



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos – GGIMP
Gerência de Inspeção e Certificação de Medicamentos e Insumos – GIMED



Perguntas e Respostas sobre a Resolução-RDC nº17/2010 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos

Brasília, outubro de 2010



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**MINISTÉRIO
DA SAÚDE**

Gerência Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos – GGIMP
Gerência de Inspeção e Certificação de Medicamentos e Insumos – GIMED

Diretor Presidente

Dirceu Raposo de Mello

Diretores:

Dirceu Bras Aparecido Barbano

José Agenor Alvares da Silva

Maria Cecília Martins Brito

**Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos,
Medicamentos e Produtos – GGIMP**

Marília Coelho Cunha

**Gerência de Inspeção e Certificação de Medicamentos
e Insumos Farmacêuticos – GIMED**

Marcelo Vogler de Moraes



Prezados,

Apresentamos a primeira versão do documento “Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC n° 17/2010 – BPF de Medicamentos”, que tem como objetivo esclarecer pontos específicos que foram alvo de debate com o setor regulado e demais interessados durante as discussões sobre a revisão do Regulamento sobre as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Medicamentos.

Entendemos que a adoção de um Regulamento Técnico atualizado trata-se de um longo processo que não termina com a sua publicação. Por isso, a GIMED estabeleceu uma série de ações a serem adotadas durante todo este processo. Entre estas, podemos citar a realização de reuniões com os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), reuniões e palestras para o setor regulado, bem como a realização de curso de atualização para os inspetores do SNVS. Além disso, documentos de circulação interna no SNVS, como procedimentos, Manual da Qualidade e acordos, assim como documentos disponibilizados, como o Guia de Validação de Sistemas Computadorizados e outros guias, foram e estão sendo elaborados.

Este documento constitui-se em uma das ações desenvolvidas pela GIMED com o intuito de implantar efetivamente um Regulamento de BPF atualizado e alinhado com as normas estrangeiras e internacionais sobre o assunto. As perguntas contidas neste documento refletem as dúvidas apresentadas pelo setor regulado e representantes do SNVS durante o processo de discussão da Consulta Pública n° 03/09 e após a publicação da Resolução - RDC n° 17/2010. A intenção desta Gerência é publicar periodicamente versões atualizadas deste documento na medida em que novos temas forem discutidos.

Esperamos que iniciativas como esta, ajudem a tornar mais claro o Regulamento Técnico e promovam uma padronização do entendimento entre os interessados, evitando assim, possíveis equívocos de interpretação do nosso marco regulatório.

Marcelo Vogler de Moraes
Gerente GIMED/GGIMP

Brasília, outubro de 2010.



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC nº 17/2010 – BPF de Medicamentos

TÍTULO I – DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

CAPÍTULO III – DEFINIÇÕES

Art. 5º, XVI - *Data de reteste: data estabelecida pelo fabricante do insumo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando o prazo de validade não foi estabelecido pelo fabricante do insumo.*

Questionamento: Quem é responsável pela realização dos ensaios de reteste?

O reteste pode ser realizado pelo fabricante do medicamento ou pelo fabricante do insumo. Devem ser realizados os ensaios indicativos de estabilidade, de acordo com as informações fornecidas pelo fabricante do insumo.

Questionamento: Todos os tipos de materiais podem ser retestados?

Não. O reteste é aplicável para materiais em que o fabricante do insumo não atribuiu uma data de validade, mas uma data para reteste.

A título de informação, deve ser observado o proposto pela Consulta Pública nº 59/10, para insumos farmacêuticos ativos com moléculas instáveis, biológicos e certos antibióticos deve ser estabelecido o prazo de validade pelo fabricante do insumo.

Questionamento: Após o reteste, o fabricante do medicamento pode definir uma nova data de reteste?

Não. Após o reteste, o insumo deve ser utilizado imediatamente. Caso o insumo seja utilizado novamente em uma ocasião posterior, deve ser submetido a outro reteste antes do uso.

TÍTULO II – GERENCIAMENTO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS: FILOSOFIA E ELEMENTOS ESSENCIAIS

CAPÍTULO IV – QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Art. 19. *A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.*

Questionamento: Quais são os requisitos para cumprimento das diretrizes da RDC nº17/2010 em relação à Revisão Periódica de Produtos (RPP)?

A RPP deve ser realizada para todos os medicamentos registrados com o objetivo de verificar a consistência dos processos produtivos, a adequabilidade das especificações em uso para matérias primas e produto acabado e permitir a identificação de tendências e de possível necessidade de melhorias no produto ou processo.

A RPP deve incluir no mínimo a lista dos lotes fabricados contemplados e uma revisão: das matérias-primas e materiais de embalagem usados na fabricação; dos resultados de controles em processo e resultados de análise do produto final; de todos os lotes que falharam em cumprir as especificações estabelecidas e sua investigação; de todos os desvios e as respectivas investigações; da efetividade resultante das ações corretivas e preventivas adotadas; de todas as mudanças ocorridas relacionadas ao processo e aos métodos analíticos; dos resultados do programa de monitoramento da estabilidade e qualquer tendência adversa; de todas as devoluções relacionadas a problemas de qualidade, reclamações e recolhimentos



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC n° 17/2010 – BPF de Medicamentos

e respectivas investigações; da adequação de qualquer ação corretiva decorrente de processo prévio ou equipamento; dos contratos e alterações contratuais e sua aprovação.

Até 31/12/2010 todas as empresas devem ter estabelecido procedimentos escritos para realização das revisões periódicas de produto, ser capazes de comprovar que possuem pessoal suficiente e treinado para realização das atividades, ter definido a forma de obtenção dos dados a serem utilizados e apresentar cronograma das revisões que serão preparadas durante o ano de 2011, com base em critérios previamente estabelecidos.

Até 01/03/2012 as empresas deverão ter pelo menos um relatório de revisão periódica concluído para cada um dos produtos fabricados.

A RPP deve ser realizada pelo menos anualmente e considerar todos os lotes fabricados ou dispostos (aprovados ou reprovados) durante um período de tempo específico, geralmente, um ano. Caso o número de lotes fabricados por ano seja inferior a 10 lotes, a empresa poderá optar por utilizar para avaliação estatística, dados de lotes fabricados anteriormente ao período em análise, já considerados na revisão anterior, ou, aguardar a fabricação dos dez lotes.

CAPÍTULO VI – RECOLHIMENTO DE PRODUTOS

Art. 42. *A efetividade das providências de recolhimento deve ser testada e avaliada periodicamente.*

Questionamento: Quais são os requisitos para a simulação de recolhimento de medicamentos?

Deverá ser simulado o recolhimento até o distribuidor, ou seja, deverá ser avaliada a capacidade do sistema de gestão da empresa em rastrear 100% das unidades produzidas, e o processo de comunicação interna da empresa e a comunicação com seus distribuidores. Os fabricantes devem enviar correspondência aos seus distribuidores, conforme procedimento interno de recolhimento. Sugere-se o preenchimento do Anexo V da Resolução – RDC N° 55, de 17 de março de 2005, para os produtos objeto da simulação, nos prazos estipulados por aquela Resolução. Essa simulação pode ser executada apenas virtualmente, ou seja, não há a necessidade de movimentação (recolhimento físico) de nenhum material.

CAPÍTULO XII – INSTALAÇÕES

Art. 123. *Deve haver uma área específica para amostragem de matérias-primas.*

Parágrafo único. *A amostragem deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.*

Art. 124. *As áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção, devendo ser específicas e projetadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado que evite a ocorrência de contaminação cruzada.*

Questionamento: Qual é o ambiente necessário para realização das operações de amostragem e pesagem de matérias-primas não estéreis?

Sempre que matérias-primas, materiais de embalagem primários, produtos intermediários ou a granel são expostos ao ambiente, as áreas onde as operações de amostragem e pesagem ocorrem devem possuir superfícies (paredes, piso e teto) revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permitam a desinfecção, e não liberem partículas, como descrito no artigo 129. As áreas de amostragem e pesagem devem ser concebidas com sistema de exaustão ou possuir controles equivalentes para evitar a contaminação das áreas adjacentes.



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC nº 17/2010 – BPF de Medicamentos

Art. 132. *As áreas de produção devem possuir sistema de tratamento de ar adequado aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.*

§ 1º *O sistema de tratamento deve incluir filtração de ar adequada para evitar contaminação e contaminação cruzada, controle de temperatura e, quando necessário, de umidade e de diferenciais de pressão.*

§ 2º *As áreas de produção devem ser regularmente monitoradas a fim de assegurar o cumprimento das especificações.*

Questionamento: Qual é o requisito de classificação de área para a fabricação de produtos não estéreis?

Não existe um requisito específico de classificação das áreas para a fabricação de produtos não estéreis, como existe para os produtos estéreis. Entretanto, o sistema de ar utilizado deve ser adequado para controlar o diferencial de pressão entre as áreas, a contaminação cruzada, microbiológica e por partículas, a umidade e a temperatura das áreas produtivas nas faixas requeridas para o tipo de produto e processo a ser desenvolvido.

O guia da Organização Mundial de Saúde “*Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms*”, disponível no anexo 02 do relatório técnico nº 937, de 2006, pode ser utilizado como referência.

Questionamento: Os filtros tipo HEPA são sempre necessários nas áreas de fabricação de produtos não estéreis?

Não. As diretrizes de BPF não requerem especificamente que o ar que abastece as áreas de fabricação de produtos não estéreis seja submetido a filtros de alta capacidade de retenção de partículas (HEPA).

O tipo de filtro requerido para os diferentes propósitos depende da qualidade do ar ambiente usado para alimentação e do ar do retorno (quando aplicável) e também do número de trocas de ar. Os fabricantes devem definir e comprovar o uso apropriado dos filtros.

Entretanto, o uso de filtros HEPA é uma medida de controle de contaminação cruzada importante e pode ser necessário em algumas situações, como na fabricação de medicamentos contendo insumos farmacêuticos altamente ativos.

O guia da Organização Mundial de Saúde “*Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms*”, disponível no anexo 02 do relatório técnico nº 937, de 2006 também pode ser utilizado como referência para este item.

CAPÍTULO XIV - MATERIAIS

Art. 165. *Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima.*

Questionamento: Existe diferenciação no entendimento deste requisito quando este se aplica a excipientes e ativos?

Não, os requisitos para amostragem de excipientes não diferem dos requisitos para insumos ativos. De acordo com o artigo 5º inciso XXXI, matéria-prima é definida como qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos.

Art. 187. *Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem. Parágrafo único. Na ausência desses, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados.*



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC n° 17/2010 – BPF de Medicamentos

Art. 188. *Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopéia reconhecida deve ser do mais elevado grau de pureza possível de ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência.*

§ 1º *Os procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos empregados para caracterizar um padrão de referência devem ser mais extensos do que os utilizados para controlar a identidade, teor, qualidade, pureza e potência do fármaco ou medicamento.*

§ 2º *Os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de referência não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado.*

Questionamento: Os padrões de referência devem ser caracterizados lote a lote?

Padrões de referência oficiais não necessitam de caracterização posteriormente a sua aquisição. Os padrões de referência não oficiais devem ser caracterizados lote a lote.

Os padrões de trabalho não requerem caracterização, entretanto estes devem ser padronizados em relação a um padrão de referência oficial ou um padrão de referência devidamente caracterizado.

Art. 191. *Todos os padrões secundários ou de trabalho devem ser padronizados em relação a um padrão de referência.*

Questionamento: Que documentação referente à padronização deve estar disponível na empresa para apresentação em uma inspeção de BPF?

Devem existir evidências documentais de que o lote do padrão de trabalho foi avaliado antes do uso por meio da comparação deste contra um padrão de referência oficial (ou de referência, na ausência do oficial) e que ele é requalificado em uma periodicidade definida, de acordo com um protocolo escrito.

As informações sobre o transporte do padrão, recebimento, estocagem, cuidados de uso e sobre a qualificação contra um padrão de referência oficial ou de referência (como identificação do padrão e metodologia utilizados), devem estar documentadas.

Nos casos em que a preparação dos padrões seja realizada por laboratório externo ou que o padrão de trabalho seja adquirido pronto para uso, o fornecedor deve ser qualificado.

É importante que a empresa seja capaz de prestar informações a respeito da capacidade do laboratório onde a qualificação foi realizada (equipamentos adequados, métodos qualificados, padrões de referência oficiais ou devidamente caracterizados).

Não é permitida a preparação de um padrão secundário a partir de outro padrão secundário.

CAPÍTULO XV – DOCUMENTAÇÃO

Art. 209. *Os métodos de controle de qualidade devem ser validados antes de serem adotados na rotina, levando-se em consideração as instalações e os equipamentos disponíveis.*

Parágrafo único. *Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.*

Questionamento: Quais são os testes necessários para a avaliação da adequabilidade de métodos compendiais?

Considerando que os métodos compendiais podem não abranger todas as possíveis formulações de um medicamento, a aplicabilidade do método compendial para a formulação de cada empresa em particular deve ser demonstrada. Deve ser determinado que não há nada no produto que interfira no método compendial ou que afete seu desempenho. Deve também ser



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC nº 17/2010 – BPF de Medicamentos

demonstrado que as impurezas que seriam esperadas a partir da rota de síntese ou de formulação são controladas pelo método compendial.

Informações para demonstrar que o método analítico compendial é adequado para o medicamento ou matéria-prima sob condições reais de uso devem estar disponíveis.

Os testes necessários para a avaliação da adequabilidade de métodos compendiais variam de acordo com complexidade do método e do material a ser analisado. Embora não seja necessário repetir todos os parâmetros normalmente realizados na validação de métodos analíticos, alguns parâmetros podem ser utilizados para avaliação da adequabilidade de métodos compendiais nas condições reais de uso. Informações sobre a especificidade, precisão e estabilidade da solução da amostra devem ser incluídas.

Os requisitos para avaliação da adequabilidade de métodos compendiais microbiológicos variam com o método e geralmente estão descritos na farmacopéia, no próprio método geral. Por exemplo, para o teste de esterilidade deve ser comprovado que o produto não inibe o crescimento do microorganismo durante o teste, caso este esteja presente.

Questionamento: Todos os métodos compendiais devem ter sua adequabilidade avaliada?

Não. A verificação não é necessária para os métodos compendiais básicos, que são rotineiramente realizados no laboratório, a menos que haja uma indicação de que este não é apropriado para o artigo em análise. Exemplos de métodos compendiais básicos são perda por secagem, resíduo de ignição e métodos instrumentais simples, como medições de pH. No entanto, para a aplicação dos métodos de rotina compendiais já estabelecidos no laboratório para artigos a serem testados pela primeira vez, é recomendável que seja dada atenção a qualquer requisito de preparo de soluções ou manipulação da amostra novos ou diferentes.

CAPÍTULO XVII – BOAS PRÁTICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 294. *Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de todos os recipientes de matéria-prima.*

Questionamento: Métodos rápidos podem ser utilizados para identificação do conteúdo dos recipientes individuais (ex. NearIR ou Raman)?

Estes métodos serão considerados adequados, desde que sejam devidamente validados e que a especificidade do método seja comprovada. Posteriormente, deverão ser realizados os testes de identificação definidos na farmacopéia de referência, seguindo plano de amostragem normal da matéria-prima.

Questionamento: Ao realizar o ensaio de identificação de acordo com a farmacopéia de referência, a empresa pode optar pela realização de apenas um dos testes descritos na monografia para este ensaio?

Não. Todos os testes descritos na monografia do produto deverão ser realizados, exceto nos casos em que está descrito na própria monografia que pode haver exclusão. Os testes descritos nas monografias são complementares, sendo cada um deles direcionado para confirmação de identidade de uma parte da molécula.

Art. 295. *É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado.*

§ 1º *A qualificação deve levar em consideração ao menos os seguintes aspectos:*

I - a natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação;

II - o sistema de garantia da qualidade do fabricante da matéria-prima;

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



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC nº 17/2010 – BPF de Medicamentos

IV - a natureza da matéria-prima e do medicamento no qual será utilizada.

§ 2º *Com tal qualificação, é possível a isenção do teste de identificação em amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima nos seguintes casos:*

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

II - matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacrados no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares da qualidade no sistema de garantia da qualidade do fabricante.

§ 3º *A isenção prevista no parágrafo anterior não se aplica para os seguintes casos:*

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

II - matérias-primas fracionadas; e

III - matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.

Questionamento: É permitida a qualificação de fornecedores por meio de envio questionários, ou seja, sem a necessidade de visita às instalações da planta fabricante da matéria-prima, para fins de isenção da realização do teste de identidade em cada recipiente?

O processo de qualificação de fornecedores para fins de isenção da realização do teste de identidade em cada recipiente deve necessariamente conter auditorias *in loco* regulares e adequadas no fabricante do insumo e no distribuidor (se for o caso).

Este processo de qualificação pode compreender diversas ações, tais como:

- O uso de questionário preparado pela empresa fabricante do produto acabado e preenchido pelo fornecedor potencial, relativas ao funcionamento do Sistema de Qualidade do fornecedor.

- Análises iniciais de controle de qualidade da matéria-prima;

- Avaliação da matéria-prima no processo;

- Auditoria para a aprovação do fornecedor em potencial por parte fabricante do produto acabado. A aprovação do candidato a fornecedor por autoridades reguladoras não é suficiente, visto que a auditoria deve abranger as operações específicas do processamento dos materiais para o cliente em potencial.

- Um programa para avaliar a qualidade de cada remessa de materiais no recebimento pelo fabricante do produto acabado.

- Um programa regular de monitoramento das operações do fornecedor para o acompanhamento contínuo da qualidade do material fornecido, por exemplo, através de análise de tendências dos resultados analíticos, realização de ensaios completos de Controle de Qualidade periodicamente e de novas auditorias.

Deve ser realizado o teste de identificação do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima, caso o programa de qualificação de fornecedores não atenda aos requisitos do Regulamento.



TÍTULO III – PREPARAÇÃO DE PRODUTOS ESTÉREIS

Art. 314. *Os lotes que não foram aprovados no teste inicial de esterilidade não podem ser aprovados com base em um segundo teste, salvo se for realizada uma investigação e o resultado demonstrar claramente que o teste inicial não era válido.*

Parágrafo único. *A investigação deve contemplar, entre outros aspectos, o tipo de microrganismo encontrado, os registros sobre as condições ambientais e sobre o processamento dos lotes, bem como os registros e procedimentos laboratoriais utilizados no teste inicial.*

Questionamento: Quais são os requisitos de classificação de área para o ambiente a ser utilizado para realizar o teste de esterilidade?

As instalações para realização do teste de esterilidade devem cumprir com limites microbiológicos definidos para produção asséptica, ou seja, área grau A circundada por B ou um isolador grau A localizado em uma área grau D.

Art. 329. *O manuseio e envase de produtos preparados assepticamente, assim como o manuseio de equipamentos previamente esterilizados deve ser feito em um ambiente grau A, circundado por um ambiente grau B.*

Questionamento: Qual o prazo para que as empresas realizem as adequações em suas instalações, nos casos em que estas são necessárias, para atendimento ao requisito do artigo 329?

O prazo é imediato e as empresas devem realizar levantamento das alterações necessárias para a adequação das áreas limpas, elaborar os projetos de adequação e proceder à requalificação das áreas para operar nas novas condições.

Em casos específicos, as Vigilâncias Sanitárias estão sendo orientadas a procederem a avaliação dos Planos de Adequação, respeitando as peculiaridades da empresa.

Art. 330. *A transferência de recipientes parcialmente fechados, tais como os utilizados em liofilização, deve ser realizada em ambiente grau A circundado por ambiente grau B antes de completamente fechados, ou a transferência deve ocorrer em bandejas fechadas, em um ambiente grau B.*

Questionamento: Quais são os requisitos de classificação de área durante a etapa de recravação?

Os frascos envasados assepticamente são considerados parcialmente fechados até que os selos de alumínio sejam colocados (recravação). Para esta categoria de produto a recravação deverá ser realizada como qualquer processo asséptico (em área grau A circundada por B), utilizando selos de alumínio esterilizados ou como um processo limpo, fora da área de processamento asséptico.

No primeiro caso, como o equipamento utilizado para recravação pode gerar grande quantidade de partículas não viáveis, este deve estar localizado em uma estação separada, equipada com extração de adequada.

Quando a segunda opção for utilizada, os frascos devem ser protegidos por área grau A até o ponto em que deixam a área de processamento asséptico e depois ser protegidos com suprimento de ar que cumpra com os requisitos de área grau A até a realização da recravação.

Este requisito aplica-se a todos os produtos envasados assepticamente (não submetidos à esterilização terminal) e não somente para os produtos liofilizados.



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC nº 17/2010 – BPF de Medicamentos

O suprimento de ar grau A é necessário durante o transporte do produto da área de envase para a área de recravação, no caso de líquidos e pós sem esterilização terminal, durante o transporte dos frascos do liofilizador para a área de recravagem e sob a máquina de recravação. A área onde a máquina de recravação se encontra instalada deve ser no mínimo grau D.

O termo “suprimento de ar grau A” corresponde a um suprimento de ar que foi filtrado por filtros HEPA e que cumpre com os requisitos relativos à contagem de partículas não viáveis para área grau A, nos pontos de saída (suprimento). A qualificação deve ser realizada em repouso.

É importante observar que para evitar a contaminação do produto nesta etapa, não apenas um, mas vários fatores são relevantes, tais como: a combinação do desenho das tampas de borracha e frascos, a validação dos sistemas de detecção de tampas mal colocadas ou faltando, o acesso restrito dos operadores, o treinamento dos operadores, os procedimentos para as intervenções manuais necessárias e condições ambientais adequadas.

Art. 343. *A biocarga dos produtos deve ser monitorada antes da esterilização. Parágrafo único. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação antes da esterilização, que esteja relacionado com a eficiência do método utilizado e com o risco de contaminação por substâncias pirogênicas.*

Questionamento: É necessário realizar o monitoramento da biocarga do produto, antes da esterilização, em cada lote produzido?

O monitoramento da biocarga deve ser realizado em cada lote fabricado para produtos sem esterilização terminal (envasados asépticamente) e para produtos com esterilização terminal nos casos em que o ciclo de esterilização seja baseado na carga microbiana inicial do produto.

Nos casos em que o ciclo de esterilização tiver sido desenhado para assegurar que um nível de esterilidade aceitável de pelo menos 10^{-6} seja atingido independente da contaminação inicial e da resistência térmica da carga microbiana presente no item a ser esterilizado (overkill), não é necessário realizar o monitoramento da biocarga do produto antes da esterilização lote a lote. Entretanto, nestes casos, a carga microbiana deve ser monitorada em intervalos previamente definidos e tecnicamente justificáveis.

A introdução de carga microbiana no produto antes da etapa de esterilização pelas matérias-primas, materiais de embalagem e pelo próprio processo de produção deve ser conhecida e controlada. Uma estratégia de controle e monitoramento incluindo monitoramento e análise de tendência da carga microbiana antes de qualquer etapa de redução da carga microbiana deve ser estabelecida e tecnicamente justificável com base na análise de risco do processo. A amostragem deve ser realizada no produto envasado, antes da esterilização terminal ou antes da filtração no caso de produtos esterilizados por filtração.

O volume amostrado deve ser justificável e levar em conta o nível de contaminação esperado. O critério de aceitação para carga microbiana deve ser de acordo com a capacidade do processo de esterilização utilizado, de forma que um nível de esterilidade pelo menos 10^{-6} seja atingido. Os resultados do monitoramento da carga microbiana, quando estes forem indicados, devem estar disponíveis antes da liberação do lote.

Art. 381. *Determinadas soluções e líquido, que não podem ser esterilizados em seus recipientes finais, podem ser filtrados para recipientes previamente esterilizados, através de filtros previamente esterilizados (de acordo com recomendações do fabricante), com especificação de tamanho de poro de 0,2 µm (ou menor), sendo fundamental que esse possua documentação comprovando que foi adequadamente submetido a desafio bacteriológico.*



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC nº 17/2010 – BPF de Medicamentos

Parágrafo único. *Os filtros podem remover bactérias e fungos, mas podem permitir a passagem de certos organismos diminutos (ex. micoplasmas). O filtro deve ser validado para comprovar que efetivamente esteriliza o produto nas condições reais de processo, sem causar alterações prejudiciais em sua composição.*

Art. 387. *O tempo de filtração bem como todas as outras condições operacionais tais como temperatura, diferenciais de pressão, volume de lote, características físico-químicas do produto etc. devem ter sido considerados na validação da filtração esterilizante.*

Questionamento: Quais são os aspectos a serem considerados na validação da filtração esterilizante?

O processo de filtração esterilizante deve ser validado para comprovar que a esterilização do produto é efetiva nas condições reais de processo (temperatura, pressão, tempo de filtração, flora natural), que o filtro não causa alterações prejudiciais na composição do produto (adsorção ou liberação de substâncias) e que o produto não altera a eficiência do filtro.

Para validação da filtração esterilizante devem ser realizados os seguintes testes: desafio microbiológico (incluindo viabilidade bacteriológica na presença do produto a ser filtrado), compatibilidade entre o filtro e o produto, adsorção de componentes do produto e substâncias extraíveis.

Os testes devem ser realizados com o próprio produto, ou quando justificado (ex. microrganismos não viáveis na presença do produto), com fluido substituto adequado. A validação pode ser conduzida em escala reduzida, desde que sejam considerados os parâmetros operacionais utilizados na real escala de produção. Estes testes não devem ser realizados na linha produtiva.

As empresas devem preparar um levantamento de todos os produtos estéreis fabricados e o método de esterilização utilizado. Para os produtos submetidos à esterilização por filtração, cujo processo ainda não foi validado, deve ser elaborado plano de ação contendo cronograma para a adequação deste item.

Questionamento: A validação da filtração esterilizante deve realizada para todos os produtos?

Considerando que os artigos referentes ao tema fazem parte da Seção II - Processo Asséptico e Esterilização por Filtração, sua aplicação compulsória é restrita aos produtos submetidos à esterilização por filtração, que não são posteriormente submetidas à esterilização terminal. No entanto, considerando o risco sanitário, é aconselhável (porém não compulsório) que os testes para avaliação da compatibilidade entre o filtro e o produto, da adsorção de componentes do produto e de substâncias extraíveis sejam realizados para avaliação das demais filtrações realizadas em produtos de uso parenteral.



Perguntas e Respostas sobre a Resolução RDC n° 17/2010 – BPF de Medicamentos

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Revisão	Item	Alteração
01	Prefácio	<ul style="list-style-type: none">• Introdução integral do texto.
	Artigo 329	<ul style="list-style-type: none">• Reformulação da pergunta para clareza do conteúdo sem alteração de sentido.
00	Não Aplicável.	<ul style="list-style-type: none">• Emissão Inicial.