unidades federadas em que se localizam.

Art. 5º Ficam proibidas a importação e comercialização de insumos farmacêuticos destinados à fabricação de medicamentos que ainda não tiverem a sua eficácia terapêutica avaliada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Parágrafo único. Excetuar do disposto no caput deste artigo a utilização com a estrita finalidade de pesquisas e trabalhos médicos e científicos.

Art. 6º Fica instituído que as empresas terão um prazo de 180 dias para cumprir os itens do capítulo de validação do anexo I desta Resolução.

Parágrafo único. Excetua-se do disposto no caput deste artigo o item 13.3.1 do anexo desta Resolução.

Art. 7º A inobservância ou desobediência ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, na forma

da Lei no- . 6.437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.

Art. 8º Ficam revogadas a RDC no- . 35 de 25 de fevereiro de 2003 (DOU 07/03/2003) e a RDC No- 47, de 2 de Junho de 2000.

Art. 9º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

## **DIRCEU RAPOSO DE MELLO**

### **ANEXO**

## **REGULAMENTO TÉCNICO DAS BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E FRACIONAMENTO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS**

### **GLOSSÁRIO**

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS
2. GERENCIAMENTO DA QUALIDADE
  - 2.1. Princípios
  - 2.2. Responsabilidades
  - 2.3. Revisão da Qualidade do Insumo Farmacêutico
  - 2.4. Auto-inspeções da Qualidade
3. PESSOAL
  - 3.1. Generalidades
  - 3.2. Treinamento
  - 3.3. Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta.
4. EDIFÍCIOS E INSTALAÇÕES
  - 4.1. Generalidades
  - 4.2. Áreas de Armazenamento
  - 4.3. Área de Fracionamento
  - 4.4. Área de Controle da Qualidade
  - 4.5. Áreas de amostragem
  - 4.6. Áreas Auxiliares
  - 4.7. Água
  - 4.8. Sanitização
  - 4.9. Gerenciamento de Resíduos
5. EQUIPAMENTOS
  - 5.1. Generalidades
  - 5.2. Manutenção e Limpeza de Equipamentos
  - 5.3. Calibração e verificação dos equipamentos e instrumentos de medição e ensaio
  - 5.4. Sistemas Computadorizados
6. DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS
  - 6.1. Generalidades
  - 6.2. Sistema de Documentação
  - 6.3. Registros de Limpeza, Sanitização, Manutenção e Uso dos Equipamentos, Salas e Áreas.
  - 6.4. Especificações de Insumos farmacêuticos, Materiais de Embalagem e de Rotulagem
  - 6.5. Registros dos Insumos Farmacêuticos Fracionados
  - 6.6. Registros de Controle da Qualidade
7. CONTROLE DE MATERIAIS
  - 7.1. Controles Gerais
  - 7.2. Qualificação de Fornecedores
  - 7.3. Recebimento e Quarentena
  - 7.4. Amostragem de Insumos Farmacêuticos, Materiais de Embalagem e de Rotulagem
  - 7.5. Armazenamento
8. FRACIONAMENTO E CONTROLES DE OPERAÇÃO
9. EMBALAGEM E ROTULAGEM
10. EXPEDIÇÃO
11. TRANSPORTE DE INSUMO
13. VALIDAÇÃO
  - 13.1. Generalidades
  - 13.2. Política de Validação
  - 13.3. Documentação
  - 13.4. Qualificação
  - 13.5. Validação de Métodos Analíticos

- 13.6. Validação de Limpeza
- 13.7. Validação das operações do fracionamento
- 13.8. Revalidação
- 14. CONTROLE DE MUDANÇA
- 15. REPROVAÇÃO
- 16. RECLAMAÇÃO, RECOLHIMENTO E DEVOLUÇÃO

## GLOSSÁRIO

### Ajuste

Operação destinada a fazer com que um instrumento de medida tenha desempenho compatível com o seu uso, utilizando-se como referência um padrão de trabalho (padrão de controle).

### Ambiente

Espaço fisicamente determinado e específico para o desenvolvimento de determinada(s) atividade(s), caracterizado por dimensões e instalações diferenciadas. Um ambiente pode se constituir de uma sala ou de uma área.

### Amostra de Referência ou Amostra de Retenção

Amostra de Insumo Farmacêutico, conservada pelo distribuidor, devidamente identificada.

### Antecâmara

Espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas.

A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada por pessoas ou materiais.

### Área

Espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sob condições ambientais específicas.

### Áreas Operacionais

Áreas cujas operações têm contato direto com os Insumos Farmacêuticos.

### Armazenamento

Procedimento que possibilita o estoque ordenado e racional de materiais.

### Amostra representativa

Quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise.

### BPDF

Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos.

### Calibração

Conjunto de operações que estabelecem, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medição, sistema, ou valores apresentados por um material de medida, comparados àqueles obtidos com um padrão de referência correspondente.

### CAS

“Chemical Abstracts Service” - Referência Internacional de Substâncias Químicas.

Contaminação

Introdução indesejada de impurezas de natureza química, microbiológica ou material estranho na matéria-prima ou insumo farmacêutico durante o fracionamento, amostragem, embalagem, armazenamento ou transporte.

Contaminação-cruzada

Contaminação de determinado insumo farmacêutico por outro Insumo Farmacêutico, durante as operações.

DCB - Denominação Comum Brasileira

Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovado pelo Órgão Federal responsável pela Vigilância Sanitária.

DCI - Denominação Comum Internacional

Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovado pela Organização Mundial de Saúde.

Depósito de material de limpeza

Sala destinada à guarda de aparelhos, utensílios e materiais utilizados na limpeza.

Devolução

Retorno ao fabricante ou ao distribuidor de insumos farmacêuticos, por estar em desacordo com as especificações dos compêndios oficiais ou outros motivos, excluindo exigências comerciais.

Desvio da qualidade

Não atendimento aos requisitos da qualidade estabelecidos para Insumos Farmacêuticos.

Distribuição

Qualquer atividade de armazenamento, fornecimento e expedição dos Insumos Farmacêuticos excluindo-se a de fornecimento ao público.

Documentação

Conjunto de documentos que definem e registram as especificações e as operações dos Insumos Farmacêuticos

Embalagem Primária

Recipiente destinado ao acondicionamento e envase de Insumos

Farmacêuticos que mantém contato direto com os mesmos.

Embalagem Secundária

Recipiente destinado ao acondicionamento de Insumos Farmacêuticos em sua embalagem primária, não mantendo contato com os mesmos.

Empresa

Pessoa Jurídica que segundo as leis vigentes de comércio, explore a atividade econômica com Insumos Farmacêuticos abrangidos por este Regulamento.

#### Especificação

Parâmetros, seus limites documentados e respectivas metodologias a que devem atender os Insumos Farmacêuticos.

#### Estabelecimento

Unidade da empresa destinada ao comércio atacadista de Insumos Farmacêuticos.

#### Fabricante

Empresa que realiza as operações e processos necessários para a obtenção de Insumos Farmacêuticos.

#### Fracionamento

Processo que visa à divisão em quantidades menores dos Insumos Farmacêuticos, preservando as especificações da qualidade e dados de identificação e rotulagem originais englobando as operações de pesagem/medida, embalagem e rotulagem.

#### Gerenciamento da qualidade

O Gerenciamento da Qualidade determina e implementa a "Política da Qualidade", ou seja, as intenções e direções globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa.

#### Gerenciamento de resíduos

Atividade que engloba as etapas desde a formação dos resíduos até o destino final.

#### Impureza

Qualquer componente não desejável, presente no insumo farmacêutico.

#### Insumo farmacêutico

Droga ou substância aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada ao emprego em medicamento.

#### Insumo farmacêutico ativo

Droga ou substância ativa destinada a emprego em medicamentos.

Insumo farmacêutico altamente ativo Toda substância (fármaco) cuja dose terapêutica possa ser inferior a 5 (cinco) mg, por exemplo: prostaglandinas, imunossupressores, alguns psicotrópicos e alguns entorpecentes.

Insumo farmacêutico altamente sensibilizante Toda substância capaz de desenvolver uma reação sensibilizante em pequenas doses ou em doses cumulativas (penicilinas, cefalosporinas e respectivos derivados).

#### Insumo farmacêutico crítico

Insumo que tem maior probabilidade de ter sua especificação afetada em virtude das condições do fracionamento.

#### Instalação

Espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos.

#### Limpeza

Remoção de sujidades de qualquer superfície, por fricção manual ou auxílio de máquina.

#### Lote

Quantidade definida de Insumos Farmacêuticos, obtidos em um único processo/operação, cuja característica essencial é a homogeneidade.

#### Material

Termo usado para denotar materiais de laboratório (ex: filtros, vidrarias, reagentes), insumo farmacêutico, material de embalagem e material impresso.

Material de embalagem Invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger e manter os insumos farmacêuticos.

#### Monitoramento ambiental

Procedimentos estabelecidos que tenham como objetivo a verificação do cumprimento dos parâmetros de limpeza, temperatura, umidade e microbiológico com seus respectivos registros.

#### Número de lote

Combinação definida de números e/ou letras que identificam um determinado lote, visando assegurar a rastreabilidade do mesmo.

#### Operações

Conjunto de atividades executadas visando atender as BPDF para Insumos Farmacêuticos.

#### Ordem de fracionamento

Documento de referência para o fracionamento de um ou parte de lote de insumo farmacêutico, que contemple as informações preestabelecidas.

#### Origem

País de produção ou industrialização dos Insumos Farmacêuticos.

#### Padrão de referência primário

Uma substância cujo elevado grau de pureza e autenticidade foram demonstrados por meio de testes analíticos.

#### Padrão de referência secundário

Substância da qualidade e de pureza estabelecidas, comparada a um padrão de referência primário.

#### Prazo de validade

Tempo durante o qual o insumo farmacêutico poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil definido pelo fabricante, fundamentado nos estudos de estabilidade específicos, desde que mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas.

#### Procedimento Operacional Padrão (POP)

Descrição pormenorizada de técnicas e operações a serem utilizadas nas atividades abrangidas por este Regulamento.

#### Procedência

País de embarque dos Insumos Farmacêuticos.

### Qualificação

Ação de provar e de documentar que os equipamentos ou os sistemas subordinados estão devidamente instalados e operam corretamente e conduzem aos resultados previstos. A qualificação é parte da validação, mas as etapas individuais da qualificação não constituem a validação do processo.

### Quarentena

Retenção temporária dos Insumos Farmacêuticos e materiais de embalagens, isolados fisicamente ou por outros meios que impeçam a sua utilização, enquanto esperam decisão quanto à aprovação ou reprovação.

### Rastreabilidade

Conjunto de informações que permitem o acompanhamento e a revisão das operações efetuadas para cada lote dos Insumos Farmacêuticos.

### Reconciliação

Procedimento que tem como objetivo fazer uma comparação nas diferentes etapas de fracionamento de um lote de insumo farmacêutico, entre a quantidade real de materiais e a quantidade teórica estabelecida.

### Responsável Técnico

Profissional legalmente habilitado, com inscrição em autarquia profissional, reconhecido pela Autoridade Sanitária para a atividade que a empresa realiza na área de insumos abrangidos por este Regulamento.

### Rótulo

Identificação impressa, litografada, pintada, gravada a fogo, a pressão ou auto-adesiva, aplicada diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do insumo farmacêutico e durante o seu transporte ou armazenamento.

### Sala

Ambiente envolto por paredes em todo seu perímetro e uma porta.

### Sistema

Disposição das partes ou dos elementos de um todo, coordenados entre si, e que funcionam como estrutura organizada.

### Utensílios

Objetos que servem de meios ou instrumentos para as operações, adequados para os fins a que se destinam.

### Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

## 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. As empresas de que trata esta norma devem ser detentoras de autorização de funcionamento e licença sanitária devidamente atualizada, e suas atividades regularmente inspecionadas pelas autoridades sanitárias competentes.

1.2. Este regulamento estabelece os procedimentos e as práticas que as empresas devem aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para importar, exportar, armazenar, distribuir, fracionar e embalar insumos farmacêuticos sejam adequados para garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de medicamentos.

1.3. As empresas devem garantir que os insumos farmacêuticos sejam adequados para o uso pretendido e que mantenham as características e especificações do fabricante, prevenindo desvios, adotando cuidados na aplicação dos seus procedimentos, em todos os setores.

1.4. A política da Qualidade e os conceitos de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento estão inter-relacionados, e estão descritos com a finalidade de enfatizar suas relações e suas importâncias fundamentais para a distribuição e fracionamento dos insumos farmacêuticos.

1.5. As empresas devem possuir recursos humanos, infraestrutura física, equipamentos e procedimentos escritos que atendam às recomendações deste regulamento.

1.6. É de responsabilidade da administração da empresa prever e prover recursos humanos e materiais necessários à operacionalização das atividades.

## 2. GERENCIAMENTO DA QUALIDADE

### 2.1. Princípios

2.1.1. A qualidade deve ser de responsabilidade de todos os colaboradores da empresa.

2.1.2. A empresa deve estabelecer, documentar, implementar e manter um sistema eficaz para o gerenciamento da qualidade, com a participação ativa da gerência e de todo pessoal envolvido nas atividades contempladas nesta norma.

2.1.3. O sistema para o gerenciamento da qualidade deve abranger a estrutura organizacional, os Procedimentos, o fracionamento, os recursos e as atividades necessárias para assegurar que o insumo farmacêutico esteja em conformidade com as especificações pretendidas da qualidade. Todas as atividades relacionadas devem ser definidas e documentadas.

2.1.4. Deve existir uma Unidade da Qualidade que seja responsável por assegurar que os insumos farmacêuticos estejam dentro dos padrões da qualidade exigidos e que possam ser utilizados para os fins propostos.

2.1.5. A Unidade da Qualidade deve ser independente do fracionamento compreendendo as responsabilidades da Garantia da Qualidade (GQ) e do Controle da Qualidade (CQ), que faça cumprir as responsabilidades da distribuição e do fracionamento. A Unidade da Qualidade pode ser constituída por um único indivíduo ou grupo ou departamento, dependendo do tamanho e da estrutura da organização.

2.1.5.1. A unidade da qualidade das empresas que exercem as atividades de distribuição e armazenamento de insumos farmacêuticos compreende as responsabilidades da Garantia da Qualidade (GQ) e do Controle da Qualidade (CQ), quando este for realizado pela empresa.

2.1.6. Os insumos farmacêuticos apenas podem ser liberados por funcionários definidos e autorizados pela Unidade da Qualidade.

2.1.7. Todas as atividades relacionadas à qualidade devem ser registradas.

2.1.8. Todos os desvios da qualidade devem ser investigados, documentados e justificados.

2.1.9. Todas as decisões e medidas tomadas resultantes de um desvio da qualidade devem ser registradas, assinadas, datadas e anexadas aos correspondentes registros do lote.

2.1.10. Nenhum material deve ser utilizado antes da conclusão satisfatória da avaliação pela Unidade da Qualidade.

2.1.11. Devem existir procedimentos para notificar a Unidade da Qualidade, sempre que ocorrer desvios da qualidade incluindo as ações relacionadas.

### 2.2. Responsabilidades

### 2.2.1. Introdução

2.2.1.1. Os postos principais do Fracionamento, do Controle da Qualidade e da Unidade da Qualidade devem ser ocupados por pessoas que trabalhem em período integral na empresa. Pode haver necessidade de delegar algumas funções, entretanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

2.2.1.2. Os responsáveis pelos setores de Fracionamento, Controle da Qualidade e Unidade da Qualidade devem estar habilitados conforme legislação vigente do respectivo conselho de classe.

2.2.1.3. Devem existir responsáveis distintos para as atividades de Fracionamento, Controle da Qualidade e Unidade da Qualidade.

2.2.1.4. Os responsáveis pelo setor de Fracionamento e Unidade da Qualidade devem exercer em conjunto determinadas atividades relativas à qualidade, tais como:

- a) Elaboração e atualização dos procedimentos operacionais padrão e demais documentos;
- b) Monitoramento e o controle do ambiente de fracionamento;
- c) Implementação e monitoramento dos programas de saúde, que devem contemplar higiene, vestuário e conduta;
- d) Calibração e qualificação de equipamentos e instrumentos envolvidos no processo;
- e) Treinamento, incluindo a aplicação dos princípios das BPDF;
- f) Qualificação de fornecedores;
- g) Aprovação e o monitoramento de empresas prestadoras de serviço;
- h) Elaboração de especificações e monitoramento das condições de armazenamento dos materiais;
- i) Arquivamento de documentos e registros;
- j) Monitoramento do cumprimento das Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos;
- k) Inspeção, investigação e amostragem de modo a monitorar os fatores que possam afetar a qualidade do insumo farmacêutico;
- l) Validação de limpeza e processo de fracionamento de insumos farmacêuticos.

### 2.2.2. Responsabilidades da Unidade da Qualidade

2.2.2.1. A Unidade da Qualidade deve gerenciar todas as atividades relacionadas à qualidade.

2.2.2.2. As responsabilidades principais da Unidade da Qualidade não devem ser delegadas. Estas responsabilidades devem ser definidas e documentadas contemplando as seguintes atividades:

- a) Liberar ou rejeitar todos os insumos farmacêuticos;
- b) Estabelecer e monitorar um sistema para liberar ou rejeitar insumos farmacêuticos, materiais de embalagem e rotulagem;
- c) Revisar a documentação dos registros de insumos farmacêuticos antes de sua liberação para a expedição;
- d) Certificar-se de que os desvios da qualidade sejam investigados e as ações corretivas implementadas;
- e) Gerenciar as atividades para a guarda, armazenamento e documentação das amostras de retenção;
- f) Aprovar todos os procedimentos, especificações e instruções que impactam na qualidade do insumo farmacêutico;
- g) Aprovar o Programa de auto-inspeção e certificar-se de que é executado;
- h) Aprovar as especificações técnicas para contratação de serviços de terceirização;
- i) Aprovar qualquer alteração nas instalações, nos equipamentos, procedimentos e processos;
- j) Elaborar plano mestre, protocolos e relatórios de validação e assegurar que sejam feitas as validações necessárias;
- k) Certificar-se que as reclamações e devoluções relacionadas à qualidade devem ser registradas, investigadas e documentadas. Quando necessário, as ações corretivas devem ser implementadas;
- l) Executar revisões da qualidade do insumo farmacêutico, conforme descrito item 2.3 desta norma;
- m) Aprovar o programa de monitoramento ambiental e certificar-se de que é executado;
- n) Aprovar e promover o Programa de Treinamento e certificar-se de que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos pessoal;
- o) Determinar e acompanhar o recolhimento de insumo farmacêutico;
- p) Aprovar o programa de calibração, manutenção preventiva e corretiva, e garantir sua correta execução;
- q) Certificar-se de que existe um sistema eficaz de manutenção e calibração de equipamentos;
- r) Autorizar a emissão da Ordem de Fracionamento;
- s) Garantir que instalações e equipamentos estejam qualificados;
- t) Aprovar os procedimentos relacionados aos sistemas computadorizados;
- u) Definir as análises a serem realizadas nos insumos farmacêuticos fracionados para assegurar que suas especificações não sejam alteradas durante o fracionamento.

### 2.2.3. Responsabilidades do Controle da Qualidade

2.2.3.1. As responsabilidades principais do Controle da Qualidade não podem ser delegadas. Estas responsabilidades devem ser definidas e documentadas descrevendo claramente estas atividades:

a) Elaborar, atualizar e revisar:

I Especificações e métodos analíticos para insumos farmacêuticos e materiais de embalagem;

II Procedimentos de amostragem;

III Procedimentos para monitoramento ambiental;

IV Procedimentos relativos aos padrões de referência;

V Procedimentos relativos às amostras de referência futura.

b) Executar análises para aprovação ou reprovação de insumos farmacêuticos e materiais de embalagem;

c) Emitir laudo analítico de cada lote de material analisado;

d) Aprovar e monitorar as análises realizadas ou as previstas em contrato de terceirização, conforme legislação vigente;

e) Participar da investigação das reclamações e devoluções dos insumos farmacêuticos;

f) Assegurar a correta identificação dos materiais, instrumentos e equipamentos de laboratório;

g) Validar as metodologias analíticas não farmacopêicas;

h) Investigar os resultados fora de especificação, de acordo com procedimentos;

i) Executar a verificação dos equipamentos e instrumentos do laboratório;

j) Executar as análises de monitoramento ambiental.

### 2.2.4. Responsabilidades do Setor de Fracionamento

2.2.4.1. As responsabilidades do setor de fracionamento devem ser definidas e documentadas contemplando as seguintes atividades:

a) Elaborar os procedimentos operacionais padrão do fracionamento e assegurar que sejam implementados;

b) Participar da elaboração e revisão do modelo da ordem de fracionamento dos insumos farmacêuticos e dos procedimentos relacionados;

c) Assegurar que o processo de fracionamento (pesagem/medida, embalagem, fechamento e rotulagem) seja executado acordo com procedimentos apropriados;

d) Revisar todos os registros do fracionamento e assegurar de que estejam completos e assinados;

e) Garantir que todos os desvios do processo de fracionamento sejam registrados e encaminhados à Unidade da Qualidade;

f) Garantir que as instalações e equipamentos encontrem-se limpos, higienizados e devidamente identificados;

g) Garantir que as calibrações e os controles de equipamentos necessários sejam executados e registrados e que os registros estejam disponíveis;

h) Propor e avaliar mudanças no processo de fracionamento ou nos equipamentos;

i) Executar a verificação dos equipamentos e instrumentos e manter os registros;

j) Controlar e manter registros de monitoramento ambiental.

### 2.2.5. Responsabilidades do Setor de Distribuição

a) Elaborar os procedimentos operacionais padrão da distribuição e assegurar que sejam implementados;

b) Manter atualizados os dados de distribuição de forma a garantir a rastreabilidade dos insumos farmacêuticos;

c) Distribuir os insumos farmacêuticos de acordo com os procedimentos apropriados;

d) Distribuir os lotes de insumos farmacêuticos obedecendo preferencialmente à regra: primeiro que expira é o primeiro que sai;

e) Garantir que todos os desvios sejam registrados e encaminhados à Unidade da Qualidade;

f) Propor e avaliar mudanças nas operações de distribuição.

### 2.2.6. Responsabilidades do Setor de Armazenamento

- a) Elaborar os procedimentos operacionais padrão do armazenamento e assegurar que sejam implementados;
- b) Assegurar que os insumos farmacêuticos sejam armazenados de acordo com procedimentos apropriados e em locais adequados;
- c) Garantir que as instalações encontrem-se limpas e, quando necessário, higienizadas;
- d) Garantir que todos os desvios sejam registrados e encaminhados à Unidade da Qualidade;
- e) Propor e avaliar mudanças nas operações de armazenamento;
- f) Manter registro de monitoramento ambiental.

### 2.3. Revisão da Qualidade do Insumo Farmacêutico

2.3.1. Revisões regulares da qualidade dos insumos farmacêuticos devem ser conduzidas com o objetivo de verificar a consistência das operações. Tais revisões devem ser conduzidas e documentadas anualmente incluindo:

- a) Revisão de todos os lotes que não se encontram como estabelecido na especificação;
- b) Revisão de todos os desvios e investigações relacionadas;
- c) Revisão de mudanças realizadas nas operações de fracionamento ou métodos analíticos validados;
- d) Revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade;
- e) Revisão de ações corretivas.

2.3.2. Os resultados devem ser analisados e, se necessário, ações corretivas devem ser tomadas, registradas, acompanhadas e concluídas.

### 2.4. Auto-inspeções da Qualidade

2.4.1. Tem como finalidade verificar a conformidade das empresas com os princípios de BPDF, desde a aquisição de materiais até a expedição do insumo farmacêutico. As auto-inspeções devem ser realizadas, no mínimo, anualmente.

2.4.2. Deve ser elaborado procedimento escrito sobre autoinspeções.

A auto-inspeção deve englobar:

- a) Pessoal;
- b) Instalações;
- c) Manutenção de prédios e equipamentos;
- d) Armazenamento de materiais;
- e) Distribuição de insumos farmacêuticos;
- f) Equipamentos;
- g) Fracionamento e controles do fracionamento;
- h) Controle da Qualidade;
- i) Documentação;
- j) Higienização e limpeza;
- k) Programas de validação e revalidação;
- l) Calibração e qualificação de instrumentos e equipamentos;
- m) Recolhimento de insumo farmacêutico do mercado;
- n) Gerenciamento das Reclamações;
- o) Controle de rótulos;
- p) Gerenciamento dos resíduos;
- q) Resultados das auto-inspeções anteriores e ações corretivas adotadas.

2.4.3. O responsável pela Unidade da Qualidade deve nomear uma equipe para conduzir a auto-inspeção, equipe esta que deve ser formada por profissionais qualificados em suas áreas de atuação e familiarizados com as BPDF. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.

2.4.4. A auto-inspeção deve ser documentada e os registros devem conter:

- a) Resultado da auto-inspeção;
- b) Avaliações e conclusões;
- c) Não conformidades detectadas;
- d) Ações corretivas recomendadas e prazos estabelecidos para o atendimento.

2.4.5. Ações corretivas para as não-conformidades observadas no relatório de auto-inspeção devem ser

implementadas e concluídas no prazo determinado.

### 3. PESSOAL

#### 3.1. Generalidades

3.1.1. O estabelecimento e a manutenção da qualidade do insumo farmacêutico dependem dos funcionários que realizam as atividades de que trata esta norma. Deve haver um número adequado de pessoal qualificado pela instrução, pelo treinamento, e/ou pela experiência, para executar, supervisionar e gerenciar as atividades realizadas com insumos farmacêuticos. As responsabilidades e autoridades individuais devem estar estabelecidas em procedimentos escritos, compreendidas e aplicadas por todos os envolvidos.

3.1.2. A empresa deve possuir um organograma. Os funcionários não devem acumular responsabilidades a fim de evitar que a qualidade dos insumos farmacêuticos seja colocada em risco. Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, desde que possuam nível de qualificação satisfatório. Não pode haver ausência ou acúmulo nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPDF.

3.1.3. Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPDF e receber treinamento inicial e contínuo.

#### 3.2. Treinamento

3.2.1. A empresa deve, mediante um programa escrito e definido, promover treinamento de todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do insumo farmacêutico. Atenção especial deve ser dada ao treinamento das pessoas envolvidas nas atividades de fracionamento e do controle da qualidade.

3.2.2. Além de treinamento sobre a teoria e a prática das BPDF, o pessoal recém contratado deve participar do programa de integração e receber treinamento apropriado quanto às suas atribuições e ser treinado e avaliado continuamente.

3.2.3. Os programas de treinamento devem contemplar todo pessoal, serem implementados pelos responsáveis e avaliados periodicamente.

Os registros devem ser mantidos.

3.2.4. O pessoal que trabalha em áreas onde há risco de contaminação e em áreas onde são manuseados os insumos farmacêuticos altamente ativos, tóxicos, infecciosos e altamente sensibilizantes deve receber treinamento específico.

#### 3.3. Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta.

3.3.1. Todos os funcionários devem ser submetidos a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos necessários às atividades desempenhadas, de acordo com legislação específica em vigor.

3.3.2. Todos os funcionários devem ser treinados nas práticas de higiene pessoal e segurança e cumprir as normas estabelecidas. O treinamento deve incluir situações de conduta em caso de doenças contagiosas ou lesão exposta.

3.3.3. Todas as pessoas com suspeita ou confirmação de doença infecciosa ou lesão exposta não podem executar atividades que comprometam a qualidade dos insumos farmacêuticos. Devem ser excluídas das atividades até que a condição de saúde não represente risco à qualidade e a segurança do insumo farmacêutico.

3.3.4. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições fora dos procedimentos estabelecidos que possam interferir na qualidade dos insumos farmacêuticos.

3.3.5. Para minimizar o risco de contaminação, os funcionários devem vestir uniforme limpo e apropriado para cada área.

3.3.6. Todos os uniformes devem estar limpos, higienizados e serem compatíveis com as atividades.

3.3.7. O fornecimento e higienização dos uniformes são de responsabilidade da empresa.

3.3.8. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, a empresa deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.

3.3.9. É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, animais, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos nas áreas operacionais.

3.3.10. O acesso às áreas operacionais deve ser restrito a pessoas autorizadas.

3.3.11. Os visitantes devem ser previamente autorizados, orientados e acompanhados na área por profissional designado.

3.3.12. Os procedimentos de higiene pessoal, inclusive o uso de vestimentas apropriadas, devem ser cumpridos por todas as pessoas que entrarem nas áreas operacionais.

## 4. EDIFÍCIOS E INSTALAÇÕES

### 4.1. Generalidades

4.1.1. O projeto dos edifícios e instalações deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção adequada a fim de evitar a contaminação que possa afetar a qualidade dos insumos farmacêuticos, a preservação do meio ambiente e segurança dos funcionários.

4.1.2. Os edifícios e as instalações devem ser localizados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas.

4.1.3. Os edifícios e as instalações devem ter espaço adequado para a disposição ordenada de equipamentos e materiais de modo a evitar a contaminação e facilitar a limpeza.

4.1.4. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza. Devem ser asseguradas que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos insumos farmacêuticos.

4.1.5. Os sistemas de energia elétrica, iluminação, ar, ventilação e exaustão, bem como o controle e monitoramento de temperatura e umidade devem ser adequados ao armazenamento e fracionamento dos insumos farmacêuticos e ao funcionamento dos equipamentos.

4.1.6. As tubulações fixas, destinadas à condução de fluídos, devem ser devidamente identificadas, conforme legislação vigente, devendo ser empregados conexões ou adaptadores que não sejam trocados entre si.

4.1.7. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a impedir a entrada de insetos e outros animais.

### 4.2. Áreas de Armazenamento

4.2.1. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado dos insumos farmacêuticos e materiais de embalagem, em suas condições de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido e recolhido.

4.2.2. As áreas de armazenamento devem assegurar condições ideais de estocagem. Devem ser limpas, secas e mantidas em temperatura e umidade compatível com os materiais armazenados, não permitindo a contaminação cruzada e ambiental. Estas condições devem ser monitoradas e registradas e, quando necessário controladas.

4.2.3. Nas áreas de recebimento e expedição os materiais devem ser protegidos das variações climáticas.

4.2.4. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas de forma a permitir que os recipientes de materiais recebidos

sejam limpos antes de serem estocados.

4.2.5. As áreas de armazenamento de insumos farmacêuticos fracionados devem ser identificadas e segregadas.

4.2.6. Os insumos farmacêuticos e materiais de embalagem em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento. Essa área deve ser claramente demarcada e o acesso somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas. Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer a mesma segurança, garantindo a não liberação para uso ou comercialização.

4.2.7. Os insumos farmacêuticos devem ser identificados individualmente quanto ao seu status a fim de impedir trocas acidentais.

4.2.8. O armazenamento de materiais devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área segregada e identificada.

4.2.9. Os materiais inflamáveis, explosivos ou outras substâncias perigosas devem ser estocados em áreas seguras e protegidas, devidamente segregados e identificados, de acordo com legislação específica vigente.

4.2.10. O estabelecimento deve dispor de armário resistente e/ou área própria identificada, fechada com chave ou outro dispositivo que ofereça segurança na guarda dos Insumos Farmacêuticos sujeitos ao controle especial, bem como suas amostras de referência e insumos devolvidos, reprovados ou recolhidos.

4.2.11. O armazenamento de materiais impressos deve ser efetuado de forma segura, com acesso restrito, evitando misturas e desvios; devendo ser manuseado por pessoal designado, seguindo procedimentos definidos e escritos.

4.2.12. Materiais promocionais não devem ser armazenados na mesma área de armazenamento dos insumos farmacêuticos.

### 4.3. Área de Fracionamento

4.3.1. O estabelecimento deve possuir salas separadas para o fracionamento dos Insumos Farmacêuticos sólidos, semi-sólidos e líquidos.

4.3.1.1. O acesso para materiais e pessoal deve ser por antecâmaras independentes.

4.3.2. As áreas de fracionamento devem ser compatíveis ao volume das operações e projetadas em espaço segregado.

4.3.3. As áreas de fracionamento devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a evitar a ocorrência de contaminação e erros no processo de fracionamento.

4.3.4. As salas de fracionamento dos insumos farmacêuticos devem ter suas instalações com sistema de iluminação, ventilação, exaustão, temperatura e umidade adequadas. Devem ser regularmente monitoradas durante o período de fracionamento e em repouso, a fim de assegurar o cumprimento das especificações da área.

4.3.5. O fracionamento de substâncias cáusticas, ácidas e irritantes deve ser realizado em capelas com exaustão adequadas para este fim.

4.3.6. Nas áreas onde os insumos farmacêuticos e os materiais de embalagem primária estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores devem ser lisas, impermeáveis, laváveis, resistentes, livres de rachaduras e de fácil limpeza, permitindo a higienização e não devendo liberar partículas.

4.3.7. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetados e instalados de modo a facilitar a limpeza. Sempre que possível o acesso para manutenção deve estar localizado externamente.

4.3.8. Os ralos, quando necessários, devem ser de tamanho adequado, sifonados e tampados, para evitar os refluxos de líquidos ou gás e mantidos fechados.

4.3.9. Nas salas de fracionamento não pode haver ralos.

4.3.10. Os resíduos do fracionamento devem ser acondicionados e descartados apropriadamente, conforme legislação vigente.

4.3.11. O fracionamento de insumos farmacêuticos altamente ativos, antibióticos, hormônios, substâncias citotóxicas e altamente sensibilizantes deve ser realizado em salas dedicadas e segregadas, com sistemas de fluxo de ar completamente independentes, projetados especificamente para este fim, de modo a evitar contaminação cruzada.

4.3.13. Procedimentos adequados devem ser estabelecidos para evitar a contaminação cruzada decorrente da circulação de pessoas e de materiais.

4.3.14. As atividades de fracionamento de quaisquer materiais não farmacêuticos não devem ser realizadas nas mesmas salas e equipamentos usados para fracionamento do insumo farmacêutico.

4.3.15. Os insumos farmacêuticos que forem utilizados em outras classes de produtos poderão ser fracionados na mesma sala de fracionamento, desde que obedecidos os mesmos critérios do fracionamento de insumos farmacêuticos e observada a validação de limpeza.

#### 4.4. Área de Controle da Qualidade

4.4.1. Os laboratórios de Controle da Qualidade devem ser projetados de forma a facilitar as operações neles realizadas. Devem dispor de espaço suficiente para evitar a ocorrência de misturas e de contaminação cruzada.

4.4.2. O laboratório deve ser projetado considerando a utilização de materiais de construção adequados e deve possuir conjunto de dispositivos que assegurem as condições ambientais para a realização das análises e a proteção da saúde do pessoal.

4.4.3. Devem existir salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

4.4.4. Os laboratórios de Controle da Qualidade devem estar separados das demais áreas operacionais. As áreas onde forem realizados os ensaios físico-químicos e microbiológicos devem ser separadas e contar com instalações independentes.

4.4.5. A amostra de referência do insumo farmacêutico fracionado deve ser armazenada em área adequada, sob a responsabilidade e guarda do Controle da Qualidade, obedecendo às condições de armazenamento estabelecidas pelo fabricante.

#### 4.5. Áreas de amostragem

4.5.1. Toda amostragem deve ser feita em local adequado.

4.5.2. As áreas destinadas à amostragem dos insumos farmacêuticos, quando localizadas em áreas distintas do fracionamento, devem ser projetadas e separadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado, que evite a ocorrência de contaminação cruzada.

4.5.2.1. O acesso para materiais e pessoal deve ser por antecâmaras independentes.

4.5.3. A amostragem de insumos farmacêuticos altamente ativos, antibióticos, hormônios, substâncias citotóxicas e altamente sensibilizantes deve ser realizada em salas dedicadas e segregadas, com sistemas de fluxo de ar completamente independentes de modo a evitar contaminação cruzada.

#### 4.6. Áreas Auxiliares

4.6.1. As salas de descanso e refeitório devem ser separadas das demais áreas.

4.6.2. Vestiários, lavatórios e sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados para o número de usuários. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas operacionais. Devem estar sempre limpos e sanitizados.

4.6.3. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas operacionais e de controle da qualidade.

4.6.4. Deve existir um local específico para lavagem dos utensílios do fracionamento e da amostragem.

#### 4.7. Água

4.7.1. As empresas devem ser abastecidas com água potável.

4.7.2. Quando a empresa possuir caixa d'água esta deve estar devidamente protegida para evitar a entrada de insetos, aves, roedores ou outros contaminantes.

4.7.3. Deve haver procedimento escrito para a limpeza periódica da caixa d'água, mantendo-se os registros que comprovem sua realização.

4.7.4. Devem ser feitos periodicamente testes físico-químicos e microbiológicos, para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se seus respectivos registros.

4.7.5. Quando os resultados dos testes analíticos da água potável estiverem fora dos limites estabelecidos pela legislação vigente, as causas devem ser apuradas e ações corretivas identificadas e registradas.

4.7.6. Deve existir água apropriada para as análises realizadas no laboratório de controle da qualidade.

#### 4.8. Sanitização

4.8.1. As instalações devem ser mantidas em condições de limpeza e sanitização adequadas.

4.8.2. Devem ser estabelecidos procedimentos escritos, contendo as responsabilidades, as programações de limpeza e sanitização, os métodos, os equipamentos, utensílios e os materiais a serem usados na limpeza das instalações.

4.8.2.1. Deve existir depósito de material de limpeza.

4.8.3. Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para o uso de raticidas, inseticidas, fungicidas, fumegantes, sanitizantes e agentes de limpeza utilizados para prevenir a contaminação de equipamentos, utensílios, material de embalagem e rotulagem e insumos farmacêuticos.

#### 4.9. Gerenciamento de Resíduos

4.9.1. Devem existir procedimentos escritos para o gerenciamento dos resíduos, conforme legislação vigente, devendo ser de conhecimento prévio de todos os funcionários. Devem ser registrados os controles realizados e sua freqüência.

4.9.2. Os resíduos devem estar armazenados de maneira segura até a sua destinação. Os recipientes para o material de descarte devem estar identificados. As substâncias tóxicas e os materiais inflamáveis devem ser guardados em locais conforme exigido pela Legislação vigente.

### 5. EQUIPAMENTOS

#### 5.1. Generalidades

5.1.1. Os equipamentos devem ser projetados, instalados e mantidos de forma que:

- a) sejam apropriados ao uso para o qual se destinam;
- b) facilitem sua manutenção e limpeza;
- c) minimizem o risco de contaminação.

5.1.2. Os equipamentos devem ser identificados de modo a permitir a sua rastreabilidade quanto ao seu uso, limpeza e manutenção.

5.1.3. Os equipamentos devem ser qualificados, quando aplicável.

5.1.4. Equipamentos e/ou instrumentos com defeito, em desuso ou inadequados ao uso devem ser imediatamente identificados, consertados ou retirados das áreas. A manutenção e os consertos devem ser documentados.

5.1.5. Os sistemas de controle e monitoramento de temperatura e umidade das áreas operacionais devem ser mantidos em condições adequadas de limpeza, conservação, manutenção e operação.

## 5.2. Manutenção e Limpeza de Equipamentos

5.2.1. Deve ser estabelecido um Programa de Manutenção de Equipamentos.

5.2.2. As programações e os procedimentos para a manutenção preventiva e corretiva devem se basear nas especificações dos fabricantes. A manutenção deve ser registrada.

5.2.3. Serviços de manutenção preventiva e/ou corretiva podem ser terceirizados.

5.2.4. Devem ser estabelecidos procedimentos escritos de limpeza e sanitização de equipamentos. Os procedimentos devem conter instruções que permitam limpeza de maneira reprodutível e eficaz. Devem estar incluídos nos procedimentos:

- a) Atribuição da responsabilidade para a limpeza e sanitização do equipamento;
- b) Programações da limpeza, incluindo, quando apropriado, sanitização;
- c) Descrição completa dos métodos e dos materiais, incluindo a diluição dos agentes de limpeza utilizados;
- d) Quando apropriadas, instruções para desmontar e remontar cada peça do equipamento para assegurar a limpeza sanitização;
- e) Instruções para a liberação de limpeza do equipamento após o fracionamento de um lote;
- f) Instruções para a proteção do equipamento após a limpeza;
- g) Verificação e liberação do equipamento antes do uso;
- h) Estabelecimento do tempo máximo entre a conclusão do processo e a limpeza do equipamento desde que este se significativo para o procedimento de limpeza;
- i) Estabelecimento do tempo máximo entre a limpeza do equipamento e o próximo uso assim como quais os parâmetros devem ser reavaliados.

5.2.5. Os utensílios devem ser limpos, armazenados, sanitizados, identificados quanto à condição de limpeza e, quando apropriado, esterilizados para prevenir a contaminação.

5.2.6. Os equipamentos devem ser limpos entre o fracionamento de insumos farmacêuticos para impedir a contaminação cruzada.

5.2.7. Devem ser estabelecidos critérios de aceitação para limites de resíduos e seleção de agentes de limpeza.

5.2.8. O equipamento deve ser identificado de acordo com a sua condição de limpeza.

## 5.3. Calibração e verificação dos equipamentos e instrumentos de medição e ensaio

5.3.1. Os equipamentos e instrumentos utilizados nas operações de pesagem, medida, registros e controles, devem ser submetidos à manutenção e calibração de acordo com procedimentos escritos.

5.3.2. As calibrações devem ser executadas por pessoal capacitado, utilizando padrões rastreáveis e certificados, com procedimentos reconhecidos oficialmente, em função da frequência de uso do equipamento e dos registros das verificações dos mesmos.

5.3.2.1. Os equipamentos e os instrumentos devem ser verificados diariamente, ou antes, de serem utilizados e mantidos seus respectivos registros.

5.3.3. A etiqueta com data referente à última calibração deve estar afixada no equipamento.

#### 5.4. Sistemas Computadorizados

5.4.1. Os sistemas computadorizados devem ter controles suficientes para impedir o acesso, mudanças não autorizadas e omissões de dados.

5.4.2. Devem existir registros de todas as alterações evidenciando os responsáveis.

5.4.3. Devem ser estabelecidos procedimentos que previnam a inserção de dados incorretos no sistema computadorizado.

5.4.4. Os procedimentos escritos devem estar disponíveis aos responsáveis pela operação e pela manutenção de sistemas computadorizados.

5.4.5. Os incidentes relacionados aos sistemas computadorizados que podem afetar a confiabilidade dos registros ou dos resultados de teste devem ser registrados e investigados.

5.4.6. As mudanças nos sistemas computadorizados devem ser feitas de acordo com procedimentos para alterações e devem ser formalmente autorizadas, documentadas e testadas. Os registros de todas as mudanças devem ser mantidos, incluindo as modificações e as melhorias realizadas no sistema.

5.4.7. Deve haver um sistema alternativo para recuperação de dados no caso de falhas que resultem na perda dos registros.

5.4.8. Devem ser estabelecidos para todos os sistemas computadorizados meios de assegurar a proteção dos dados.

5.4.9. Deve existir uma forma segura e atualizada de armazenamento de dados, em meio eletrônico, compatível com tecnologias disponíveis.

### 6. DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS

#### 6.1. Generalidades

6.1.1. A documentação constitui parte essencial do sistema da qualidade e deve estar relacionada com todos os aspectos das BPDF. Todos os documentos devem estar facilmente disponíveis.

6.1.2. Os dados devem ser registrados de modo confiável.

#### 6.2. Sistema de Documentação

6.2.1. Toda documentação relacionada às BPDF deve ser elaborada, revisada, aprovada, atualizada e distribuída pelos respectivos responsáveis, de acordo com procedimentos escritos.

6.2.2. Os documentos devem estar disponíveis em meio eletrônico, impresso ou em outras formas adequadas.

6.2.3. Documentos impressos não devem ter rasuras. Registros alterados, autorizados pelos responsáveis, devem possibilitar a identificação do dado anterior e estar assinados e datados.

6.2.4. O preenchimento dos registros deve ser realizado imediatamente após a execução das atividades identificando o responsável pela execução.

6.2.5. A emissão, revisão, substituição, retirada e distribuição dos documentos devem ser controladas.

6.2.6. Os documentos originais devem ser revisados e atualizados conforme procedimentos estabelecidos, mantendo o histórico das revisões.

6.2.7. Deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão anterior.

6.2.8. Documentos e registros devem ser retidos e o período de retenção deve ser estabelecido em procedimentos.

6.2.9. Documentos e registros referentes às operações com insumos farmacêuticos devem ser arquivados por 1 (um) ano após o vencimento da validade do lote.

6.2.10. Documentos e registros dos insumos farmacêuticos sujeitos a controle especial devem ser arquivados conforme legislação vigente.

6.2.11. Quando as assinaturas eletrônicas forem utilizadas em documentos, essas devem ser autênticas e seguras.

6.3. Registros de Limpeza, Sanitização, Manutenção e Uso dos Equipamentos, Salas e Áreas.

6.3.1. Os registros de uso, limpeza, sanitização e manutenção dos equipamentos, salas e áreas devem conter a data, hora, o insumo farmacêutico anterior, insumo farmacêutico atual (quando aplicável) e o número do lote de cada insumo farmacêutico fracionado, bem como a identificação da pessoa que executou a limpeza e a manutenção. Os registros devem ser rastreáveis e estarem prontamente disponíveis.

6.3.2. Os registros de limpeza e sanitização devem estar disponíveis ou anexados à ordem de fracionamento.

6.4. Especificações de Insumos farmacêuticos, Materiais de Embalagem e de Rotulagem

6.4.1. A especificação dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos deve possuir uma descrição, incluindo:

- a) Nome e/ou código de referência;
- b) Requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação;
- c) Modelo do material impresso e
- d) Condições de armazenamento.

6.4.2. A especificação dos insumos farmacêuticos deve possuir:

- a) Nome do insumo farmacêutico de acordo com a DCB, DCI ou CAS (obrigatoriamente nesta ordem), quando aplicável e se respectivo código de identificação;
- b) Referência das especificações e metodologias do fabricante;
- c) Requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação;
- d) Condições de armazenamento;
- e) Estrutura química e fórmula molecular, quando aplicáveis.

6.4.3. Os materiais de embalagem devem atender às especificações dando ênfase à compatibilidade dos mesmos com o insumo farmacêutico.

6.5. Registros dos Insumos Farmacêuticos Fracionados

6.5.1. A documentação de cada fracionamento deve conter registros de todas as operações realizadas para permitir a rastreabilidade das informações geradas, incluindo as de controle da qualidade.

6.5.2. A cada fracionamento deve ser atribuído um código de identificação único e este deverá constar em todos os registros do insumo farmacêutico fracionado.

6.5.3. A ordem de fracionamento deve incluir:

- a) Nome do Insumo Farmacêutico;

- b) Quantidade a ser fracionada e efetivamente fracionada;
- c) Data do fracionamento;
- d) Início e término do fracionamento;
- e) Prazo de validade;
- f) Código de identificação do fracionamento;
- g) Nome do fracionador;
- h) Nome do conferente;
- i) Quantidade de todos os materiais de embalagem impressos utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque, a fim de que possa ser feita correta reconciliação;
- j) Número do lote original do fabricante ou número atribuído pela empresa, no recebimento.
- k) Registro das condições de temperatura e umidade;
- l) Amostragem executada no fracionamento;
- m) Rótulo representativo do insumo farmacêutico fracionado;
- n) Qualquer ocorrência relevante observada no fracionamento;
- o) Identificação da sala de fracionamento.

## 6.6. Registros de Controle da Qualidade

### 6.6.1. Os registros do Controle da Qualidade devem incluir:

- a) Registros das amostras recebidas para teste;
- b) Referência de cada método do teste utilizado;
- c) Todos os dados gerados durante cada teste;
- d) Limites de aceitação estabelecidos;
- e) Identificação do analista e data de execução da análise;
- f) Data e identificação do responsável pela revisão dos registros das análises.

6.6.2. Os registros de fracionamento e controle da Qualidade devem ser revisados. Qualquer desvio deve ser documentado e investigado. A investigação e suas conclusões devem ser documentadas, devendo ser estendida a outros lotes do mesmo produto e outros produtos que possam estar associados ao desvio, quando necessário.

6.6.3. Deve ser feito um registro sobre o resultado da investigação, sendo que o mesmo deve incluir as conclusões e as providências tomadas.

## 7. CONTROLE DE MATERIAIS

### 7.1. Controles Gerais

7.1.1. Devem existir procedimentos escritos que descrevam o recebimento, identificação, armazenamento, quarentena, amostragem, testes, aprovação, reprovação, liberação, descarte e o manuseio de materiais.

### 7.2. Qualificação de Fornecedores

7.2.1. A empresa deve implantar um sistema de qualificação de fornecedores que contemple critérios para a avaliação de parâmetros de qualidade dos insumos farmacêuticos, materiais de embalagem e rotulagem.

#### 7.2.2. O sistema de qualificação de fornecedores deve contemplar:

- a) Toda a cadeia dos insumos farmacêuticos, desde a fabricação até a distribuição;
- b) Comprovação de regularidade de funcionamento perante o órgão sanitário competente;
- c) Comprovação do cumprimento das Boas Práticas pelo órgão sanitário competente;
- d) Critérios para qualificação, desqualificação, requalificação, definidos em procedimentos;
- e) Níveis de qualificação.

7.2.3. Os insumos farmacêuticos somente devem ser adquiridos de fornecedores aprovados conforme sistema de qualificação da empresa.

7.2.4. A qualificação de fornecedores deve ser documentada e registrada.

### 7.3. Recebimento e Quarentena

7.3.1. Todos os materiais recebidos devem ser submetidos à inspeção de recebimento, para se verificar:

- a) A integridade física da embalagem;
- b) As informações de identificação;
- c) A correspondência entre o pedido e o documento de entrada.

7.3.2. Todos os materiais devem ser mantidos em quarentena, imediatamente após o recebimento, até que sejam aprovados.

7.3.3. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que ocorrerem que possam afetar a qualidade do material devem ser registrados e investigados.

7.3.4. Se uma única remessa de um mesmo material contiver lotes distintos, cada lote deve ser levado em consideração, separadamente, para inspeção de recebimento.

7.3.5. O recebimento dos Insumos Farmacêuticos deve ser realizado por profissional capacitado e de acordo com procedimentos estabelecidos.

7.3.6. A inspeção de recebimento dos insumos farmacêuticos deve ser documentada.

7.3.7. Os insumos farmacêuticos e materiais de embalagem devem ser adquiridos de acordo com suas respectivas especificações.

7.3.8. Os insumos farmacêuticos adquiridos do fabricante e/ou fornecedor devem conter as seguintes informações, preferencialmente no rótulo:

- a) Razão Social e C.N.P.J. (quando aplicável) do fabricante;
- b) Razão Social, C.N.P.J. (quando aplicável), endereço e telefone do fornecedor;
- c) Nome do insumo farmacêutico;
- d) Código DCB, DCI ou CAS (obrigatoriamente nesta ordem), quando aplicável;
- e) Número do lote do fabricante;
- f) Número do lote do fornecedor, quando aplicável;
- g) Data de fabricação;
- h) Data de validade;
- i) Quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- j) Condições de armazenamento;
- k) Advertências de segurança, quando aplicável.

7.3.9. Após inspeção de recebimento, a empresa deve identificar os insumos farmacêuticos com as seguintes informações:

- a) Nome do Insumo Farmacêutico;
- b) Número do lote atribuído pelo fabricante e quando houver também o número do lote do fornecedor;
- c) Código de identificação interna da empresa, quando houver;
- d) Data de fabricação e o prazo de validade;
- e) Condições de armazenamento e advertência, quando aplicável;
- f) Identificação do fabricante/origem;
- g) Identificação do fornecedor/procedência;
- h) Situação de cada lote (em quarentena, aprovado ou reprovado, devolvido, recolhido).

7.3.10. Cada lote dos Insumos Farmacêuticos deve ser acompanhado do respectivo Certificado de Análise emitido pelo fabricante e, quando houver, também o do fornecedor, e deve permanecer arquivado durante 1 (um) ano após o término do prazo de validade.

7.3.11. Os Certificados de Análise devem ter informações claras e conclusivas, com as respectivas especificações e referências analíticas.

7.3.12. Os Insumos Farmacêuticos, com desvios detectados na inspeção de recebimento, devem ser identificados e segregados enquanto aguardam as providências cabíveis, conforme procedimento aprovado.

7.3.13. Para os Insumos farmacêuticos transportados em carros tanque, deve ser apresentado certificado de limpeza e/ou sanitização incluindo os testes de impurezas e resíduos, emitido pela empresa fornecedora.

7.3.14. Grandes recipientes de armazenamento e local de descarga devem ser apropriadamente identificados.

#### 7.4. Amostragem de Insumos Farmacêuticos, Materiais de Embalagem e de Rotulagem

7.4.1. As amostras devem ser representativas do lote do material.

7.4.2. Para insumos farmacêuticos fracionados, a amostra deve ser representativa do lote de fracionamento.

7.4.3. O número dos recipientes amostrados e o tamanho de amostra devem ser baseados em um plano de amostragem. Os planos de amostragem devem ser escritos e referenciados em metodologias científicas.

7.4.4. A amostragem deve ser conduzida em locais definidos de forma a impedir a contaminação do material amostrado e assegurar a integridade das amostras após a coleta.

7.4.5. A amostragem deve ser feita sob condições ambientais adequadas e obedecendo a procedimentos aprovados.

7.4.6. Todos os equipamentos utilizados no processo de amostragem e que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos, e, se necessário, sanitizados, esterilizados e guardados em locais apropriados.

7.4.7. Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:

- a) Nome do material amostrado;
- b) Número do lote do fabricante e/ou de recebimento
- c) Código de identificação do fracionamento, quando houver;
- d) Identificação da pessoa que coletou a amostra;
- e) Data em que a amostra foi coletada;
- f) Data de fabricação e validade.

#### 7.5. Armazenamento

7.5.1. Todos os Insumos Farmacêuticos devem ser armazenados sob condições apropriadas, de forma ordenada e preservando a identidade e integridade dos mesmos, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante ou compêndios oficiais.

7.5.2. A identificação atribuída ao insumo no recebimento, conforme item 7.3.9 deve ser mantida durante o armazenamento.

7.5.3. Os Insumos Farmacêuticos devem ser estocados em locais identificados, de modo a facilitar a sua localização.

7.5.4. A rotatividade do estoque deve obedecer preferencialmente à regra: primeiro que expira, primeiro que sai.

7.5.5. Para os Insumos Farmacêuticos que exigirem condições especiais de armazenamento, devem existir registros e controles que comprovem o atendimento a estas exigências.

7.5.6. Os materiais de limpeza devem ser armazenados em áreas ou locais diferentes daquelas reservadas aos Insumos Farmacêuticos.

7.5.7. Os materiais devem ser manuseados e armazenados de forma a prevenir a degradação e a contaminação.

7.5.8. Os materiais devem ser armazenados afastados do piso e das paredes e com espaçamento apropriado para permitir a limpeza e inspeção.

7.5.9. Os materiais sujeitos a controle especial, os que apresentam risco de incêndio ou explosão e outras substâncias perigosas devem ser estocados em áreas seguras e protegidas, devidamente segregados e identificados, de acordo com legislação específica vigente.

7.5.10. Os materiais reprovados devem ser identificados, segregados e controlados de forma a impedir seu uso.

#### 8. FRACIONAMENTO E CONTROLES DE OPERAÇÃO

8.1. As operações de fracionamento dos Insumos Farmacêuticos devem ser executadas conforme procedimentos escritos e por pessoal qualificado e treinado, a fim de assegurar as condições necessárias para o correto fracionamento.

8.2. As embalagens dos Insumos Farmacêuticos devem ser limpas antes de entrar na área de fracionamento.

8.3. Devem existir procedimentos escritos para a prevenção de contaminação.

8.4. O fracionamento deve ser conduzido de acordo com as Ordens de Fracionamento.

8.5. As Ordens de Fracionamento devem possuir registros das operações realizadas, dos controles efetuados, das precauções adotadas e das ocorrências durante as operações de fracionamento que possam afetar a qualidade dos insumos farmacêuticos.

8.6. A ordem de fracionamento deve possuir registros que evidenciem o atendimento aos parâmetros estabelecidos nos procedimentos escritos.

8.7. As operações de pesagem/medida, embalagem e rotulagem devem ser realizadas seguindo um fluxo operacional contínuo para cada ordem de fracionamento.

8.8. Devem ser monitoradas, registradas e controladas as condições ambientais na área de fracionamento, em conformidade com as especificações do insumo farmacêutico.

8.9. Durante as atividades de fracionamento, todos os funcionários envolvidos devem utilizar EPI's conforme estabelecido nos procedimentos específicos.

8.10. As salas de fracionamento devem estar identificadas com o nome e número do lote do insumo em fracionamento.

8.11. Deve existir um registro de utilização da sala.

8.12. As superfícies de trabalho, os equipamentos e os utensílios da área de fracionamento devem ser limpos e, quando aplicável, sanitizados antes e após cada fracionamento. Estas atividades devem ser devidamente registradas.

8.13. O fracionamento de Insumos Farmacêuticos sólidos deve ser realizado tomando as precauções de modo a evitar sua dispersão no ambiente conforme procedimento.

8.14. Após o fracionamento dos Insumos Farmacêuticos, as embalagens devem ser fechadas, de modo a manter os parâmetros da qualidade dos Insumos Farmacêuticos.

8.15. As embalagens utilizadas para o acondicionamento dos Insumos Farmacêuticos fracionados, devem estar limpas e secas, devendo atender aos parâmetros estabelecidos nos procedimentos escritos específicos.

8.16. Não é permitida a reutilização de embalagens para acondicionamento dos Insumos Farmacêuticos fracionados.

8.17. As reconciliações de insumos farmacêuticos, materiais de embalagem e rotulagem devem ser feitas e registradas. Qualquer desvio deve ser investigado e registrado.

8.18. Os Insumos Farmacêuticos fracionados devem ser analisados após cada fracionamento, e só podem ser comercializados após a liberação pela Unidade da Qualidade.

8.19. Após fracionamento os Insumos Farmacêuticos devem ser armazenados conforme requisitos específicos deste Regulamento.

8.20. O acesso às salas de fracionamento deve ser restrito a pessoas autorizadas.

8.21. Todo o desvio deve ser documentado e investigado. As ações corretivas devem ser implementadas e

registradas.

## 9. EMBALAGEM E ROTULAGEM

9.1. Os materiais de embalagem e rotulagem devem estar conforme as especificações estabelecidas.

9.2. Deve haver registros para cada lote de material de embalagem e rotulagem contendo informações que comprovem recebimento, inspeção, análise e aprovação ou reprovação.

9.3. As embalagens primárias utilizadas para os Insumos Farmacêuticos fracionados devem possuir mesma especificação do material utilizado pelo fabricante ou do material indicado pelo mesmo, de forma a manter as características físico-químicas e microbiológicas dos Insumos Farmacêuticos.

9.4. Os materiais de rotulagem e embalagem secundária não devem interferir na qualidade do insumo farmacêutico fracionado e devem assegurar proteção adequada contra influências externas e eventuais contaminações.

9.5. Deve existir um sistema de controle e conferência de rótulos, para evitar mistura/troca. Quando este for realizado por meios eletrônicos, deve ser assegurado seu perfeito funcionamento.

9.6. Todo Insumo Farmacêutico fracionado deve possuir rótulo contendo as seguintes informações:

- a) Nome do insumo farmacêutico
- b) Código DCB, DCI ou CAS, obrigatoriamente nesta ordem, quando aplicável;
- c) Prazo de validade e data de fabricação;
- d) Data de fracionamento;
- e) Quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- f) Condições de armazenamento;
- g) Advertências de segurança, quando aplicável;
- h) Nome do Fabricante e País de origem;
- i) Procedência;
- j) Nome, C.N.P. J, endereço e telefone do distribuidor /fracionador;
- k) Nome do responsável técnico e inscrição no conselho profissional;
- l) Número de ordem de fracionamento;
- m) Número do lote atribuído pelo fabricante e/ ou o número dado pela empresa quando do recebimento.

9.7. Em caso de utilização de embalagem secundária, identificada de acordo com o item 9.6, a embalagem primária deve ser identificada no mínimo com o nome do insumo farmacêutico, data de validade, e número de lote.

9.8. Material de embalagem primário ou secundário fora de uso deve ser identificado, retirado do estoque e registrado o seu destino.

9.9. Os materiais impressos devem ser armazenados em condições seguras com acesso restrito.

9.10. Os rótulos obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deverá ser registrado.

9.11. Devem existir procedimentos para assegurar que toda impressão esteja em conformidade com as especificações.

9.12. Os rótulos emitidos para um lote devem ser conferidos quanto à identidade e a conformidade. A conferência deve ser registrada.

9.13. Deve haver procedimentos escritos para promover o uso correto de materiais de embalagem e rotulagem.

9.14. Devem existir procedimentos de reconciliação entre as quantidades dos rótulos emitidos, usados e inutilizados. Os desvios devem ser registrados, investigados e, quando necessário, as ações corretivas e preventivas implementadas.

9.15. As embalagens dos insumos farmacêuticos fracionados devem ser inspecionadas quanto à identificação do insumo e material de embalagem. Deve haver registros.

9.16. Um rótulo utilizado para identificar o insumo fracionado deve ser anexado na Ordem de Fracionamento.

## 10. EXPEDIÇÃO

10.1. Os insumos farmacêuticos distribuídos não fracionados devem ser expedidos com os rótulos e embalagens originais.

10.1.1. Os insumos farmacêuticos expedidos devem possuir rótulo contendo as seguintes informações:

- a) Nome do insumo farmacêutico e DCB, DCI ou CAS, respectivamente nesta ordem, quando aplicável;
- b) Prazo de validade e data de fabricação;
- c) Quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- d) Condições de armazenamento;
- e) Advertências de segurança, quando aplicável;
- f) Nome do fabricante e País de Origem;
- g) Procedência;
- h) Nome, C.N.P. J, endereço e telefone do distribuidor;
- i) Nome do responsável técnico e inscrição no conselho profissional;
- j) Número do lote atribuído pelo fabricante e/ ou o número dado pela empresa quando do recebimento.

10.3. Nas áreas de expedição os materiais devem ser mantidos sob as mesmas condições de armazenagem especificadas no rótulo.

10.4. Os insumos farmacêuticos devem ser expedidos somente após liberação pela Unidade da Qualidade.

10.5. Deve haver um sistema de rastreabilidade implantado que permita a pronta identificação e localização de cada lote do insumo farmacêutico expedido, de forma a assegurar seu pronto recolhimento.

10.6. Deve haver procedimento para conferir os dados de expedição com a identificação dos insumos farmacêuticos a serem expedidos.

## 11. TRANSPORTE DE INSUMOS

11.1. Os insumos farmacêuticos devem ser transportados de acordo com a legislação específica em vigor.

11.2. Os Insumos Farmacêuticos devem ser transportados em condições adequadas que garantam a manutenção das suas especificações e integridade.

11.3. As empresas que realizam transporte de insumos farmacêuticos devem possuir autorização de funcionamento e especial, quando for o caso, e licença sanitária para esta atividade.

11.4. No caso de transporte realizado por terceiros deve ser firmado contrato estabelecendo as condições de transporte dos insumos farmacêuticos.

11.5. Deve haver programa de qualificação de transportadores.

11.6. A empresa distribuidora/fracionadora deve fornecer à transportadora informação sobre as condições de transporte dos insumos farmacêuticos.

11.7. Deve haver procedimento para conferir e avaliar se as condições do veículo atendem às especificações estabelecidas para o transporte dos insumos farmacêuticos, mantendo-se registros.

## 12. LABORATÓRIO DE CONTROLE DA QUALIDADE

### 12.1. Generalidades

12.1.1. Os procedimentos dos ensaios devem ser aprovados pela Unidade da Qualidade e estar disponíveis nos laboratórios responsáveis pela execução dos ensaios.

12.1.2. As especificações, metodologias de análise, farmacopéias, literaturas, manuais dos equipamentos, padrões de referência e outros materiais necessários devem estar à disposição no laboratório de Controle da Qualidade.

12.1.3. A empresa fracionadora deve possuir laboratório de Controle da Qualidade próprio e capacitado para a realização das análises físico-químicas e microbiológicas.

12.1.4. A empresa distribuidora, que possuir laboratório de controle da qualidade, deve atender às exigências de instalações, equipamentos, procedimentos e pessoal adequados às análises que realizar.

12.1.5. As instalações do Laboratório de Controle da Qualidade físico-químico e do microbiológico devem ser em salas separadas.

12.1.6. Os requisitos mínimos para o Controle da Qualidade são os seguintes:

- a) Os testes devem ser executados de acordo com procedimentos escritos, seguindo especificações e metodologias adotadas como referência;
- b) As metodologias devem ser validadas;
- c) Os instrumentos devem ser calibrados em intervalos definidos;
- d) Possuir equipamentos e instalações adequadas para a realização dos ensaios;
- e) Pessoal qualificado e treinado;
- f) Procedimentos disponíveis na área para execução das atividades desenvolvidas;
- g) Devem existir registros de modo a demonstrar que todos os procedimentos tenham sido realmente executados e quaisquer desvios tenham sido totalmente investigados e documentados.

12.1.7. As amostras de retenção devem:

- a) Possuir rótulo contendo identificação do insumo de forma a garantir a rastreabilidade;
- b) Serem armazenadas de acordo com as especificações do insumo farmacêutico.

12.1.7.1. Amostra de retenção de Insumo Farmacêutico deve ser conservada pelo por no mínimo 12 (doze) meses após a data de vencimento do seu prazo de validade.

12.1.7.2. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro da requerida para efetuar todas as análises previstas em códigos oficiais.

12.1.8. O Controle da Qualidade deve ter disponível no setor, no mínimo:

- a) Especificações;
- b) Procedimentos de amostragem;
- c) Métodos de análise e registros (incluindo folhas analíticas e/ou caderno de anotações);
- d) Boletins e/ou certificados analíticos;
- e) Registros de monitoramento ambiental, onde especificado;
- f) Registros de validação de métodos;
- g) Procedimentos e registros de calibração de instrumentos e manutenção de equipamentos.

12.1.9. Os reagentes e as soluções padrão devem ser preparados e identificados de acordo com procedimentos escritos e a validade de uso determinada.

12.1.10. Os padrões primários de referência devem ter sua origem documentada e serem mantidos nas condições de armazenamento recomendadas pelo fabricante.

12.1.11. Os padrões secundários de referência devem ser corretamente preparados, identificados, analisados, aprovados e armazenados. 12.1.12. Deve haver água apropriada para as análises realizadas no laboratório de controle da qualidade.

12.2. Análises dos Insumos farmacêuticos

12.2.1. Devem ser realizadas as análises previstas na farmacopéia para verificar a especificação e a qualidade do insumo

farmacêutico.

12.2.1.1. A empresa deverá realizar as análises no insumo farmacêutico destinado ao fracionamento, no recebimento.

12.2.1.2. Após cada fracionamento, a empresa deverá realizar as análises estabelecidas pela Unidade da Qualidade para verificar que a especificação do insumo farmacêutico não foi alterada durante o fracionamento.

12.2.2. As análises devem ser realizadas conforme especificação do fabricante do insumo farmacêutico, devendo ser utilizada como referência, preferencialmente, a Farmacopéia Brasileira sendo aceitos compêndios internacionais reconhecidos pela autoridade sanitária, conforme legislação vigente.

12.2.2.1. Na ausência de monografia oficial e métodos gerais inscritos nos compêndios reconhecidos pela autoridade sanitária, conforme legislação vigente, as análises devem ser executadas segundo especificações e metodologias fornecidas pelo fabricante, desde que devidamente validadas.

12.2.3. É permitida a terceirização do controle da qualidade apenas nas situações previstas pela legislação vigente.

### 12.3. Certificado de Análise

12.3.1. A empresa deve obrigatoriamente fornecer o certificado de análise emitido pelo laboratório de controle da qualidade, quando aplicável, e quando solicitado cópia do certificado de análise da empresa fabricante do insumo farmacêutico.

12.3.1.1. A empresa distribuidora sem fracionamento que não realiza análise deverá fornecer certificado de análise do fabricante.

12.3.2. A empresa fracionadora de insumos deve especificar claramente em seu certificado de análise os testes que foram efetivamente feitos pela empresa fracionadora e os testes que foram transcritos do certificado de análise terceirizado.

12.3.3. No certificado de análise do insumo farmacêutico a ser comercializado devem constar de forma clara e conclusiva:

- a) Nome do insumo farmacêutico e DCB, DCI ou CAS, obrigatoriamente nesta ordem, quando aplicável;
- b) Nome do fabricante, quando solicitado pelo cliente;
- c) Número do lote do fabricante e/ou da empresa;
- d) Número da ordem de fracionamento, quando fracionado;
- e) Data de fabricação;
- f) Data de validade;
- g) Cada teste executado, com os limites de aceitação e os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;
- h) Data da emissão do certificado;
- i) Identificação e assinatura por pessoa autorizada da Unidade da Qualidade.

## 13. VALIDAÇÃO

### 13.1. Generalidades

Validação é uma evidência documentada de que o processo, operado através de parâmetros estabelecidos, pode efetivamente e reprodutivelmente fracionar um insumo farmacêutico reunindo especificações predeterminadas e atribuições de qualidade. Existem três tipos de validação: validações concorrentes ou simultâneas, prospectivas e retrospectivas.

#### 13.1.1. Validação concorrente ou simultânea

A validação concorrente é realizada durante as operações de rotina. Todos os processos devem ser monitorados de forma mais abrangente possível. A natureza e as especificações dos testes subsequents às operações estão baseadas na avaliação dos resultados do referido monitoramento.

### 13.1.2. Validação prospectiva

A validação prospectiva é um ato documentado, baseado na execução do protocolo de validação previamente definido, que demonstre que um novo sistema, operação, equipamento ou instrumento, ainda não operacionalizado, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho.

13.1.2.1. Se ao final do processo de validação os resultados forem aceitáveis, o processo é satisfatório. Se os resultados forem insatisfatórios deve-se buscar modificação no processo até que o mesmo apresente resultados aceitáveis. Esta forma de validação é essencial para limitar o risco de erros.

### 13.1.3. Validação retrospectiva

A validação retrospectiva é um ato documentado, baseado na revisão e análise de registros históricos, atestando que um sistema, operação, equipamento ou instrumento, já em uso, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho.

13.1.3.1. A validação retrospectiva envolve a verificação da experiência passada da operação, assumindo-se que a característica, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados; a referida experiência e os resultados dos testes de controle das operações são avaliados. As dificuldades e os defeitos registrados na operação são analisados para determinar os limites dos parâmetros da mesma. Pode ser realizada uma análise de tendência para determinar a extensão na quais os parâmetros da operação se encontram dentro da faixa permissível.

13.1.3.2. A qualificação retrospectiva não é uma medição da Garantia da Qualidade em si própria, e nunca deve ser aplicada a novas operações ou insumos farmacêuticos. Somente pode ser considerada em circunstâncias especiais, por exemplo, quando os requisitos de validação são estabelecidos pela primeira vez dentro da empresa. Neste caso a validação retrospectiva pode ser útil para estabelecer as prioridades do programa de validação. Caso os resultados da validação retrospectiva sejam positivos, isto indica que o processo não tem necessidade de atenção imediata e pode ser validado de acordo com a programação normal. As empresas fracionadoras deverão efetuar:

- a) Validação do processo de fracionamento dos insumos farmacêuticos críticos (por exemplo: higroscópicos, termolábeis, fotossensíveis) em função do tempo de exposição ao ambiente;
- b) Validação do processo de limpeza;
- c) Qualificação de sistemas de ar;
- d) Qualificação de equipamentos;
- e) Qualificação de áreas de fracionamento.

## 13.2. Política de Validação

A política de validação deve definir as operações que são críticas para assegurar a qualidade do insumo farmacêutico.

## 13.3. Documentação

### 13.3.1. Plano Mestre de Validação

13.3.1.1. Deve existir um plano mestre de validação que contenha os seguintes tópicos:

- a) Objetivo (e os requisitos prévios);
- b) Apresentação da totalidade das operações, diagrama de blocos ou descritivo destacando operações críticas;
- c) Estrutura organizacional das atividades de validação, evidenciando as responsabilidades;
- d) Motivo para inclusão ou exclusão de determinada validação;
- e) Sistema de rastreabilidade para referências e revisões;
- f) Indicação de treinamentos necessários para o programa de validação;
- g) Planejamento e cronograma das atividades a serem realizadas;
- h) Referência cruzada a outros documentos;
- i) Periodicidade e critérios para Revalidação;
- j) Relação de equipamentos e instalações que devem ser qualificados;
- k) Previsão de elaboração de relatórios de validação.

### 13.3.2. Protocolo de Validação

13.3.2.1. Deve ser estabelecido um protocolo de validação que especifique como o processo de validação será conduzido. O protocolo deve ser aprovado pela Unidade da Qualidade.

13.3.2.2. O protocolo de validação deve especificar:

- a) Descrição da operação;
- b) Descrição dos equipamentos e instalações;
- c) Variáveis a serem monitoradas;
- d) Amostras a serem coletadas (local, frequência, quantidade e procedimento de amostragem);
- e) Características/atributos e desempenho a serem monitorados, especificando os métodos analíticos;
- f) Limites aceitáveis;
- g) Definição de responsabilidades;
- h) Descrição dos métodos utilizados para registro e avaliação dos resultados, incluindo análise estatística;
- i) Pontos críticos da operação;
- j) Critérios de aceitação;
- k) Tipo de validação a ser conduzida;
- l) Treinamentos necessários para o programa de validação.

### 13.3.3. Relatório de Validação

13.3.3.1. O relatório de validação deve fazer referência ao protocolo e ser elaborado contemplando resultados obtidos (incluindo a comparação com os critérios de aceitação), desvios, conclusões, mudanças e recomendações.

13.3.3.2. Qualquer desvio do protocolo de validação deve ser documentado, investigado e justificado.

13.3.3.3. O processo de validação é satisfatório quando os resultados são aceitáveis. Caso contrário deve-se analisar a origem dos desvios encontrados e determinar as alterações necessárias, até que o mesmo apresente resultados aceitáveis.

### 13.4. Qualificação

13.4.1. A qualificação deve ser realizada conduzindo as atividades de:

- a) Qualificação de Projeto (QP): avaliação da proposta do projeto de instalações, equipamentos ou sistemas de acordo com finalidade pretendida.
- b) Qualificação de Instalação (QI): avaliação da conformidade dos equipamentos, sistemas e utilidades, instalada modificada, com o projeto aprovado, com as recomendações e/ou com os requerimentos do fabricante do equipamento.
- c) Qualificação de Operação (QO): conjunto de operações que estabelece que equipamentos, sistemas e utilidades apresentam desempenho conforme previsto em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados.
- d) Qualificação de Performance/Desempenho (QD): verificar que os equipamentos, sistemas e utilidades, quando operam em conjunto são capazes de executar com eficácia a reprodutibilidade, os métodos e as especificações definidas no protocolo.

### 13.5. Validação de Métodos Analíticos

13.5.1. A validação de métodos analíticos deve seguir as diretrizes da legislação vigente.

13.5.2. A validação de métodos analíticos deve ser realizada com equipamentos qualificados e instrumentos calibrados.

13.5.3. Métodos analíticos diferentes daqueles existentes nos compêndios oficiais reconhecidos pela autoridade sanitária competente só poderão ser utilizados se estiverem devidamente validados.

13.5.4. No caso de transferência de metodologias do fabricante para empresas distribuidoras/fracionadoras a metodologia será considerada validada desde que sejam avaliados os parâmetros previstos em legislação vigente.

### 13.6. Validação de Limpeza

13.6.1. Os processos de limpeza devem ser validados.

13.6.2. A validação de limpeza deve ser direcionada para situações ou operações do fracionamento onde a contaminação ou a exposição de materiais coloca em risco a qualidade do insumo farmacêutico.

13.6.3. O protocolo de validação da limpeza deve contemplar:

- a) Os equipamentos e utensílios a serem limpos;
- b) Procedimentos, materiais e agentes utilizados para limpeza;
- c) Critérios de escolha e limite residual aceitável dos agentes de limpeza, quando aplicável;
- d) Critérios de aceitação;
- e) Parâmetros monitorados e controlados;
- f) Validação de métodos analíticos, incluindo os limites de detecção e quantificação;
- g) Procedimentos de amostragem, incluindo os tipos de amostras a serem obtidas e como devem ser coletadas identificadas;
- h) Dados de estudos de recuperação, quando aplicável;
- i) Número mínimo de três ciclos de limpeza a serem realizadas consecutivamente;
- j) Critérios microbiológicos quando aplicável.

13.6.4. Deve ser definido o método de amostragem para detectar resíduos insolúveis e solúveis. O método de amostragem deve ser adequado para a obtenção de amostra representativa de resíduos encontrados nas superfícies dos equipamentos e utensílios, que entrem em contato com o insumo farmacêutico, após a limpeza.

13.6.5. Os processos de limpeza devem ser monitorados em intervalos apropriados depois da validação para assegurar sua efetividade.

13.6.6. A limpeza dos equipamentos e utensílios deve ser monitorada por testes analíticos.

13.6.7. Deve haver procedimentos para determinação do tempo máximo da operação contínua de fracionamento, intervalo entre o final de uma operação de fracionamento e o início do procedimento de limpeza e determinação da validade da limpeza.

### 13.7. Validação das operações do fracionamento

13.7.1. Para a validação prospectiva e concorrente/simultânea, três lotes consecutivos do fracionamento devem ser utilizados como referência, mas pode haver situações onde lotes adicionais são requeridos para provar a consistência do fracionamento, dependendo da característica do insumo.

13.7.2. Os parâmetros críticos do fracionamento devem ser controlados e monitorados durante os estudos do processo de validação.

13.7.3. A validação do fracionamento deve confirmar que as características do insumo farmacêutico não se alteraram.

### 13.8. Revalidação

Repetição do processo de validação, periódica ou que contemple mudanças aprovadas, de modo a garantir que estas não afetem adversamente as características das operações nem a qualidade do insumo farmacêutico.

#### 13.8.1. Revalidação por mudança

13.8.1.1. A revalidação deve ser realizada por ocasião da introdução de quaisquer mudanças, intencionais ou não, que afetem a qualidade do insumo farmacêutico.

13.8.1.2. A revalidação após as mudanças deve ser realizada de acordo com o controle de mudanças.

### 13.8.2. Revalidação Periódica

13.8.2.1. A revalidação periódica deve ser baseada na revisão dos dados históricos gerados durante as operações previstas neste regulamento, tendo por objetivo verificar se o processo se encontra consistente com a última validação.

13.8.2.2. O intervalo da revalidação periódica deve ser definido e documentado.

## 14. CONTROLE DE MUDANÇA

14.1. Um sistema de controle de mudanças deve ser estabelecido para avaliar todas as mudanças que poderiam afetar o fracionamento e o controle dos insumos farmacêuticos.

14.1.1. Qualquer proposta de mudança deve ser aprovada pela unidade da qualidade.

14.1.2. O sistema de controle de mudanças deve assegurar que todas as mudanças sejam formalmente propostas e avaliadas quanto ao impacto sobre a qualidade do produto, justificadas, documentadas e aprovadas/autorizadas.

14.2. O Controle de Mudança deve contemplar as ações a serem adotadas caso seja proposta uma mudança de métodos analíticos, utilidades, equipamentos do fracionamento ou ainda de qualquer outra mudança que possa afetar a qualidade do insumo farmacêutico.

## 15. REPROVAÇÃO

15.1. Insumos farmacêuticos, materiais de embalagem e rotulagem, que não se encontram em conformidade com as especificações, devem ser identificados como tal e armazenados de forma a evitar a sua utilização enquanto aguardam destruição ou devolução aos fornecedores, conforme procedimentos escritos.

15.2. No caso de lotes de insumos farmacêuticos com desvio de qualidade comprovado, baseado em resultados de ensaios realizados pela própria empresa/estabelecimento ou terceiro contratado, com a observância dos compêndios oficiais e da legislação vigente, a empresa deve comunicar às autoridades sanitárias competentes, conforme a legislação vigente.

## 16. RECLAMAÇÃO, RECOLHIMENTO E DEVOLUÇÃO

16.1. Todas as reclamações relacionadas ao sistema da qualidade, recebidas verbalmente ou escritas referentes a insumos farmacêuticos, devem ser registradas.

16.2. As causas dos possíveis desvios da qualidade devem ser registradas, investigadas e avaliadas de acordo com procedimentos escritos.

16.3. Os registros da reclamação devem incluir:

- a) Nome do reclamante;
- b) Nome do insumo e número do lote;
- c) Descrição da reclamação;
- d) Data do recebimento da reclamação;
- e) Relato das ações tomadas, assinadas e datadas;
- f) Conclusão com ações corretivas tomadas, se necessário;
- g) Resposta ao reclamante.

16.4. Os registros das reclamações devem ser mantidos e periodicamente analisados criticamente para avaliar tendências e freqüências, a fim de que sejam realizadas as ações corretivas cabíveis.

16.5. Deve haver um procedimento escrito que defina as situações em que o insumo farmacêutico deva ser recolhido.

16.6. Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento no mercado.

16.7. A empresa deve dispor de um sistema capaz de recolher, pronta e eficientemente, do mercado insumos farmacêuticos

com desvios da qualidade comprovados.

16.8. Os insumos farmacêuticos recolhidos devem ser identificados e segregados de forma segura, enquanto aguardam decisão sobre seu destino.

16.9. A autoridade sanitária competente deve ser imediatamente informada do desvio da qualidade comprovado dos insumos farmacêuticos, do mapa de distribuição do insumo e planos de recolhimento dos mesmos.

16.10. Qualquer desvio da qualidade comprovado deve ser comunicado ao fornecedor do insumo farmacêutico.

16.11. Deve haver procedimentos escritos para o recebimento, armazenamento e investigação das causas de devolução dos insumos farmacêuticos.

16.12. Os insumos farmacêuticos devolvidos devem ser identificados e segregados de forma segura, enquanto aguardam decisão sobre seu destino.

16.13. Os insumos farmacêuticos devolvidos somente podem ser disponibilizados para venda, após terem sido analisados e liberados pela Unidade da Qualidade, de acordo com procedimentos escritos.

16.14. Os registros dos insumos farmacêuticos devolvidos devem ser mantidos.

16.15. Todas as decisões e medidas tomadas, resultantes de um de desvio de qualidade originado de uma devolução, devem ser registradas, assinadas e datadas.

16.16. Os registros da devolução devem incluir:

- a) Nome do cliente;
- b) Nome do insumo, número do lote;
- c) Quantidade devolvida;
- d) Motivo da devolução;
- e) Data do recebimento da devolução;
- f) Destino do insumo devolvido.