

# DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 31/03/2022 | Edição: 62 | Seção: 1 | Página: 367

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

## INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 138, DE 30 DE MARÇO DE 2022

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

### CAPÍTULO I

#### DISPOSIÇÕES INICIAIS

##### Seção I

##### Objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação relacionadas às atividades de qualificação e validação do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

##### Seção II

##### Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais.

##### Seção III

##### Definições

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

I - abordagem por agrupamento: abordagem de validação baseada na ciência e risco, de tal modo que apenas lotes nos extremos de certos fatores de concepção predeterminados e justificados, como dosagem, tamanho do lote e/ou dimensões da embalagem, são testados durante a validação do processo;

II - abordagem tradicional: abordagem de desenvolvimento de medicamentos onde os valores - alvos (set points) e intervalos de operação para os parâmetros de processo - são definidos para assegurar reprodutibilidade;

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

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

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

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

VII - controle estatístico multivariado de processo: controle estatístico utilizado quando há correlação nas variáveis em estudo e mostra como as variáveis conjuntamente influenciam o processo;

VIII - embalagem primária: embalagem que mantém contato direto com o produto, não sendo considerado, normalmente, o envase de produtos estéreis como parte do processo de embalagem, visto que esses, em sua embalagem primária, são considerados produtos a granel;

IX - espaço de desenho (design space): combinação multidimensional e interação de variáveis de entrada, como atributos do material e parâmetros do processo, que demonstram fornecer garantia de qualidade;

X - estado de controle: condição em que os controles definidos proveem consistentemente garantia de que os processos são desempenhados adequadamente e os produtos têm qualidade;

XI - estratégia de controle: conjunto planejado de controles, derivado da compreensão atual do produto e do processo, que garante o desempenho do processo e a qualidade do produto, podendo incluir parâmetros e atributos relacionados ao insumo farmacêutico ativo ou a matérias-primas e materiais do medicamento, condições de operação de instalações e equipamentos, controles em processo, especificações de produtos terminados e os métodos associados e frequência de monitoramento e controle;

XII - gerenciamento de risco da qualidade: processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão do risco durante o ciclo de vida;

XIII - gerenciamento do conhecimento: abordagem sistemática visando a aquisição, análise, estocagem e disseminação da informação;

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

XV - pior caso: uma condição ou conjunto de condições compreendendo circunstâncias e limites, máximos e mínimos, de processo dentro de procedimentos/parâmetros operacionais padrões, os quais representam a maior probabilidade de falha para o processo ou produto, quando comparados com as condições ideais - estas não necessariamente induzem à falha de produto ou processo;

XVI - protocolo de validação/qualificação: documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação/qualificação de um projeto específico, incluindo o cronograma; as responsabilidades; os parâmetros críticos de processo; os atributos críticos de qualidade; os critérios de aceitação associados para a aprovação da qualificação/validação de um processo produtivo; de um procedimento de limpeza; de um método analítico; de um sistema computadorizado; de sistema de utilidade; do transporte etc.;

XVII - qualificação de projeto: verificação documentada de que o projeto proposto para instalações, sistemas e equipamentos é adequado ao seu fim estabelecido;

XVIII - qualificação de instalação (QI): verificação documentada de que as instalações, sistemas e equipamentos, como instalados ou modificados, cumprem com o projeto aprovado e as recomendações de seu fabricante;

XIX - qualificação de operação (QO): verificação documentada de que as instalações, sistemas e equipamentos, como instalados ou modificados, desempenham suas funções como planejado dentro dos intervalos de operação pré-estabelecidos;

XX - qualificação de desempenho (QD): verificação documentada de que sistemas e equipamentos podem desempenhar suas funções efetivamente e reprodutivamente de acordo com os métodos, processos ou especificações aprovadas;

XXI - qualidade pelo desenho (quality by design): abordagem sistemática que se inicia com objetivos pré-definidos e enfatiza o conhecimento/entendimento dos produtos, dos processos e dos controles em processos, sendo baseada/suportada pela ciência e pelo gerenciamento de risco da qualidade;

XXII - realização do produto: obtenção de um produto com os atributos de qualidade para atender as necessidades dos pacientes, profissionais de saúde e autoridades regulatórias e os requisitos internos dos clientes;

XXIII - tecnologia analítica de processos: um sistema para projetar, analisar e controlar a produção por meio de medições pontuais (isto é, durante o processo) de atributos cruciais para a qualidade e o desempenho dos processos e das matérias-primas e em processamento, com o objetivo de assegurar a qualidade do produto final;

XXIV - testes de aceitação na fábrica/factory acceptance tests (TAF/FAT): inspeções e testes (estáticos e/ou dinâmicos) de equipamentos/sistemas e/ou dos principais componentes dos equipamentos/sistemas, de forma a suportar as suas respectivas qualificações, que são realizados e documentados ainda na planta do fabricante do equipamento/sistema, e possuem o objetivo de verificar se todas as funcionalidades detalhas nas especificações de requisitos de usuários estão incorporadas e executadas conforme especificado;

XXV - testes de aceitação na planta/site acceptance tests (TAP/SAT): inspeção e testes dinâmicos dos equipamentos/sistemas e/ou dos principais componentes dos equipamentos e sistemas, de forma a suportar as suas respectivas qualificações, que são executados já no local de uso (planta do cliente), estando relacionados ao TAF/FAT, e possuem o objetivo de verificar se os equipamentos/sistemas instalados atendem aos requisitos operacionais especificados nas especificações de requisitos do usuário, sendo executados após a conclusão de todas as tarefas de comissionamento, mas antes do início da execução da QI;

XXVI - especificação de requisitos do usuário: conjunto de requisitos do proprietário/dono, usuário ou pessoal da engenharia necessários e suficientes para a criação de um projeto factível com o propósito pretendido para o sistema;

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

XXVIII - validação de limpeza: evidência documentada de que um procedimento aprovado de limpeza remove, reprodutivamente, os resíduos de produtos anteriores, os resíduos dos agentes de limpeza e ainda reduz a carga microbiana presente nos equipamentos a um nível abaixo do cientificamente estabelecido como seguro para a contaminação dos produtos posteriores;

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

XXX - validação prospectiva: validação realizada antes da produção de lotes comerciais;

XXXI - validação retrospectiva: validação realizada que envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados;

XXXII - verificação contínua do processo: abordagem alternativa para a validação de processos, na qual o desempenho do processo de fabricação é continuamente monitorado e avaliado por meio de tecnologias analíticas de processo;

XXXIII - verificação continuada do processo: evidência documental de que o processo é mantido dentro do estado de controle durante a produção comercial; e

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

§ 1º O desenho do tipo de estudo previsto no inciso I do caput deste artigo pressupõe que a validação de qualquer nível intermediário seja representada pela validação dos extremos.

§ 2º A abordagem por agrupamento prevista no inciso I do caput deste artigo pode ser aplicável, quando uma gama de dosagens tem de ser validada, caso as dosagens sejam idênticas, ou muito intimamente relacionadas em sua composição, como dosagens distintas de comprimidos com diferentes pesos de compressão de uma granulação básica semelhante, ou diferentes apresentações de cápsulas fabricadas pelo enchimento de diferentes pesos, utilizando a mesma composição básica de pó em cápsulas de diferente tamanho.

§ 3º A abordagem por agrupamento prevista no inciso I do caput deste artigo pode ser aplicada a diferentes tamanhos de embalagem primária ou diferentes volumes de envase para um mesmo tipo de sistema de fechamento da embalagem.

§ 4º No que se refere ao inciso IX do caput deste artigo, trabalhar dentro do espaço de desenho (design space) não é considerado como sendo uma alteração, sendo o movimento fora do espaço de desenho (design space) considerado uma alteração, e que, normalmente, iniciaria um processo de mudança pós-registro.

§ 5º O espaço de desenho (design space) de que trata o inciso IX do caput deste artigo deve ser proposto pelo solicitante/pela empresa e é sujeito a avaliação e aprovações regulamentares.

## CAPÍTULO II

### DISPOSIÇÕES GERAIS

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

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

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

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

## CAPÍTULO III

### DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

#### Seção I

#### Organização e planejamento para qualificação e validação

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

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

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

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

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

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

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

I - política de qualificação e validação;

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

III - resumo das instalações, equipamentos, sistemas e processos da planta e o status de qualificação e validação destes;

IV - controle de alterações e gestão de desvios para qualificação e validação;

V - orientação sobre o desenvolvimento de critérios de aceitação;

VI - referências a documentos existentes; e

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

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

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

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

§ 2º As formas como as avaliações de riscos são utilizadas para apoiar as atividades de qualificação e validação devem ser claramente documentadas.

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

## Seção II

### Documentação e plano mestre de validação

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

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

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

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

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

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

Parágrafo único. Os protocolos preparados pelos fornecedores podem ser complementados por documentações ou testes adicionais antes do uso.

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

Parágrafo único. As alterações devem ser tecnicamente justificadas.

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

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

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

Parágrafo único. Quaisquer alterações posteriores aos critérios de aceitação devem ser tecnicamente justificadas e uma recomendação final deve ser feita quanto ao resultado da validação.

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

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

### Seção III

#### Fases de qualificação para equipamentos, instalações, utilidades e sistemas

##### Subseção I

##### Introdução

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

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

##### Subseção II

##### Especificação de requisitos do usuário (ERU)

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

§ 1º Os elementos essenciais da qualidade precisam ser incorporados na fase de que trata o caput deste artigo e qualquer risco de BPF deve ser mitigado a um nível aceitável.

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

##### Subseção III

##### Qualificação de projeto (QP)

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

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

##### Subseção IV

##### Teste de aceitação na fábrica (TAF/FAT) e teste de aceitação na planta (TAP/SAT)

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

Art. 30. Antes da instalação, o equipamento deve ser confirmado como estando em conformidade com as especificações funcionais/ERU na planta do fabricante do equipamento, quando aplicável.

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

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

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

##### Subseção V

##### Qualificação de instalação (QI)

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

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

I - verificação da correta instalação de componentes, instrumentação, equipamentos, tubulações e serviços em relação aos desenhos técnicos e especificações de engenharia;

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

III - coleta e compilação de instruções de funcionamento e de trabalho do fornecedor e requisitos de manutenção;

IV - calibração de instrumentação; e

V - verificação dos materiais de construção.

#### Subseção VI

##### Qualificação de operação (QO)

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

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

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

II - testes para confirmar limites operacionais superiores e inferiores e/ou condições de "pior caso".

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

#### Subseção VII

##### Qualificação de desempenho (QD)

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

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

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

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

#### Seção IV

##### Requalificação

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

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

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

#### Seção V

##### Validação de processos

##### Subseção I

##### Generalidades

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

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

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

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

I - interligar o desenvolvimento de produtos e de processos;

II - garantir a validação de processo de fabricação comercial; e

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 51. Os lotes fabricados para a validação de processo devem ter o mesmo tamanho que os lotes de escala comercial pretendidos no que se refere ao granel.

Parágrafo único. O uso de qualquer outro tamanho de lote fabricado para a validação de processo deve ser justificado ou especificado na legislação específica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 60. A validação de processo de medicamentos experimentais deve cumprir com os requisitos da legislação específica.

#### Subseção II

##### Validação concorrente

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

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

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

Parágrafo único. Os resultados e conclusões devem ser formalmente documentados e disponibilizados à pessoa delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica antes da liberação do lote.

#### Subseção III

##### Validação de processo tradicional

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

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

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

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

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

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

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

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

I - breve descrição do processo e referência a respectiva fórmula padrão;

II - funções e responsabilidades;

III - resumo dos ACQs a serem investigados;

IV - resumo dos PCPs e seus limites associados;

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

VI - lista dos equipamentos/instalações a serem utilizadas, incluindo equipamentos de medição/monitoramento/registro, juntamente com o status de calibração;

VII - lista de metodologias analíticas e sua validação, conforme apropriado;

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

IX - testes adicionais a serem realizados, com critérios de aceitação;

X - plano de amostragem e o seu racional;

XI métodos para registro e avaliação de resultados; e

XII - procedimento para liberação e certificação de lotes, se aplicável.

#### Subseção IV

##### Verificação contínua do processo

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

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

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

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

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

Art. 74. Os princípios gerais estabelecidos na Subseção I, Seção V, Capítulo III desta Instrução Normativa se aplicam à verificação contínua do processo.

#### Subseção V

##### Abordagem híbrida

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

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

#### Subseção VI

##### Verificação continuada do processo durante o ciclo de vida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Seção VI

##### Verificação do transporte

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

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

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

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

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

#### Seção VII

##### Validação de embalagem

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

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

#### Seção VIII

##### Qualificação de utilidades

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

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

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

#### Seção IX

##### Validação de métodos analíticos

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

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

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

#### Seção X

##### Validação de limpeza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 109. O risco representado por contaminação microbiana e endotoxina, quando aplicável em ambos os casos, deve ser considerado durante a elaboração dos protocolos de validação de limpeza.

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

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

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

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

Art. 113. Os protocolos de validação de limpeza devem especificar ou referenciar os locais a serem amostrados, justificar tecnicamente a seleção destes, além de definir os critérios de aceitação.

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

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

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

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

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

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

## Controle de mudanças

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

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

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

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

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

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

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

## CAPÍTULO IV

### DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 127. As diretrizes incrementais em relação à validação de processos, dispostas na Subseção I, Seção V, Capítulo III, desta Instrução Normativa, não se aplicam aos produtos legados mantidos em estado de controle sem mudanças.

Parágrafo único. As diretrizes incrementais de que trata o caput deste artigo se aplicam a todos os novos produtos que entrem em produção comercial a partir de 7 de outubro de 2020.

Art. 128. O art. 57 desta Instrução Normativa passou a vigorar para os lotes de validação fabricados a partir de 7 de abril de 2020.

Art. 129. A estratégia de ciclo de vida para validação de processos produtivos se aplica aos medicamentos com início de desenvolvimento a partir de 7 de abril de 2020.

Art. 130. A aplicação da verificação continuada de processos a produtos legados depende das conclusões do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica quanto ao estado de controle destes produtos.

Parágrafo único. Pode ser necessária a verificação continuada dos processos produtivos de produtos legados que não estejam dentro do estado de controle e, por consequência, tiveram o monitoramento continuado de suas fontes de variação determinada, por força de monitoramento extensivo ou redesenho de seus processos.

Art. 131. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 132. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 47, de 21 de agosto de 2019.

Art. 133. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

**ANTONIO BARRA TORRES**