

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



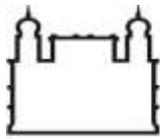
EDITAL DE CHAMADA PÚBLICA

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Edital de Chamada Pública 04/2018

CHAMAMENTO PÚBLICO PARA SELEÇÃO DO INSUMO: CELULOSE MICROCRISTALINA 101, 102, 112 e 200 PARA POSTERIOR PROCEDIMENTO DE PADRONIZAÇÃO

**Rio de Janeiro
2018**



INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS FARMANGUINHOS/FIOCRUZ

Edital de Chamada Pública Nº 04/2018

A **Fundação Oswaldo Cruz**, por intermédio do **Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos**, em observância as disposições contidas na CRFB – Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, no artigo 2º da Lei nº 9.784 de 29 de janeiro de 1999 e no art. 15, Inciso I da Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, divulga **Chamamento Público** para convocação de interessados em apresentar amostras do insumo farmacêutico, conforme termos definidos neste instrumento. As amostras e os documentos serão recebidos pela Comissão de Padronização, nomeada pela **Portaria nº 63, de 02 de agosto de 2018**.

1. DO OBJETO

1.1 A presente chamada pública objetiva a seleção de insumo farmacêutico: CELULOSE MICROCRISTALINA 101, 102, 112 e 200, dentro dos parâmetros e especificações necessárias, para desenvolvimento de medicamentos, os quais serão produzidos e distribuídos ao SUS – Sistema Único de Saúde por meio dos programas ministeriais.

1.2 Concluídas as etapas, aprovadas as matérias-primas, Farmanguinhos/FIOCRUZ padronizará os produtos editando Portaria específica, por meio de Processo Administrativo de Padronização.

1.3 Objetivos Específicos:

1.2.1. O objetivo desse chamamento público é conhecer, analisar e testar insumos farmacêuticos para desenvolvimento de medicamentos e posterior inclusão no registro.

1.2.2. Após esse processo, as aquisições serão realizadas através de procedimento licitatório, cuja participação estará restrita somente aos interessados que tiverem condições de fornecer os insumos farmacêuticos aprovados e padronizados por Farmanguinhos.

2. DA JUSTIFICATIVA

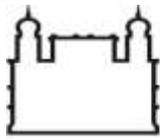
2.1 A realização do chamamento público visa o atendimento aos Princípios Constitucionais da Transparência, Isonomia, Publicidade, Legalidade, entre outros, além de atender ao princípio da padronização, constante no dispositivo imposto pela Lei 8.666/93, em seu Art. 15, Inciso I.

2.2. A realização desta Chamada Pública possibilitará a qualquer interessado a apresentação da matéria-prima solicitada garantindo a observância de todos os princípios acima esculpidos e resultará na instauração de Processo Administrativo de Padronização do produto.

3. DAS CONDIÇÕES PARA PARTICIPAÇÃO

3.1. Poderão participar deste processo seletivo as pessoas jurídicas legalmente constituídas que se dediquem ao fornecimento e/ou fabricação de matérias-primas farmacêuticas devendo atender aos seguintes critérios de elegibilidade:

3.1.1. Possuir toda documentação solicitada no item 5;



3.1.2. Estar disposta a fornecer as amostras nas quantidades e condições estabelecidas no item 6, sem custo para FIOCRUZ.

4. DA SOLICITAÇÃO DE ESCLARECIMENTO OU IMPUGNAÇÃO

4.1. Qualquer interessado poderá solicitar esclarecimentos ou impugnar o presente Edital por meio do endereço eletrônico ccp@far.fiocruz.br e demais meios utilizados para divulgação desta Chamada.

4.1.1. As solicitações de esclarecimentos poderão ser apresentadas a qualquer tempo após a publicação deste edital até o término dos trabalhos e emissão dos relatórios.

4.1.2. A impugnação poderá ser apresentada até 02 (dois) dias úteis após a divulgação do edital, cabendo a Comissão decidir sobre a mesma em até 24 (vinte e quatro) horas, a contar do seu recebimento.

4.2. Os esclarecimentos, a impugnação e as respectivas respostas serão divulgados no Sítio de Farmanguinhos (www.far.fiocruz.br) e demais meios de comunicação utilizados para divulgação desta Chamada.

4.3. Este Edital ficará disponibilizado, na íntegra, pelo período de 30 (trintas) dias corridos, nos sítios do Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos (www.far.fiocruz.br), na página da Associação Brasileira de Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (www.abiquifi.org.br), na página da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (www.abifina.org.br), no D.O.U. e jornal de grande circulação e também poderá ser consultado no endereço: Av. Comandante Guarany, 447 – Departamento de Compras, Curicica – Jacarepaguá - RJ.

4.4. Após a apresentação da documentação, não serão aceitas alegações de desconhecimento ou discordância de seus termos.

5. DA DOCUMENTAÇÃO NECESSÁRIA PARA CREDENCIAMENTO

5.1. 1ª FASE – DOCUMENTAÇÃO TÉCNICA

5.1.1 A documentação da primeira fase, documentação técnica, está descrita no anexo I deste edital.

5.1.2. Caso o participante não seja o fabricante do insumo farmacêutico, deverá ser apresentada, além da sua licença, a licença de funcionamento para insumo farmacêutico do fabricante.

Notas:

Todos os documentos serão analisados pelos setores competentes e o resultado da 1ª fase será divulgado em até 05 (cinco) dias úteis após a data prevista para o seu término.

A empresa que apresentar alguma restrição ou não conformidade na documentação apresentada terá um prazo de 10 (dez) dias para solucionar a pendência.

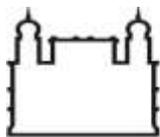
Solucionada a pendência, a empresa, desde que preenchidos os requisitos de análise documental poderá passar a 2ª fase.

Só poderá ingressar na 2ª fase aquele participante que tiver documentação aprovada na 1ª fase.

6. DAS AMOSTRAS

6.1 - 2ª FASE – TESTES LABORATORIAIS / EXPERIMENTAIS

6.1.1 A contar da data de divulgação do resultado da 1ª fase, os participantes terão 10 (dez) dias úteis



para apresentação das amostras para realização dos testes da segunda fase.

6.1.1.1 O participante deverá entregar no Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, situado à Avenida Comandante Guarany, 447 – Curicica – Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ – CEP 22.775-903, uma amostra contendo 5 kg (cinco quilos) e outras 3 amostras analíticas de lotes diferentes contendo a quantidade de 500g (quinhentos gramas) por amostra de cada um dos tipos do insumo farmacêutico: CELULOSE MICROCRISTALINA 101, 102, 112 e 200. Esse quantitativo será utilizado tanto para testes de controle de qualidade quanto para produção dos lotes experimentais. Estas amostras devem estar acompanhadas de laudo de análise e devidamente identificadas em embalagem apropriada com os seguintes dados:

- Aos Cuidados da Comissão de Padronização;

- Descrição, quantidade, lote, data de fabricação, data de validade, nome do fabricante e nome do fornecedor, se for o caso;

6.1.2 A análise do insumo farmacêutico será baseada **na especificação** da monografia devidamente aprovada e disponibilizada pelo Controle da Qualidade - CQ. Os testes constantes **na especificação** da monografia de análise serão baseados em compêndios oficiais e/ou desenvolvimento local (conforme item 9.3).

Nota:

Em nenhuma circunstância as amostras serão devolvidas aos participantes.

6.1.3 Os prazos previstos para essas análises são os seguintes:

- Análise do insumo farmacêutico pelo Controle da Qualidade: 1 - 40 dias;
- Produção de lotes experimentais (escala laboratorial): 41 - 80 dias;
- Análise do produto acabado (lote experimental): 81 - 120 dias.

6.1.3.1 O prazo, inicialmente estipulado, estará sujeito à alteração devido à rotina laboratorial e priorização das demandas dos programas implementados pelo Ministério da Saúde, se for o caso.

6.1.3.2 Após término do prazo para análise do insumos farmacêuticos será divulgado o resultado da 2ª fase em 05 (cinco) dias úteis.

6.1.3.3 Caso a amostra apresentada contenha alguma não conformidade sanável, a Comissão de Padronização poderá deferir o prazo máximo de até 10 (dez) dias úteis para a licitante apresentar esclarecimentos e/ou enviar nova amostra.

6.1.3.4 A empresa participante do procedimento licitatório que desejar recorrer, terá o prazo de 05 (cinco) dias úteis, a contar do dia subsequente à divulgação do resultado.

6.1.3.5 Apresentado recurso, esta Administração terá até 05 (cinco) dias úteis, a contar do dia subsequente ao término do prazo recursal, para analisá-lo e emitir parecer final.

6.1.4 Finalizadas a 2ª fase, os participantes que obtiveram o insumo farmacêutico aprovado em todas as etapas, serão convidados a participar da Qualificação Técnica Fabricante/Fornecedor de Farmanguinhos, nos moldes do roteiro – Anexo VI.

6.1.4.1 Uma vez que o participante tenha o seu produto aprovado na 2ª fase este poderá participar do procedimento licitatório para futuras aquisições do insumo farmacêutico, desde que venha a ofertar produto idêntico ao aprovado.

6.1.5 Lembramos que a aprovação é do produto, assim, a princípio, qualquer empresa poderá participar do procedimento licitatório, apresentando produto previamente aprovado.

7. PRAZOS

7.1 Prazos estimados do processo de seleção do Insumo Farmacêutico:

Lançamento do Edital	30/08/2018
Data final para envio da documentação técnica – 1ª Fase (30 dias)	Até 29/09/2018
Data de divulgação dos resultados (5 dias úteis)	Até 09/10/2018
Prazo para apresentação das Amostras – 2ª Fase (10 dias úteis)	Até 24/10/2018
Período de Análise do Controle de Qualidade (120 dias)	Até 21/02/2019
Divulgação do resultado da análise do Controle de Qualidade (5 dias úteis)	Até 28/02/2019
Prazo para interposição de eventual recurso voluntário, no caso de irrisignação por parte dos proponentes em relação ao resultado da seleção (5 dias úteis)	Até 14/03/2019
Prazo para análise dos recursos interpostos (5 dias úteis)	Até 21/03/2019
Publicação do resultado final (5 dias úteis)	Até 28/03/2019

8. DOS RECURSOS

8.1 O prazo para a interposição de recurso quanto ao resultado final é de 05 (cinco) dias úteis, contados da data da divulgação do resultado no Diário Oficial da União.

8.2 Os recursos poderão ser interpostos por meio do endereço eletrônico ccp@far.fiocruz.br ou meio físico, devendo ser entregues via postal (SEDEX ou carta registrada com aviso de recebimento) ou pessoalmente e encaminhados para a Comissão de Padronização no seguinte endereço: Avenida Comandante Guarany, 447 – Curicica – Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ – CEP 22.775-903.

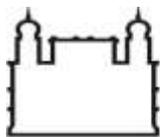
8.3 Não será aceito recurso interposto fora do prazo.

8.4. Os resultados finais serão divulgados no Diário Oficial da União e demais meios utilizados para convocação.

9. DISPOSIÇÕES GERAIS

9.1 Este Edital e seus Anexos serão divulgados, pelo prazo mínimo de 30 (trinta dias), na primeira página nos sítios do Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos (www.far.fiocruz.br), na página da Associação Brasileira de Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (www.abiquifi.org.br), na página da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (www.abifina.org.br), no D.O.U. e jornal de grande circulação.

9.2 A qualquer tempo, a presente Chamada Pública poderá ser revogada por interesse público, ou anulada, no todo ou em parte, por vício insanável, sem que isso implique direito a indenização ou reclamação de qualquer natureza.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



9.3 Constituem anexos do presente edital, dele fazendo parte integrante:

Anexo I – Critérios Técnicos para avaliação do Insumo Farmacêutico Excipiente: CELULOSE MICROCRISTALINA;

Anexo II – Especificação do Insumo Farmacêutico Excipiente: CELULOSE MICROCRISTALINA 101;

Anexo III – Especificação do Insumo Farmacêutico Excipiente: CELULOSE MICROCRISTALINA 102;

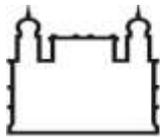
Anexo IV – Especificação do Insumo Farmacêutico Excipiente: CELULOSE MICROCRISTALINA 112;

Anexo V – Especificação do Insumo Farmacêutico Excipiente: CELULOSE MICROCRISTALINA 200;

Anexo VI – Roteiro de Inspeção.

Rio de Janeiro, 27 de agosto de 2018.

**Comissão de Padronização de Insumos Farmacêuticos Ativos, Excipientes e Outros Materiais
Destinados a Fabricação de Medicamentos**



ANEXO I

CRITÉRIOS TÉCNICOS PARA CHAMADA PÚBLICA DOS INSUMOS CELULOSE MICROCRISTALINA 101, 102, 112 E 200

Processo nº: 25387.100240/2018-84

1º FASE - DOCUMENTAÇÃO TÉCNICA

- Para fabricantes localizados em território nacional:

- Documentação sanitária para produção de insumos farmacêuticos - Desejável;
- Autorização de Funcionamento de Empresa - Desejável;
- Licença de Funcionamento / Alvará Sanitário - Desejável;
- Certificado de Regularidade Técnica;
- Certificação de qualidade (Exemplo: Certificação ISO 9001:2015 – Desejável);
- Comprovação de Grau Farmacêutico - Desejável;
- Ficha de Segurança de Produtos Químicos (**FISPQ**);
- Laudo de análise de um lote produzido pelo FABRICANTE do insumo;

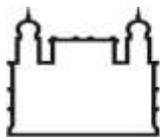
- Para fabricantes localizados fora do território nacional:

- Certificação de qualidade (Exemplo: Certificação ISO 9001:2015 – Desejável);
- Comprovação de Grau Farmacêutico – Desejável;
- Ficha de Segurança de Produtos Químicos (**FISPQ**);
- Laudo de análise de um lote produzido pelo FABRICANTE do insumo;

Nota:

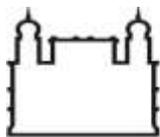
- *Os documentos supracitados serão analisados pelo setor competente;*
- *A empresa que apresentar alguma restrição ou não conformidade na documentação apresentada terá um prazo de 10 (dez) dias úteis para solucionar a pendência;*
- *Solucionada a pendência, a empresa, desde que preenchido o requisito de análise documental poderá passar a 2ª fase;*
- *Só poderá ingressar na 2ª fase aquele participante que tiver toda documentação aprovada na 1ª fase.*

2º FASE - TESTES LABORATORIAIS / TESTES EXPERIMENTAIS



- **Entrega de amostra** - O participante deverá entregar uma amostra contendo 5 kg (cinco quilos) e outras 3 amostras analíticas de lotes diferentes contendo a quantidade de 500g (quinhentos gramas) por amostra do insumo farmacêutico: CELULOSE MICROCRISTALINA 101, 102, 112 e 200. Esse quantitativo será utilizado tanto para testes de controle de qualidade quanto para produção dos lotes experimentais.
- **Observação: Os insumos deverão ser entregues em embalagem apropriada e devidamente identificados com os seguintes dados:** Descrição, quantidade, lote, data de fabricação, data de validade, nome do fabricante e nome do fornecedor, além de vir acompanhado do Laudo de Análise.
- **Análise do Insumo** – A análise será baseada em monografia devidamente emitida pelo Controle da Qualidade e/ou pela metodologia de análise enviada pelo fabricante. Os testes constantes na monografia de análise serão baseados em compêndios oficiais e/ou desenvolvimento local (vide monografia em anexo).
- **Dos prazos previstos:**
 - Análise do IFA pelo Controle da Qualidade: 1 - 40 dias;
 - Produção de lotes experimentais (escala laboratorial): 41 - 80 dias;
 - Análise do produto acabado (lote experimental): 81 - 120 dias.
- **Notas:**
 - 1- *Os prazos, inicialmente, estipulados estarão sujeitos à alteração devido a rotina laboratorial e priorização das demandas do programas implementados pelo Ministério da Saúde, se for o caso.*
 - 2- *Após análise do produto acabado será publicado resultado, em 5 (cinco) dias úteis.*
 - 3- *A empresa participante do certame que desejar recorrer terá o prazo de 05 (cinco) dias úteis, a contar do dia subsequente à divulgação do laudo.*
 - 4- *Apresentado recurso, esta Administração terá até 05 (cinco) dias úteis, a contar do dia subsequente ao término do prazo recursal para análise e parecer final.*
 - 5- Finalizada a 2ª fase, os participantes que tiveram o insumo aprovado em todas as etapas serão convidados a participar da Qualificação Técnica de Fabricante/Fornecedor de Farmanguinhos, nos moldes do roteiro anexado.

ANEXO II



ESPECIFICAÇÃO TÉCNICAS DO INSUMO FARMACÊUTICO EXCIPIENTE: CELULOSE
MICROCRISTALINA 101

PROCESSO Nº: 25387.100240/2018-84

Cód.: 5000000080

I - **SINONÍMIA**: Celulose.

II - **FÓRMULA MOLECULAR**: $(C_6H_{10}O_5)_n$ ($3.500 < n < 10.000$)

III - **PESO MOLECULAR**: De 200.000 a 2.000.000

IV - **DCB**: 09371. **nº CAS**: 9004-34-6

V - **ESPECIFICAÇÃO E REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**:

1. **DESCRIÇÃO**: **Pó fino branco ou quase branco que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.**

USP 40 - NF 35 - Reference Tables / Description and Solubility.

2. **SOLUBILIDADE**: **Insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1 em 20).**

USP 40 - NF 35 - Reference Tables / Description and Solubility.

3. **IDENTIFICAÇÃO**:

3.1. **Cor da reação**: **Produz coloração violeta azulada.**

3.2. **Grau de Polimerização**: **Máximo 350.**

USP 40 - NF 35, pág.7589.

4. **LIMITE MICROBIANO**: **Máximo 10^3 UFC/g (aceitável até 2000) de microrganismos aeróbicos**

Totais;

Máximo 10^2 UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras;

Ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* em 1g e *Salmonella sp* em 10g.

USP 40 - NF 35, pág.7589.

5. **CONDUTIVIDADE**: **Máximo 75,0µS/cm.**

USP 40 - NF 35, pág.7589.

6. **pH**: **5,0 a 7,5.**

USP 40 - NF 35, pág.7589.

7. **PERDA POR SECAGEM**: **Máximo 7,0%.**

USP 40 - NF 35, pág.7589.

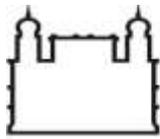
8. **RESÍDUO DE IGNIÇÃO**: **Máximo de 0,1%.**

USP 40 - NF 35, pág.7589.

9. **SUBSTÂNCIAS AQUO-SOLÚVEIS**: **A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%).**

USP 40 - NF 35, pág.7589.

10. **SUBSTÂNCIAS ÉTERO-SOLÚVEIS**: **A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 5,0mg (0,05%).**



USP 40 - NF 35, pág.7589.

11. METAIS PESADOS, MÉTODO II: Máximo 10ppm.

USP 40 - NF 35, pág.7589, seção <232> e <233>.

12. SOLVENTES RESIDUAIS (CG): Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.

USP 40 - NF 35, seção <467>.

13. DENSIDADE APARENTE: Informativo.

USP 40- NF 35, Método<616>, Método II.

14. DENSIDADE BATIDA: Mínimo 0,28g/ml.

USP 40- NF 35, Método<616>, Método I.

Proveta de vidro graduada de 100mL com intervalo de 1mL, pesando 130g ± 16g.

15. GRANULOMETRIA: Informativo.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição - 5.2.11, 2010.

16. AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE PONTOS ESCUROS: Máximo de 50 pontos escuros/100g de amostra.

Teste conforme especificação e metodologia interna.

VI - CONDIÇÕES GERAIS

EMPACOTAMENTO E ESTOCAGEM: Preservar em recipientes bem fechados.

EMBALAGEM: As embalagens contendo o material devem se encontrar em perfeito estado de integridades, limpas e rotuladas.

ROTULAGEM: Todas as embalagens do material devem conter os seguintes itens:

- a) Nome do material;
- b) Número do lote do fabricante;
- c) Nome do fabricante e país de origem;
- d) Nome do fornecedor;
- e) Data de fabricação e data de validade do fabricante.

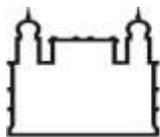
LAUDO ANALÍTICO: Todo Material deverá vir acompanhado do Laudo Analítico do Fabricante, contendo os testes, com as respectivas especificações, resultados obtidos e as respectivas referências. **Não deverá ser recebido nenhum material sem o Laudo Analítico do Fabricante.** Deverá conter também os dados de identificação dos materiais como número de lote, quantidade, número de volumes, data de fabricação e data de validade. Este documento deverá ser assinado e datado pelo responsável pelo Controle de Qualidade, acompanhado pelo cargo e nome por extenso.

TRANSPORTE: O material deve ser transportado em veículo fechado e limpo.

AMOSTRAGEM: Conforme FAR-CQL.POP.133 – Amostragem de Matéria-Prima.

PRAZO DE VALIDADE: Deve ser no mínimo, 70% do prazo original do fabricante.

VII - METODOLOGIA



1. DESCRIÇÃO: Pó fino branco ou quase branco que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.

Observar a amostra visualmente sobre folha de papel branco.

2. SOLUBILIDADE: Insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1 em 20).

Proceder conforme FAR-CQL- MG 076 - Solubilidade.

3. IDENTIFICAÇÃO:

3.1. Cor da reação: Produz coloração violeta azulada

3.1.1. Reagentes e Soluções

Cloreto de Zinco PA.

Iodeto de Potássio PA.

Iodo PA.

Solução de Cloreto de Zinco Iodetado: Pesar com exatidão 20g de cloreto de zinco e 6,5g de iodeto de potássio e transferir para bécher de 50mL. Dissolver em 10,5mL de água. Agitar. Adicionar 0,5g de iodo. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar.

3.1.2. Procedimento

Pesar 10mg de amostra em um vidro de relógio. Dispersar a amostra em 2mL da solução de cloreto de zinco iodetado: a substância adquire cor violeta azulada.

3.2. Grau de Polimerização: Máximo 350.

3.2.1. Reagentes e Soluções

Nitrogênio

Solução de Hidróxido de Cuprietenodiamino 1,0M.

Solução de Hidróxido de Cuprietenodiamino 0,5M: diluir um volume da solução de hidróxido de cuproetenodiamino 1M com igual volume de água.

3.2.2. Procedimento

Pesar com exatidão $1,3g \pm 0,1mg$ de amostra e transferir para um erlenmeyer de 125mL. Adicionar 25mL de água e 25mL de solução de hidróxido de cuprietenodiamino 1M. Imediatamente purgar a solução com nitrogênio, inserir a tampa e agitar manualmente, ou com agitador mecânico apropriado, até completa dissolução. Transferir 7mL da solução para um viscosímetro capilar "Cannon-Fenske" n°150 calibrado ou para um viscosímetro equivalente. Deixar a solução entrar em equilíbrio a $25 \pm 0,1^{\circ}C$ por não menos que 5 minutos. Cronometrar o escoamento entre as duas marcas no viscosímetro e registrar o tempo de escoamento, t_1 , em segundos. Calcular a viscosidade cinemática $(KV)_1$ usando a fórmula:

Cálculo:

$$(KV)_1 = t_1 \times k_1$$

Onde:

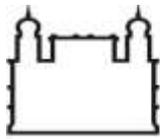
t_1 = Tempo de escoamento em segundos.

k_1 = Constante do viscosímetro. Conforme descrito no FAR-CQL-MG.025 - Viscosidade.

Medir o tempo de escoamento da solução de hidróxido de cuprietenodiamino 0,5M (t_2) usando um viscosímetro capilar "Cannon-Fenske" n°100 calibrado ou para um viscosímetro equivalente. Calcular a viscosidade cinemática, $(KV)_2$, do solvente pela fórmula:

Cálculo:

$$(KV)_2 = t_2 \times k_2$$



Onde:

t_2 = Tempo de escoamento em segundos para a solução de de hidróxido de cuprietilenodiamino 0,5M.

k_2 = Constante do Viscosímetro. Conforme descrito no FAR-CQL-MG.025 - Viscosidade.

Determinar a viscosidade relativa, η_{rel} , da amostra de celulose tomada pela fórmula:

Cálculo:

$$\eta_{rel} = \frac{(KV)_1}{(KV)_2}$$

Onde:

$(KV)_1$ = viscosidade cinemática da amostra

$(KV)_2$ = viscosidade cinemática do solvente

Determinar a viscosidade intrínseca, $[\eta]_c$, pela interpolação conforme tabela descrita no FAR-CQL-MG.025 - Viscosidade. Calcular o grau de polimerização, P, pela fórmula:

Cálculo:

$$P = \frac{95(\eta_c)}{Pa \left(\frac{100 - PPS}{100} \right)}$$

Onde:

η_c = Viscosidade intrínseca.

Pa = Peso da amostra em gramas.

PPS = Valor obtido do teste de Perda por Secagem, em %.

4. LIMITE MICROBIANO: Máximo 10^3 UFC/g (aceitável até 2000) de microrganismos aeróbicos totais;

Máximo 10^2 UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras;

Ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,
Escherichia

coli em 1g e *Salmonella sp* em 10g.

Proceder conforme descrito no FAR-CQM-MG.068 (Qualidade microbiológica em preparações farmacêuticas), FAR-CQM-MG.069 (Teste de Contagem de Microorganismos – Pureza Microbiológica) e FAR-CQM-MG.072 (Identificação de Patógenos) - Laboratório Microbiológico.

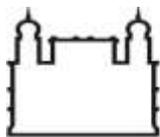
5. CONDUTIVIDADE: Máximo 75,0 μ S/cm.

Pesar 5g de amostra e transferir para bécher de 50mL. Adicionar 40mL de água e agitar por 20 minutos. Transferir para tubo de centrifuga. Centrifugar. Separar o líquido sobrenadante para ser utilizado no teste de pH (item 6). Usar um condutímetro apropriado e calibrado, que tenha sido estabilizado com solução de calibração de cloreto de potássio e medido a condutividade de 100 μ S/cm. Medir a condutividade da solução sobrenadante e considerar o resultado somente após a leitura ficar estável. Medir a condutividade da água usada para preparar a amostra. A condutividade da solução sobrenadante não excede à condutividade da água por mais que 75 μ S/cm.

Nota: Guardar esta solução sobrenadante para o item 6.

6. pH: 5,0 a 7,5.

Utilizar a solução sobrenadante obtido no item 5. Proceder conforme FAR-CQL-MG 017 - pH.



7. PERDA POR SECAGEM: Máximo 7,0%.

Pesar com exatidão 1g de amostra (P_1) e transferir para um pesa filtro previamente tarado (P_0). Secar a 105°C por 3 horas. Esfriar. Pesar (P_2). Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 008 – Perda por Secagem. Determinar o peso da amostra seca (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0 \quad \frac{(P_1 - P_3) \times 100}{P_1} = \text{Perda por secagem (\%)}$$

Onde:

P_0 = Peso do pesa filtro previamente tarado, em g.

P_1 = Peso da amostra tal qual, em g.

P_2 = Peso do pesa filtro + amostra seca, em g.

P_3 = Peso da amostra seca, em g.

8. RESÍDUO DE IGNIÇÃO: Máximo 0,1%.

Pesar com exatidão 1g da amostra (P_1) e transferir para cadinho previamente tarado (P_0). Proceder com o tratamento da amostra conforme descrito no FAR-CQL-MG 011- Resíduo de Ignição (Cinzas Sulfatadas). Ao término do processo pesar o cadinho com o resíduo (P_2). Determinar o peso do resíduo (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0 \quad \frac{P_3 \times 100}{P_1} = \text{Resíduo de Ignição (\%)}$$

Onde:

P_0 = Peso do cadinho previamente tarado, em g.

P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso do cadinho + resíduo, em g.

P_3 = Peso do resíduo, em g.

9. SUBSTÂNCIAS AQUO-SOLÚVEIS: A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%).

9.1. Procedimento

Pesar com exatidão 5,0g de amostra e transferir para bécher de 100mL. Adicionar 80mL de água. Agitar por 10 minutos. Filtrar com vácuo através de papel de filtro qualitativo (Whatman nº42 ou equivalente). Transferir o filtrado para bécher de 100mL tarado. Evaporar até secar sem carbonizar. Secar a 105°C por 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Fazer uma determinação em branco com 80mL de água. A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%).

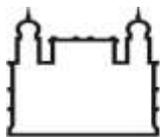
10. SUBSTÂNCIAS ÉTERO-SOLÚVEIS: A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 5,0mg (0,05%).

10.1. Reagentes e Soluções

Éter (isento de peróxido).

10.2. Procedimento

Pesar com exatidão 10,0g de amostra e transferir para coluna cromatográfica de vidro apropriada, tendo um diâmetro interno de cerca de 20mm e passar 50mL de éter isento de



peróxido através da coluna e transferir para uma cápsula previamente tarada. Evaporar o eluente até secar em uma placa de evaporação na capela. Após todo éter ter sido evaporado, secar o resíduo a 105°C por 30 minutos, resfriar em dessecador e pesar. Fazer uma determinação em branco com 50mL de éter. A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 5,0mg (0,05%).

11. METAIS PESADOS, MÉTODO II: Máximo 10ppm.

Nota: Este teste não será desenvolvido no Controle da Qualidade. O resultado será aceito do laudo do Fabricante/Fornecedor.

12. SOLVENTES RESIDUAIS (CG): Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante

Proceder a análise conforme FAR-CQL-MG 034 – Solventes Residuais.

13. DENSIDADE APARENTE: Informativo.

13.1. Procedimento

Usar um equipamento apropriado (Volumeter) equipado com uma tela de 10 mesh. O Volumeter apresenta um copo coletor, que é calibrado para uma capacidade de 25,0 ± 0,05 ml e tem um diâmetro interno de 30,0 ± 2,0 mm. Pesar o copo coletor vazio (P_c), posicioná-lo sob a calha, e despejar lentamente o pó de uma altura de 5,1 cm (2 polegadas) acima do funil através do Volumeter, a uma velocidade adequada para evitar o entupimento, até que o copo coletor transborde. Se ocorrer entupimento excessivo da tela, remove-la. Nivelar o excesso de pó com o auxílio de uma espátula e remover qualquer vestígio de pó na lateral do copo. Pesar o copo coletor cheio (P_{ca}). Calcular a densidade de massa, dividindo o peso do pó (P_a) retido no copo pelo volume do copo coletor.

Cálculo:

$$D_A = \frac{P_a}{V_0} \qquad P_a = P_{ca} - P_c$$

Onde:

D_A = densidade aparente, em g/mL.

P_c = Peso do copo coletor, em g.

P_{ca} = Peso do copo coletor com amostra, em g.

P_a = Peso da amostra, em g.

V_0 = Volume do copo coletor, em mL.

13.2. Método Alternativo

Pesar com exatidão 10g de amostra e transferir para a proveta calibrada de 100mL específica para o teste.

Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 053 – Densidade Aparente (Bulk Density) e Densidade Batida de pós (Tapped Density).

Cálculo:

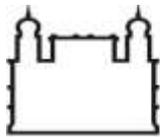
$$D_A = \frac{P}{V}$$

Onde:

D_A = Densidade aparente em g/mL.

P = Peso da amostra, em g.

V = Volume ocupado pela amostra, em mL.



14. DENSIDADE BATIDA: Mínimo 0,28g/mL.

Pesar com exatidão 10g de amostra e transferir para a proveta calibrada de 100mL específica para o teste. Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 053 - Densidade Aparente (Bulk Density) e Densidade Batida de pós (Tapped Density).

Cálculo:

$$D_B = \frac{P}{V}$$

Onde:

D_B = Densidade batida em g/mL.

P = Peso da amostra, em g.

V = Volume ocupado após compactação, em mL.

15. GRANULOMETRIA: Informativo.

Pesar com exatidão 25g da amostra e transferir para o conjunto montado de peneiras 42 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 100 mesh e o prato previamente calibrados e pesados individualmente. Colocar no vibrador de acordo com a amplitude do equipamento. Deixar por 30 minutos. Pesar as peneiras individualmente. Calcular o % retido em cada peneira.

Cálculo:

$$\frac{P_2}{P_1} \times 100 = \%$$

Onde:

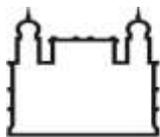
P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso da amostra retido na peneira, em g.

16. AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE PONTOS ESCUROS: Máximo de 50 pontos escuros/100g de amostra.

Proceder conforme FAR-CQL-MG.078-Método de Análise de pontos escuros para Celulose Microcristalina.

ANEXO III



ESPECIFICAÇÃO TÉCNICAS DO INSUMO FARMACÊUTICO EXCIPIENTE: CELULOSE
MICROCRISTALINA 102

PROCESSO Nº: 25387.100240/2018-84

Cód.: 5000000082

I - **SINONÍMIA**: Celulose.

II - **FÓRMULA MOLECULAR**: $(C_6H_{10}O_5)_n$ ($3.500 < n < 10.000$)

III - **PESO MOLECULAR**: De 200.000 a 2.000.000

IV - **DCB**: 09371. **nº CAS**: 9004-34-6

V - **ESPECIFICAÇÃO E REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**:

1. **DESCRIÇÃO**: **Pó fino branco ou quase branco que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.**

USP 41 - NF 36 - Reference Tables / Description and Solubility.

2. **SOLUBILIDADE**: **Insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1 em 20).**

USP 41 - NF 36 - Reference Tables / Description and Solubility.

3. **IDENTIFICAÇÃO**:

3.1. **Cor da reação**: **Produz coloração violeta azulada.**

3.2. **Grau de Polimerização**: **Máximo 350.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

4. **LIMITE MICROBIANO**: **Máximo 10^3 UFC/g (aceitável até 2000) de microrganismos aeróbicos totais;**

Máximo 10^2 UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras;
Ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosas*,
***Escherichia coli* em 1g e *Salmonella sp* em 10g.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

5. **CONDUTIVIDADE**: **Máximo 75,0 μ S/cm.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

6. **pH**: **5,0 a 7,5.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

7. **PERDA POR SECAGEM**: **Máximo 7,0%.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

8. **RESÍDUO DE IGNIÇÃO**: **Máximo de 0,1%.**

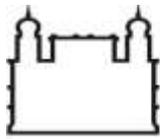
USP 41 - NF 36, pág.5277.

9. **SUBSTÂNCIAS AQUO-SOLÚVEIS**: **A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação do branco não excede 12,5mg (0,25%).**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

10. **SUBSTÂNCIAS ÉTERO-SOLÚVEIS**: **A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação do branco não excede 5,0mg (0,05%).**

USP 41 - NF 36, pág.5277.



11. METAIS PESADOS, MÉTODO II: Máximo 10ppm.

USP 41 - NF 36, pág.5277, seção <232> e <233>.

12. SOLVENTES RESIDUAIS (CG): Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.

USP 41 - NF 36, seção <467>.

13. DENSIDADE APARENTE: Informativo.

USP 41- NF 36, Método<616>, Método II.

14. DENSIDADE BATIDA: Mínimo 0,30g/mL.

USP 41- NF 36, Método<616>, Método I.

Proveta de vidro graduada de 100mL com intervalo de 1mL, pesando 130g ± 16g.

15. GRANULOMETRIA: Informativo.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição - 5.2.11, 2010.

16. AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE PONTOS ESCUROS: Máximo de 50 pontos escuros/100g de amostra.

Teste conforme especificação e metodologia interna.

VI - CONDIÇÕES GERAIS

EMPACOTAMENTO E ESTOCAGEM: Preservar em recipientes bem fechados.

EMBALAGEM: As embalagens contendo o material devem se encontrar em perfeito estado de integridades, limpas e rotuladas.

ROTULAGEM: Todas as embalagens do material devem conter os seguintes itens:

- f) Nome do material;
- g) Número do lote do fabricante;
- h) Nome do fabricante e país de origem;
- i) Nome do fornecedor;
- j) Data de fabricação e data de validade do fabricante.

LAUDO ANALÍTICO: Todo Material deverá vir acompanhado do Laudo Analítico do Fabricante, contendo os testes, com as respectivas especificações, resultados obtidos e as respectivas referências. **Não deverá ser recebido nenhum material sem o Laudo Analítico do Fabricante.** Deverá conter também os dados de identificação dos materiais como número de lote, quantidade, número de volumes, data de fabricação e data de validade. Este documento deverá ser assinado e datado pelo responsável pelo Controle de Qualidade, acompanhado pelo cargo e nome por extenso.

TRANSPORTE: O material deve ser transportado em veículo fechado e limpo.

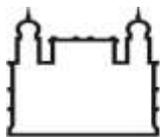
AMOSTRAGEM: Conforme FAR-CQL.POP.133 – Amostragem de Matéria-Prima.

PRAZO DE VALIDADE: Deve ser no mínimo, 70% do prazo original do fabricante.

VII - METODOLOGIA

1. DESCRIÇÃO: Pó fino branco ou quase branco que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.

Observar a amostra visualmente sobre folha de papel branco.



2. SOLUBILIDADE: Insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1 em 20). Proceder conforme FAR-CQL- MG 076 - Solubilidade.

3. IDENTIFICAÇÃO:

3.1. Cor da reação: Produz coloração violeta azulada

3.1.1. Reagentes e Soluções

Cloreto de Zinco PA.

Iodeto de Potássio PA.

Iodo PA.

Solução de Cloreto de Zinco Iodetado: Pesar com exatidão 20g de cloreto de zinco e 6,5g de iodeto de potássio e transferir para bécher de 50mL. Dissolver em 10,5mL de água. Agitar. Adicionar 0,5g de iodo. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar.

3.1.2. Procedimento

Pesar 10mg de amostra em um vidro de relógio. Dispersar a amostra em 2mL da solução de cloreto de zinco iodetado: a substância adquire cor violeta azulada.

3.2. Grau de Polimerização: Máximo 350.

3.2.1. Reagentes e Soluções

Nitrogênio

Solução de Hidróxido de Cuprietenodiamino 1,0M.

Solução de Hidróxido de Cuprietenodiamino 0,5M: diluir um volume da solução de hidróxido de cuproetenodiamino 1M com igual volume de água.

3.2.2. Procedimento

Pesar com exatidão $1,3g \pm 0,1mg$ de amostra e transferir para um erlenmeyer de 125mL. Adicionar 25mL de água e 25mL de solução de hidróxido de cuprietenodiamino 1M. Imediatamente purgar a solução com nitrogênio, inserir a tampa e agitar manualmente, ou com agitador mecânico apropriado, até completa dissolução. Transferir 7mL da solução para um viscosímetro capilar "Cannon-Fenske" nº150 calibrado ou para um viscosímetro equivalente. Deixar a solução entrar em equilíbrio a $25 \pm 0,1^\circ C$ por não menos que 5 minutos. Cronometrar o escoamento entre as duas marcas no viscosímetro e registrar o tempo de escoamento, t_1 , em segundos. Calcular a viscosidade cinemática $(KV)_1$ usando a fórmula:

Cálculo:

$$(KV)_1 = t_1 \times k_1$$

Onde:

t_1 = Tempo de escoamento em segundos.

k_1 = Constante do viscosímetro. Conforme descrito no FAR-CQL-MG 025 - Viscosidade.

Medir o tempo de escoamento da solução de hidróxido de cuprietenodiamino 0,5M (t_2) usando um viscosímetro capilar "Cannon-Fenske" nº100 calibrado ou para um viscosímetro equivalente. Calcular a viscosidade cinemática, $(KV)_2$, do solvente pela fórmula:

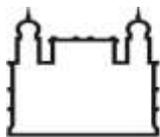
Cálculo:

$$(KV)_2 = t_2 \times k_2$$

Onde:

t_2 = Tempo de escoamento em segundos para a solução de de hidróxido de cuprietenodiamino 0,5M.

k_2 = Constante do Viscosímetro. Conforme descrito no FAR-CQL-MG 025 - Viscosidade.



Determinar a viscosidade relativa, η_{rel} , da amostra de celulose tomada pela fórmula:

Cálculo:

$$\eta_{rel} = \frac{(KV)_1}{(KV)_2}$$

Onde:

$(KV)_1$ = viscosidade cinemática da amostra

$(KV)_2$ = viscosidade cinemática do solvente

Determinar a viscosidade intrínseca, $[\eta]_c$, pela interpolação conforme tabela descrita no FAR-CQL-MG 025 - Viscosidade. Calcular o grau de polimerização, P, pela fórmula:

Cálculo:

$$P = \frac{95(\eta_c)}{Pa \left(\frac{100 - PPS}{100} \right)}$$

Onde:

η_c = Viscosidade intrínseca.

Pa = Peso da amostra em gramas.

PPS = Valor obtido do teste de Perda por Secagem, em %.

4. LIMITE MICROBIANO: Máximo 10^3 UFC/g (aceitável até 2000) de microrganismos aeróbicos totais;

Máximo 10^2 UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras;

Ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,
Escherichia

coli em 1g e *Salmonella sp* em 10g.

Proceder conforme descrito no FAR-CQM-MG.068-Qualidade Microbiológica em Preparações Farmacêuticas não estéreis, FAR-CQM-MG.069-Teste de Contagem de Microorganismos - Pureza Microbiológica e FAR-CQM-MG.072-Identificação de Patógenos. Métodos Gerais do Laboratório Microbiológico.

5. CONDUTIVIDADE: Máximo 75,0 μ S/cm.

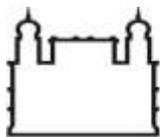
Pesar 5g de amostra e transferir para bécher de 50mL. Adicionar 40mL de água e agitar por 20 minutos. Transferir para tubo de centrifuga. Centrifugar. Separar o líquido sobrenadante para ser utilizado no teste de pH (item 6). Usar um condutivímetro apropriado e calibrado, que tenha sido estabilizado com solução de calibração de cloreto de potássio e medido a condutividade de 100 μ S/cm. Medir a condutividade da solução sobrenadante e considerar o resultado somente após a leitura ficar estável. Medir a condutividade da água usada para preparar a amostra. A condutividade da solução sobrenadante não excede à condutividade da água por mais que 75 μ S/cm.

Nota: Guardar esta solução sobrenadante para o item 6.

6. pH: 5,0 a 7,5.

Utilizar a solução sobrenadante obtido no item 5. Proceder conforme FAR-CQL-MG 017 - pH.

7. PERDA POR SECAGEM: Máximo 7,0%.



Pesar com exatidão 1g de amostra (P_1) e transferir para um pesa filtro previamente tarado (P_0). Secar a 105°C por 3 horas. Esfriar. Pesar (P_2). Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 008 – Perda por Secagem. Determinar o peso da amostra seca (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0 \quad \frac{(P_1 - P_3) \times 100}{P_1} = \text{Perda por secagem (\%)}$$

Onde:

P_0 = Peso do pesa filtro previamente tarado, em g.

P_1 = Peso da amostra tal qual, em g.

P_2 = Peso do pesa filtro + amostra seca, em g.

P_3 = Peso da amostra seca, em g.

8. RESÍDUO DE IGNIÇÃO: Máximo 0,1%.

Pesar com exatidão 1g da amostra (P_1) e transferir para cadinho previamente tarado (P_0). Proceder com o tratamento da amostra conforme descrito no FAR-CQL-MG 011- Resíduo de Ignição (Cinzas Sulfatadas). Ao término do processo pesar o cadinho com o resíduo (P_2). Determinar o peso do resíduo (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0 \quad \frac{P_3 \times 100}{P_1} = \text{Resíduo de Ignição (\%)}$$

Onde:

P_0 = Peso do cadinho previamente tarado, em g.

P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso do cadinho + resíduo, em g.

P_3 = Peso do resíduo, em g.

9. SUBSTÂNCIAS AQUO-SOLÚVEIS: A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação do branco não excede 12,5mg (0,25%).

9.1. Procedimento

Pesar com exatidão 5,0g de amostra e transferir para bécher de 100mL. Adicionar 80mL de água. Agitar por 10 minutos. Filtrar com vácuo através de papel de filtro qualitativo (Whatman n°42 ou equivalente). Transferir o filtrado para bécher de 100mL tarado. Evaporar até secar sem carbonizar. Secar a 105°C por 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Fazer uma determinação em branco com 80mL de água. A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%).

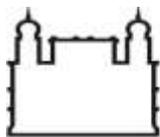
10. SUBSTÂNCIAS ÉTERO-SOLÚVEIS: A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação do branco não excede 5,0mg (0,05%).

10.1. Reagentes e Soluções

Éter (isento de peróxido).

10.2. Procedimento

Pesar com exatidão 10,0g de amostra e transferir para coluna cromatográfica de vidro apropriada, tendo um diâmetro interno de cerca de 20mm e passar 50mL de éter isento de peróxido através da coluna e transferir para uma cápsula previamente tarada. Evaporar o eluente até secar em uma placa de evaporação na capela. Após todo éter ter sido evaporado, secar o resíduo a 105°C por 30 minutos, resfriar em dessecador e pesar. Fazer uma



determinação em branco com 50mL de éter. A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 5,0mg (0,05%).

11. METAIS PESADOS, MÉTODO II: Máximo 10ppm.

Nota: Este teste não será desenvolvido no Controle da Qualidade. O resultado será aceito do laudo do Fabricante/Fornecedor.

12. SOLVENTES RESIDUAIS (CG): Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.

Proceder a análise conforme FAR-CQL-MG 034 – Solventes Residuais.

13. DENSIDADE APARENTE: Informativo.

13.1. Procedimento

Usar um equipamento apropriado (Volumeter) equipado com uma tela de 10 mesh. O Volumeter apresenta um copo coletor, que é calibrado para uma capacidade de $25,0 \pm 0,05$ ml e tem um diâmetro interno de $30,0 \pm 2,0$ mm. Pesas o copo coletor vazio (P_c), posicioná-lo sob a calha, e despejar lentamente o pó de uma altura de 5,1 cm (2 polegadas) acima do funil através do Volumeter, a uma velocidade adequada para evitar o entupimento, até que o copo coletor transborde. Se ocorrer entupimento excessivo da tela, remove-la. Nivelar o excesso de pó com o auxílio de uma espátula e remover qualquer vestígio de pó na lateral do copo. Pesas o copo coletor cheio (P_{ca}). Calcular a densidade de massa, dividindo o peso do pó (P_a) retido no copo pelo volume do copo coletor.

Cálculo:

$$D_A = \frac{P_a}{V_0} \qquad P_a = P_{ca} - P_c$$

Onde:

D_A = densidade aparente, em g/mL.

P_c = Peso do copo coletor, em g.

P_{ca} = Peso do copo coletor com amostra, em g.

P_a = Peso da amostra, em g.

V_0 = Volume do copo coletor, em mL.

13.2. Método Alternativo

Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 053 – Densidade Aparente (Bulk Density) e Densidade Batida de pós (Tapped Density).

Cálculo:

$$D_A = \frac{P}{V}$$

Onde:

D_A = Densidade aparente em g/mL.

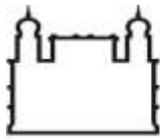
P = Peso da amostra, em g.

V = Volume ocupado pela amostra, em mL.

14. DENSIDADE BATIDA: Mínimo 0,30g/mL.

Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 053 - Densidade Aparente (Bulk Density) e Densidade Batida de pós (Tapped Density).

Cálculo:



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



$$D_B = \frac{P}{V}$$

Onde:

D_B = Densidade batida em g/mL.

P = Peso da amostra, em g.

V = Volume ocupado após compactação, em mL.

15. GRANULOMETRIA: Informativo.

Pesar com exatidão 25g da amostra e transferir para o conjunto montado de peneiras 42 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 100 mesh e o prato previamente calibrados e pesados individualmente. Colocar no vibrador de acordo com a amplitude do equipamento. Deixar por 30 minutos. Pesar as peneiras individualmente. Calcular o % retido em cada peneira.

Cálculo:

$$\frac{P_2}{P_1} \times 100 = \%$$

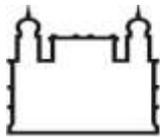
Onde:

P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso da amostra retido na peneira, em g.

16. AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE PONTOS ESCUROS: Máximo de 50 pontos escuros/100g de amostra.

Proceder conforme FAR-CQL-MG 078-Método de Análise de pontos escuros para Celulose Microcristalina.



ANEXO IV

ESPECIFICAÇÃO TÉCNICAS DO INSUMO FARMACÊUTICO EXCIPIENTE: CELULOSE MICROCRISTALINA 112

PROCESSO Nº: 25387.100240/2018-84

Cód.: 5.000.000.314

I - SINONÍMIA: Cellulosum microcrystallinum.

II - FÓRMULA MOLECULAR: (C₆H₁₀O₅)_n (3.500<n<10.000).

III - PESO MOLECULAR: De 200.000 a 2.000.000.

IV - DCB: 09371 nº CAS: 9004-34-6

V - ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **DESCRIÇÃO**: **Pó fino ou granular, branco ou quase branco, que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.**

USP 39 – NF 34, seção Description and Solubility.

2. **SOLUBILIDADE**: **Insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos; praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1 em 20).**

USP 39 – NF 34, seção Description and Solubility.

3. **IDENTIFICAÇÃO**:

3.1. **Cor da reação**: **Produz coloração violeta azulada.**

USP 39 - NF 34, pág. 7231.

3.2. **Grau de Polimerização**: **Máximo 350.**

USP 39 - NF 34, pág. 7231.

4. **CONDUTIVIDADE**: **Máximo 75,0µS/cm.**

USP 39 - NF 34, pág. 7231.

5. **pH**: **5,0 a 7,5.**

USP 39 - NF 34, pág. 7231.

6. **PERDA POR SECAGEM**: **Máximo 1,5%.**

Conforme especificação do fabricante.

Metodologia USP 39 – NF 34, pág. 7231.

7. **RESÍDUO DE IGNIÇÃO**: **Máximo de 0,1%.**

USP 39 - NF 34, pág. 7231.

8. **SUBSTÂNCIAS AQUO-SOLÚVEIS**: **Máximo 0,25%.**

USP 39 - NF 34, pág. 7231.

9. **SUBSTÂNCIAS ÉTERO-SOLÚVEIS**: **Máximo 0,05%.**

USP 39 - NF 34, pág. 7231.

10. **METAIS PESADOS, MÉTODO II**: **Máximo 10 ppm.**

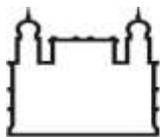
USP 39 - NF 34, pág. 7231.

11. **SOLVENTES RESIDUAIS**: **Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.**

USP 39 - NF 34, seção <467>

12. **DENSIDADE APARENTE**: **0,28 a 0,36g/mL.**

USP 39 – NF 34, seção <616>, Bulk Density, Método II.



**13. GRANULOMETRIA: Retido em 60 mesh: Máximo 8%.
Retido em 200 mesh: Mínimo 45%.**

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição - 5.2.11, 2010.

**14. LIMITE MICROBIANO: Máximo 1000UFC/g de microrganismos aeróbicos totais;
Máximo 100UFC/g de fungos e leveduras;
Ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* em 1g e *Salmonella sp* em 10g.**

USP 39 - NF 34, pág. 7231.

VI - CONDIÇÕES GERAIS

EMPACOTAMENTO E ESTOCAGEM: Preservar em recipientes bem fechados.

EMBALAGEM: As embalagens contendo o material devem se encontrar em perfeito estado de integridades, limpas e rotuladas.

ROTULAGEM: Todas as embalagens do material devem conter os seguintes itens:

- a) Nome do material;
- b) Número do lote do fabricante;
- c) Nome do fabricante e país de origem;
- d) Nome do fornecedor;
- e) Data de fabricação e data de validade do fabricante.

LAUDO ANALÍTICO: Todo Material deverá vir acompanhado do Laudo Analítico do Fabricante, contendo os testes, com as respectivas especificações, resultados obtidos e as respectivas referências. **Não deverá ser recebido nenhum material sem o Laudo Analítico do Fabricante.** Deverá conter também os dados de identificação dos materiais como número de lote, quantidade, número de volumes, data de fabricação e data de validade. Este documento deverá ser assinado e datado pelo responsável pelo Controle de Qualidade, acompanhado pelo cargo e nome por extenso.

TRANSPORTE: O material deve ser transportado em veículo fechado e limpo.

AMOSTRAGEM: Conforme POP CTM - 11.CQL.133 – Matéria-Prima – Amostragem para Análise e Referência.

PRAZO DE VALIDADE: Deve ser no mínimo, 70% do prazo original do fabricante.

VII - METODOLOGIA

1. DESCRIÇÃO: Pó fino ou granular, branco ou quase branco, que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.

Observar a amostra visualmente sobre folha de papel branco.

2. SOLUBILIDADE: Insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos; praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1 em 20).
Proceder conforme MG 076.

3. IDENTIFICAÇÃO

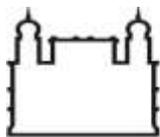
3.1. Cor da Reação: Produz coloração violeta azulada

3.1.1. Reagentes e Soluções

Cloreto de Zinco P.A

Iodeto de Potássio P.A

Iodo P.A



Solução de Cloreto de Zinco Iodetado: Pesar com exatidão 20g de cloreto de zinco e 6,5g de iodeto de potássio e transferir para bécher de 50mL. Dissolver em 10,5mL de água. Agitar. Adicionar 0,5g de iodo. Agitar por 15 minutos. Filtrar se necessário. Estocar protegido da luz.

3.1.2. Procedimento

Pesar 10mg de amostra em um vidro de relógio e dispersar em 2mL da solução de cloreto de zinco iodetado: a substância adquire cor violeta azulada.

3.2. Grau de Polimerização: Máximo 350.

3.2.1. Reagentes e Soluções

Hidróxido de Cuprietenodiamino 1M.

Solução de Hidróxido de Cuprietenodiamino 0,5M: diluir um volume da solução de hidróxido de cuproetenodiamino 1M com igual volume de água.

3.2.2. Procedimento

Pesar com exatidão 1,3g de amostra e transferir para um erlenmeyer de 125mL. Adicionar 25mL de água e 25mL de solução de hidróxido de cuprietenodiamino 1M. Imediatamente, purgar a solução com nitrogênio e inserir a tampa. Agitar manualmente, ou com agitador mecânico apropriado, até completa dissolução. Transferir 7mL da solução para um viscosímetro capilar "Cannon-Fenske" n°150 calibrado ou viscosímetro equivalente. Deixar a solução entrar em equilíbrio a $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ por não menos que 5 minutos. Cronometrar o escoamento entre as duas marcas no viscosímetro e registrar o tempo de escoamento, t_1 , em segundos. Fazer 5 tomadas de tempo e calcular a média. Calcular a viscosidade cinemática $(KV)_1$ usando a fórmula:

Cálculo:

$$KV_1 = t_1.k_1$$

Onde:

t_1 = tempo de escoamento (s)

k_1 = Constante do Viscosímetro. Conforme descrito no MG 025.

Diluir a solução de hidróxido de cuprietenodiamino 1M em igual volume de água (para obter solução de 0,5M), e medir o tempo de escoamento, t_2 , usando viscosímetro capilar "Cannon-Fenske" n°100 calibrado ou viscosímetro equivalente. Fazer 5 tomadas de tempo e calcular a média. Calcular a viscosidade cinemática, $(KV)_2$, do solvente pela fórmula:

Cálculo:

$$KV_2 = t_2.k_2$$

Onde:

t_2 = tempo de escoamento da solução de hidróxido de cuprietenodiamino 0,5M (s).

k_2 = Constante do Viscosímetro. Conforme descrito no MG 025.

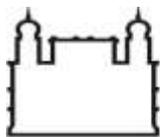
Determinar a viscosidade relativa, η_{rel} , da amostra de celulose pela fórmula:

Cálculo:

$$\eta_{rel} = \frac{KV_1}{KV_2}$$

Determinar a viscosidade intrínseca, $[\eta]_c$, pela interpolação, usando a tabela de Viscosidade Intrínseca conforme descrito no MG 025.

Calcular o grau de polimerização, **P**, pela fórmula:



$$P = \frac{95 \times [\eta]_c}{P_a \times \left(\frac{100 - \text{PPS}}{100} \right)}$$

Onde:

P_a = Peso, em gramas da amostra de Celulose Microcristalina.

PPS = Valor obtido do Teste de Perda por Secagem.

4. CONDUTIVIDADE: Máximo 75 μ S/cm.

Pesar com exatidão 5g de amostra e transferir para bécher de 50mL. Adicionar 40mL de água e agitar por 20 minutos. Transferir para tubo de centrífuga. Centrifugar. Medir a condutividade da solução sobrenadante e considerar o resultado somente após a leitura ficar estável. Medir a condutividade da água usada para preparar a amostra. A condutividade do sobrenadante não excede a condutividade da água usada no preparo da amostra no máximo de 75 μ S/cm.

Nota: Guardar esta solução sobrenadante para o item 5.

5. pH: 5,0 a 7,5.

Utilizar a solução sobrenadante obtida no item 4. Proceder conforme descrito no MG 017.

6. PERDA POR SECAGEM: Máximo 1,5%.

Pesar com exatidão 2g de amostra (P_1) e transferir para pesa-filtro previamente tarado e pesado (P_0). Secar a 105°C por 3 horas. Esfriar. Pesar (P_2). Proceder conforme descrito no MG 008. Determinar o peso do resíduo (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0 \quad \frac{(P_1 - P_3) \times 100}{P_1} = \%$$

Onde:

P_0 = Peso do pesa-filtro tarado, em g.

P_1 = Peso da amostra tal qual, em g

P_2 = Peso do pesa-filtro + amostra seca, em g.

P_3 = Peso da amostra seca, em g.

7. RESÍDUO DE IGNIÇÃO: Máximo de 0,1%.

Pesar com exatidão 1g da amostra (P_1) e transferir para cadinho de platina previamente tarado (P_0). Ignitar. Resfriar. Proceder com o tratamento da amostra conforme descrito no MG 011. Pesar (P_2). Determinar o peso do resíduo (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0 \quad \frac{P_3 \times 100}{P_1} = \%$$

Onde:

P_0 = Peso do cadinho tarado, em g.

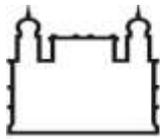
P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso do cadinho + resíduo, em g.

P_3 = Peso do resíduo, em g.

8. SUBSTÂNCIAS AQUO-SOLÚVEIS: Máximo 0,25%.

Pesar com exatidão 5,0g de amostra e transferir para bécher de 100mL. Adicionar 80mL de água. Agitar por 10 minutos. Filtrar com vácuo através de papel de filtro quantitativo faixa azul



para bécher de 100mL tarado. Fazer uma determinação em branco com 80mL de água. Evaporar até secura sem carbonizar. Secar a 105°C por 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido pela determinação em branco não excede 12,5mg. Máximo 0,25%.

9. SUBSTÂNCIAS ÉTERO-SOLÚVEIS: Máximo 0,05%.

Pesar com exatidão 10,0g de amostra e transferir para coluna cromatográfica tendo um diâmetro interno de 20mm. Passar através da coluna 50mL de éter etílico isento de peróxido e transferir para uma cápsula previamente tarada. Fazer uma determinação em branco. Evaporar o eluente até secura em uma placa de evaporação com corrente de ar na capela. Após todo éter etílico ter sido evaporado, secar o resíduo a 105°C por 30 minutos. Resfriar em dessecador e pesar. A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação em branco não pode exceder 5,0mg. Máximo 0,05%.

10. METAIS PESADOS, MÉTODO II: Máximo 10ppm.

10.1 Reagentes e Soluções:

Conforme MG 016, Método II - USP.

10.2. Preparação Padrão

Conforme MG 016, Método II - USP.

10.3. Preparação Amostra

Pesar com exatidão 2g de amostra e transferir para cadinho de platina. Prosseguir no tratamento da amostra conforme MG 016, Método II - USP.

10.4. Procedimento

Proceder com a Preparação Padrão e Preparação Amostra, conforme descrito no MG 016, Método II - USP.

11. SOLVENTES RESIDUAIS: Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.

Proceder conforme MG 034.

12. DENSIDADE APARENTE: 0,28 a 0,36g/mL.

Nota: Este teste não será desenvolvido no Controle de Qualidade. O resultado será aceito do laudo do Fabricante/Fornecedor.

12.1. Procedimento

Usar um medidor de volume que contem malha de 10 mesh. O medidor de volume é um copo de bronze ou aço inoxidável, que é calibrado a uma capacidade de $25 \pm 0,05$ mL e tem um diâmetro interno de $30,0 \pm 2,0$ mm. Pesar o copo vazio, colocá-lo sob o canal de escoamento e deixar o pó escoar lentamente a uma altura de 5,1cm (2 polegadas) com ajuda de funil, a uma velocidade adequada para impedir o entupimento, até que o recipiente fique cheio com excesso. (Nota: Se ocorrer o entupimento da malha, remove-la). Retirar o excesso de pó nivelando-o no copo e pesar copo cheio. Calcular a densidade de pó dividindo o peso da amostra no copo pelo volume ocupado pela amostra.

Cálculo:

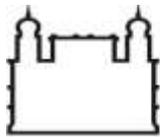
$$D_A = \frac{P}{V}$$

Onde:

D_A = densidade aparente, em g/mL.

P = peso da amostra, em g.

V = volume ocupado pela amostra, em mL.



13. GRANULOMETRIA: Retido em 60 mesh: Máximo 8%.

Retido em 200 mesh: Mínimo 45%.

Pesar com exatidão 25g da amostra e transferir para o conjunto montado de peneiras de 60mesh, 200mesh e o prato previamente calibrados e pesados individualmente. Colocar no vibrador de acordo com a amplitude do equipamento. Deixar por 30 minutos. Pesar as peneiras individualmente. Calcular o % retido em cada peneira.

Cálculo:

$$\frac{P_2}{P_1} \times 100 = \%$$

Onde:

P₁ = Peso da amostra, em g.

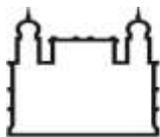
P₂ = Peso da amostra retida, em g.

14. LIMITE MICROBIANO: Máximo 1000UFC/g de microrganismos aeróbicos totais.

Máximo 100UFC/g de fungos e leveduras.

Ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,
Escherichia coli em 1g e *Salmonella sp* em 10g.

Proceder conforme descrito no MG 068 (Qualidade Microbiológica em preparações farmacêuticas), MG 069 (Teste de Contagem de Microorganismos) e MG 072 (Identificação de Patógenos) - Laboratório Microbiológico.



ANEXO V

**ESPECIFICAÇÃO TÉCNICAS DO INSUMO FARMACÊUTICO EXCIPIENTE: CELULOSE
MICROCRISTALINA 200**

PROCESSO Nº: 25387.100240/2018-84

Cód.: 5000000084

I - **SINONÍMIA:** Celulose.

II - **FÓRMULA MOLECULAR:** $(C_6H_{10}O_5)_n$ ($3.500 < n < 10.000$)

III - **PESO MOLECULAR:** De 200.000 a 2.000.000

IV - **DCB:** 09371. **nº CAS:** 9004-34-6

V - **ESPECIFICAÇÃO E REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:**

1. **DESCRIÇÃO:** **Pó fino branco ou quase branco que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.**

USP 41 - NF 36 - Reference Tables / Description and Solubility.

2. **SOLUBILIDADE:** **Insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1 em 20).**

USP 41 - NF 36 - Reference Tables / Description and Solubility.

3. **IDENTIFICAÇÃO:**

3.1. **Cor da reação:** **Produz coloração violeta azulada.**

3.2. **Grau de Polimerização:** **Máximo 350.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

4. **LIMITE MICROBIANO:** **Máximo 10^3 UFC/g (aceitável até 2000) de microrganismos aeróbicos totais;**

**Máximo 10^2 UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras;
Ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosas*,
Escherichia coli em 1g e *Salmonella sp* em 10g.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

5. **CONDUTIVIDADE:** **Máximo 75,0µS/cm.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

6. **pH:** **5,0 a 7,5.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

7. **PERDA POR SECAGEM:** **Máximo 7,0%.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

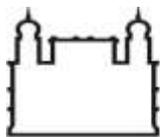
8. **RESÍDUO DE IGNIÇÃO:** **Máximo de 0,1%.**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

9. **SUBSTÂNCIAS AQUO-SOLÚVEIS:** **A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação do branco não excede 12,5mg (0,25%).**

USP 41 - NF 36, pág.5277.

10. **SUBSTÂNCIAS ÉTERO-SOLÚVEIS:** **A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação do branco não excede 5,0mg (0,05%).**



USP 41 - NF 36, pág.5277.

11. METAIS PESADOS, MÉTODO II: Máximo 10ppm.

USP 41 - NF 36, pág.5277, seção <232> e <233>.

12. SOLVENTES RESIDUAIS (CG): Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.

USP 41 - NF 36, seção <467>.

13. DENSIDADE APARENTE: Informativo.

USP 41 - NF 36, Método<616>, Método II.

14. DENSIDADE BATIDA: Mínimo 0,32g/mL.

USP 41 - NF 36, Método<616>, Método I.

Proveta de vidro graduada de 100mL com intervalo de 1mL, pesando 130g ± 16g.

15. GRANULOMETRIA: Informativo.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição - 5.2.11, 2010.

16. AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE PONTOS ESCUROS: Máximo de 50 pontos escuros/100g de amostra.

Teste conforme especificação e metodologia interna.

VI - CONDIÇÕES GERAIS

EMPACOTAMENTO E ESTOCAGEM: Preservar em recipientes bem fechados.

EMBALAGEM: As embalagens contendo o material devem se encontrar em perfeito estado de integridades, limpas e rotuladas.

ROTULAGEM: Todas as embalagens do material devem conter os seguintes itens:

- a) Nome do material;
- b) Número do lote do fabricante;
- c) Nome do fabricante e país de origem;
- d) Nome do fornecedor;
- e) Data de fabricação e data de validade do fabricante.

LAUDO ANALÍTICO: Todo Material deverá vir acompanhado do Laudo Analítico do Fabricante, contendo os testes, com as respectivas especificações, resultados obtidos e as respectivas referências. **Não deverá ser recebido nenhum material sem o Laudo Analítico do Fabricante.** Deverá conter também os dados de identificação dos materiais como número de lote, quantidade, número de volumes, data de fabricação e data de validade. Este documento deverá ser assinado e datado pelo responsável pelo Controle de Qualidade, acompanhado pelo cargo e nome por extenso.

TRANSPORTE: O material deve ser transportado em veículo fechado e limpo.

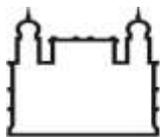
AMOSTRAGEM: Conforme FAR-CQL.POP.133 - Amostragem de Matéria-Prima.

PRAZO DE VALIDADE: Deve ser no mínimo, 70% do prazo original do fabricante.

VII - METODOLOGIA

1. DESCRIÇÃO: Pó fino branco ou quase branco que consiste de partículas não fibrosas de bom escoamento.

Observar a amostra visualmente sobre folha de papel branco.



2. SOLUBILIDADE: Insolúvel em água, ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. Praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1 em 20). Proceder conforme FAR-CQL- MG 076 - Solubilidade.

3. IDENTIFICAÇÃO:

3.1. Cor da reação: Produz coloração violeta azulada

3.1.1. Reagentes e Soluções

Cloreto de Zinco PA.

Iodeto de Potássio PA.

Iodo PA.

Solução de Cloreto de Zinco Iodetado: Pesar com exatidão 20g de cloreto de zinco e 6,5g de iodeto de potássio e transferir para bécher de 50mL. Dissolver em 10,5mL de água. Agitar. Adicionar 0,5g de iodo. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar.

3.1.2. Procedimento

Pesar 10mg de amostra em um vidro de relógio. Dispersar a amostra em 2mL da solução de cloreto de zinco iodetado: a substância adquire cor violeta azulada.

3.2. Grau de Polimerização: Máximo 350.

3.2.1. Reagentes e Soluções

Nitrogênio

Solução de Hidróxido de Cuprietenodiamino 1,0M.

Solução de Hidróxido de Cuprietenodiamino 0,5M: diluir um volume da solução de hidróxido de cuproetenodiamino 1M com igual volume de água.

3.2.2. Procedimento

Pesar com exatidão $1,3g \pm 0,1mg$ de amostra e transferir para um erlenmeyer de 125mL. Adicionar 25mL de água e 25mL de solução de hidróxido de cuprietenodiamino 1M. Imediatamente purgar a solução com nitrogênio, inserir a tampa e agitar manualmente, ou com agitador mecânico apropriado, até completa dissolução. Transferir 7mL da solução para um viscosímetro capilar "Cannon-Fenske" n°150 calibrado ou para um viscosímetro equivalente. Deixar a solução entrar em equilíbrio a $25 \pm 0,1^{\circ}C$ por não menos que 5 minutos. Cronometrar o escoamento entre as duas marcas no viscosímetro e registrar o tempo de escoamento, t_1 , em segundos. Calcular a viscosidade cinemática $(KV)_1$ usando a fórmula:

Cálculo:

$$(KV)_1 = t_1 \times k_1$$

Onde:

t_1 = Tempo de escoamento em segundos.

k_1 = Constante do viscosímetro. Conforme descrito no FAR-CQL-MG 025 - Viscosidade.

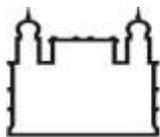
Medir o tempo de escoamento da solução de hidróxido de cuprietenodiamino 0,5M (t_2) usando um viscosímetro capilar "Cannon-Fenske" n°100 calibrado ou para um viscosímetro equivalente. Calcular a viscosidade cinemática, $(KV)_2$, do solvente pela fórmula:

Cálculo:

$$(KV)_2 = t_2 \times k_2$$

Onde:

t_2 = Tempo de escoamento em segundos para a solução de de hidróxido de cuprietenodiamino 0,5M.



k_2 = Constante do Viscosímetro. Conforme descrito no FAR-CQL-MG 025 - Viscosidade.

Determinar a viscosidade relativa, η_{rel} , da amostra de celulose tomada pela fórmula:

Cálculo:

$$\eta_{rel} = \frac{(KV)_1}{(KV)_2}$$

Onde:

$(KV)_1$ = viscosidade cinemática da amostra

$(KV)_2$ = viscosidade cinemática do solvente

Determinar a viscosidade intrínseca, $[\eta]_c$, pela interpolação conforme tabela descrita no FAR-CQL-MG 025 - Viscosidade. Calcular o grau de polimerização, P, pela fórmula:

Cálculo:

$$P = \frac{95(\eta_c)}{Pa \left(\frac{100 - PPS}{100} \right)}$$

Onde:

η_c = Viscosidade intrínseca.

Pa = Peso da amostra em gramas.

PPS = Valor obtido do teste de Perda por Secagem, em %.

4. LIMITE MICROBIANO: Máximo 10^3 UFC/g (aceitável até 2000) de microrganismos aeróbicos totais;

Máximo 10^2 UFC/g (aceitável até 200) de fungos e leveduras;

Ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosas*,
Escherichia

coli em 1g e *Salmonella sp* em 10g.

Proceder conforme descrito no MG 068 (Qualidade microbiológica em preparações farmacêuticas), MG 069 (Teste de Contagem de Microorganismos – Pureza Microbiológica) e MG 072 (Identificação de Patógenos) - Laboratório Microbiológico.

5. CONDUTIVIDADE: Máximo 75,0 μ S/cm.

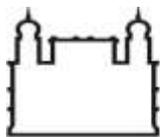
Pesar 5g de amostra e transferir para bécher de 50mL. Adicionar 40mL de água e agitar por 20 minutos. Transferir para tubo de centrifuga. Centrifugar. Separar o líquido sobrenadante para ser utilizado no teste de pH (item 6). Usar um condutivímetro apropriado e calibrado, que tenha sido estabilizado com solução de calibração de cloreto de potássio e medido a condutividade de 100 μ S/cm. Medir a condutividade da solução sobrenadante e considerar o resultado somente após a leitura ficar estável. Medir a condutividade da água usada para preparar a amostra. A condutividade da solução sobrenadante não excede à condutividade da água por mais que 75 μ S/cm.

Nota: Guardar esta solução sobrenadante para o item 6.

6. pH: 5,0 a 7,5.

Utilizar a solução sobrenadante obtido no item 5. Proceder conforme FAR-CQL-MG 017 - pH.

7. PERDA POR SECAGEM: Máximo 7,0%.



Pesar com exatidão 1g de amostra (P_1) e transferir para um pesa filtro previamente tarado (P_0). Secar a 105°C por 3 horas. Esfriar. Pesar (P_2). Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 008 – Perda por Secagem. Determinar o peso da amostra seca (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0 \quad \frac{(P_1 - P_3) \times 100}{P_1} = \text{Perda por secagem (\%)}$$

Onde:

P_0 = Peso do pesa filtro previamente tarado, em g.

P_1 = Peso da amostra tal qual, em g.

P_2 = Peso do pesa filtro + amostra seca, em g.

P_3 = Peso da amostra seca, em g.

8. RESÍDUO DE IGNIÇÃO: Máximo 0,1%.

Pesar com exatidão 1g da amostra (P_1) e transferir para cadinho previamente tarado (P_0). Proceder com o tratamento da amostra conforme descrito no FAR-CQL-MG 011- Resíduo de Ignição (Cinzas Sulfatadas). Ao término do processo pesar o cadinho com o resíduo (P_2). Determinar o peso do resíduo (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0 \quad \frac{P_3 \times 100}{P_1} = \text{Resíduo de Ignição (\%)}$$

Onde:

P_0 = Peso do cadinho previamente tarado, em g.

P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso do cadinho + resíduo, em g.

P_3 = Peso do resíduo, em g.

9. SUBSTÂNCIAS AQUO-SOLÚVEIS: A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação do branco não excede 12,5mg (0,25%).

9.1. Procedimento

Pesar com exatidão 5,0g de amostra e transferir para bécher de 100mL. Adicionar 80mL de água. Agitar por 10 minutos. Filtrar com vácuo através de papel de filtro qualitativo (Whatman nº42 ou equivalente). Transferir o filtrado para bécher de 100mL tarado. Evaporar até secura sem carbonizar. Secar a 105°C por 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Fazer uma determinação em branco com 80mL de água. A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 12,5mg (0,25%).

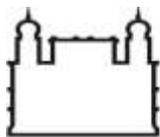
10. SUBSTÂNCIAS ÉTERO-SOLÚVEIS: A diferença entre o peso do resíduo e o peso obtido na determinação do branco não excede 5,0mg (0,05%).

10.1. Reagentes e Soluções

Éter (isento de peróxido).

10.2. Procedimento

Pesar com exatidão 10,0g de amostra e transferir para coluna cromatográfica de vidro apropriada, tendo um diâmetro interno de cerca de 20mm e passar 50mL de éter isento de peróxido através da coluna e transferir para uma cápsula previamente tarada. Evaporar o eluente até secura em uma placa de evaporação na capela. Após todo éter ter sido evaporado,



secar o resíduo a 105°C por 30 minutos, resfriar em dessecador e pesar. Fazer uma determinação em branco com 50mL de éter. A diferença entre o peso do resíduo e o peso do branco não excede 5,0mg (0,05%).

11. METAIS PESADOS, MÉTODO II: Máximo 10ppm.

Nota: Este teste não será desenvolvido no Controle da Qualidade. O resultado será aceito do laudo do Fabricante/Fornecedor.

12. SOLVENTES RESIDUAIS (CG): Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.

Proceder a análise conforme FAR-CQL-MG 034 – Solventes Residuais.

13. DENSIDADE APARENTE: Informativo.

13.1. Procedimento

Usar um equipamento apropriado (Volumeter) equipado com uma tela de 10 mesh. O Volumeter apresenta um copo coletor, que é calibrado para uma capacidade de $25,0 \pm 0,05$ ml e tem um diâmetro interno de $30,0 \pm 2,0$ mm. Pesar o copo coletor vazio (P_c), posicioná-lo sob a calha, e despejar lentamente o pó de uma altura de 5,1 cm (2 polegadas) acima do funil através do Volumeter, a uma velocidade adequada para evitar o entupimento, até que o copo coletor transborde. Se ocorrer entupimento excessivo da tela, remove-la. Nivelar o excesso de pó com o auxílio de uma espátula e remover qualquer vestígio de pó na lateral do copo. Pesar o copo coletor cheio (P_{ca}). Calcular a densidade de massa, dividindo o peso do pó (P_a) retido no copo pelo volume do copo coletor.

Cálculo:

$$D_A = \frac{P_a}{V_0} \qquad P_a = P_{ca} - P_c$$

Onde:

D_A = densidade aparente, em g/mL.

P_c = Peso do copo coletor, em g.

P_{ca} = Peso do copo coletor com amostra, em g.

P_a = Peso da amostra, em g.

V_0 = Volume do copo coletor, em mL.

13.2. Método Alternativo

Pesar com exatidão 10g de amostra e transferir para a proveta calibrada de 100mL específica para o teste.

Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 053 – Densidade Aparente (Bulk Density) e Densidade Batida de pós (Tapped Density).

Cálculo:

$$D_A = \frac{P}{V}$$

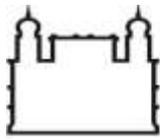
Onde:

D_A = Densidade aparente em g/mL.

P = Peso da amostra, em g.

V = Volume ocupado pela amostra, em mL.

14. DENSIDADE BATIDA: Mínimo 0,32g/mL.



Pesar com exatidão 10g de amostra e transferir para a proveta calibrada de 100mL específica para o teste. Proceder conforme descrito no FAR-CQL-MG 053 - Densidade Aparente (Bulk Density) e Densidade Batida de pós (Tapped Density).

Cálculo:

$$D_B = \frac{P}{V}$$

Onde:

D_B = Densidade batida em g/mL.

P = Peso da amostra, em g.

V = Volume ocupado após compactação, em mL.

15. GRANULOMETRIA: Informativo.

Pesar com exatidão 25g da amostra e transferir para o conjunto montado de peneiras 42 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 100 mesh e o prato previamente calibrados e pesados individualmente. Colocar no vibrador de acordo com a amplitude do equipamento. Deixar por 30 minutos. Pesar as peneiras individualmente. Calcular o % retido em cada peneira.

Cálculo:

$$\frac{P_2}{P_1} \times 100 = \%$$

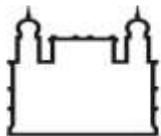
Onde:

P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso da amostra retido na peneira, em g.

16. AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE PONTOS ESCUROS: Máximo de 50 pontos escuros/100g de amostra.

Proceder conforme FAR-CQL-MG 078-Método de Análise de pontos escuros para Celulose Microcristalina.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

ANEXO VI - ROTEIRO DE INSPEÇÃO
FABRICANTES DE EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS: CELULOSE MICROCRISTALINA 101, 102, 112 E 200
RDC 34, de 07 de agosto de 2015

PROCESSO: 25387.100240/2018-84

AValiação: S - Sim; N - Não; CP - Cumpre Parcialmente; NA - Não Aplicável.

CONCEITOS: I - Imprescindível; N - Necessário; R - Recomendável.

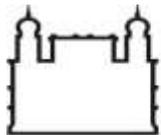
Razão Social:	
CNPJ:	
Endereço Completo:	
Telefone:	
FAX:	
Representante Legal:	
Técnico Responsável:	Inscrição no Conselho de Classe:
Documentos Legais de Funcionamento:	
- Municipal:	
- Estadual:	
- Federal:	
Natureza da Atividade:	
Descrição das Principais Atividades:	
Insumos Fabricados/Fornecidos (nome genérico – DCB, DCI ou CAS – e especificar o uso):	

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



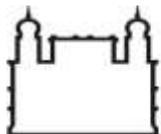
Insumos Farmacêuticos obtidos por síntese:
Insumos Farmacêuticos obtidos por síntese sujeitos a controle especial:
A empresa mantém contrato com terceiros? () Sim () Não
Para qual(is) atividade(s) e com qual(is) empresa(s)?
A empresa manipula substâncias como cefalosporínicos, antibióticos, portaria 344, hormônios, anti-retrovirais, penicilínicos, citostáticos, sulfas, alheios à atividade farmacêutica (pesticidas etc.) e outras substâncias altamente potentes, que necessitem de controle especial? () Sim () Não
Quais?
Principais Clientes:
Principais Fornecedores:
São auditados?() Sim () Não
Estão qualificados? () Sim () Não
A empresa possui certificado ISO atualizado? () Sim () Não
Os insumos fornecidos, se necessário, apresentam certificação: - GMO (Genetically Modified Organisms)? () Sim () Não

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



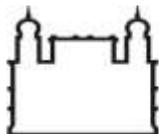
- DMF (Drug Master Files)? () Sim () Não	
- BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy)? () Sim () Não	
Número de Funcionários	
- Administrativos:	
- Profissionais:	
- Técnicos:	
- Operacionais:	
- Outros:	
- Total:	
Existe um organograma na empresa? () Sim () Não	
Existem descrições de cargos e funções? () Sim () Não	
As responsabilidades para cada atividade estão claramente definidas? () Sim () Não	
O responsável técnico trabalha em período integral? () Sim () Não	
Responsável pela Produção:	
- Nome:	
- Formação:	
- Inscrição no Conselho de Classe:	
- Cargo:	
- Telefone:	E-mail:
Responsável pela Garantia da Qualidade	
- Nome:	
- Formação:	
- Inscrição no Conselho de Classe:	
- Cargo:	
- Telefone:	E-mail:

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



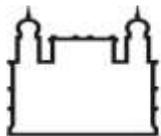
	CONCEITOS	S	CP	N	NA
TÍTULO I - REGULAMENTO TÉCNICO					
CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS					
Art. 4º A Empresa deve definir a partir de qual etapa do processo serão implementadas as boas práticas de fabricação, ou seja, a partir de qual etapa a matéria-prima ou o intermediário utilizado possui influência crítica na qualidade do excipiente.	I				
§1º A definição deve ser documentada e fundamentada em justificativa técnico-científica.	N				
§2º Não é excluída a necessidade de controles específicos para as etapas anteriores.	N				
CAPÍTULO II - GERENCIAMENTO DA QUALIDADE					
Seção I - Considerações Gerais					
Art. 5º A Empresa deve estabelecer, documentar, implementar e manter um sistema eficaz para o gerenciamento da qualidade, que envolva a participação ativa da alta direção e de todo o pessoal envolvido na fabricação.	I				
Art. 6º A Empresa responde pela qualidade do excipiente farmacêutico, e a ele compete definir medidas de controle, ainda que as operações de produção, controle de qualidade ou outras que possam afetar a qualidade do excipiente farmacêutico sejam terceirizadas.	N				
Art. 7º A Empresa de excipientes farmacêuticos deve ser capaz de identificar os pontos críticos onde a amostragem e o controle são necessários para monitorar o desempenho do processo.	N				
Art. 8º Todas as atividades realizadas pela empresa, que tenham impacto na qualidade do excipiente farmacêutico fabricado, devem ser descritas em procedimentos operacionais padrão.	N				
Art. 9º Deve existir uma unidade de qualidade, independente da produção, que seja responsável por assegurar que excipientes farmacêuticos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.	I				
§1º A unidade da qualidade pode delegar algumas de suas funções, mas não suas responsabilidades.	N				
§2º A unidade da qualidade deve estar envolvida em todas as atividades relacionadas à qualidade.	N				
Art. 10. As responsabilidades da unidade da qualidade devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as seguintes atividades:					
I - aprovar fornecedores de materiais críticos;	I				
II - aprovar ou reprovar matérias-primas, excipientes farmacêuticos e materiais de embalagem;	I				
III - garantir que as atividades críticas de qualidade sejam executadas conforme estabelecido;	I				
IV - assegurar que os desvios críticos sejam investigados e as ações corretivas e preventivas implementadas;	I				
V - aprovar os procedimentos, especificações e instruções que impactam na qualidade do excipiente farmacêutico;	I				
VI - aprovar um programa de autoinspeção e certificar-se de sua execução;	I				
VII - aprovar as especificações técnicas para contratação de serviços de terceirização relacionados à fabricação e controle da qualidade do excipiente farmacêutico;	I				
VIII - aprovar mudanças que afetam a qualidade dos excipientes farmacêuticos;	I				
IX - certificar-se de que as reclamações, devoluções e recolhimentos sejam documentados e executados conforme estabelecido e, quando necessário, as ações corretivas e preventivas implementadas;	I				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



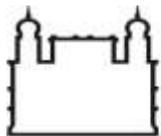
X - certificar-se de que os estudos de estabilidade sejam conduzidos adequadamente conforme previsto;	I				
XI - aprovar o programa de treinamento e assegurar que esteja sendo executado como o previsto; e	I				
XII - aprovar o programa de calibração e manutenção preventiva e garantir que estejam sendo executados como o previsto.	I				
Seção II - Autoinspeção					
Art. 11. Devem ser realizadas autoinspeções que abranjam todo o sistema da qualidade, no mínimo anualmente.	N				
Art. 12. A equipe de autoinspeção deve ser formada por profissionais qualificados e familiarizados com as boas práticas de fabricação.	N				
Parágrafo único. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos e devem possuir o máximo de independência possível em relação à área a ser inspecionada.	N				
Art. 13. A autoinspeção deve ser documentada, devendo o relatório gerado conter, no mínimo:					
I - resultado da autoinspeção;	N				
II - avaliações e conclusões;	N				
III - não conformidades detectadas; e	N				
IV - ações corretivas recomendadas, responsáveis e prazos estabelecidos para o atendimento.	N				
Art. 14. As ações corretivas para as não conformidades observadas no relatório de autoinspeção devem ser implementadas e concluídas no prazo estabelecido.	N				
CAPÍTULO III - PESSOAL					
Art. 15. Deve haver um número adequado de pessoal qualificado com instrução, treinamento e experiência para executar, supervisionar e gerenciar as atividades de fabricação e controle de qualidade dos excipientes farmacêuticos pelas quais a empresa é responsável.	I				
Art. 16. A Empresa deve, mediante um programa escrito e definido, promover treinamento de todo o pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do excipiente farmacêutico.	I				
§1º Todo o pessoal mencionado no caput, deve conhecer os princípios das boas práticas e receber treinamento inicial e contínuo.	N				
§2º O treinamento deve ser registrado, conduzido por profissionais qualificados e deve contemplar, no mínimo, as operações que o funcionário executa e as boas práticas relacionadas às funções.	N				
§3º A eficácia do treinamento deve ser avaliada periodicamente.	N				
§4º Todos os funcionários devem ser treinados nas práticas de higiene pessoal e segurança, inclusive sobre condutas adequadas em caso de doenças contagiosas ou lesões expostas.	I				
Art. 17. Todos os funcionários devem ser submetidos a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, necessários às atividades desempenhadas.	I				
Parágrafo único. Os funcionários com suspeita ou confirmação de doença infecciosa ou com lesão exposta não podem executar atividades que comprometam a qualidade do excipiente farmacêutico, e devem ser afastados dessas atividades até que a condição de saúde não represente risco à qualidade do excipiente.	I				
Art. 18. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições fora dos procedimentos estabelecidos que possam interferir na fabricação dos excipientes farmacêuticos.	I				
Art. 19. Os funcionários devem evitar o contato direto com matérias-primas, intermediários e excipientes farmacêuticos.	N				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



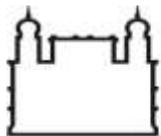
Art. 20. Para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação, os funcionários devem vestir uniformes limpos e apropriados a cada área de produção.	I				
§1º Os uniformes, quando forem reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes adequados e fechados, até que sejam lavados e, quando for necessário, desinfetados ou esterilizados.	N				
§2º Deve ser estabelecida a frequência de troca dos uniformes e os descartes dos uniformes devem seguir procedimentos operacionais padrão.	N				
Art. 21. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários e do produto, a empresa deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.	I				
Parágrafo único. A utilização dos equipamentos deve estar prevista em procedimentos operacionais padrão.	N				
Art. 22. Fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos e demais objetos pessoais não pode ser permitido nas áreas de produção e controle de qualidade.	I				
Art. 23. Não deve ser permitido uso de joias, relógios, acessórios, bem como maquiagem em áreas onde há exposição do produto.	I				
CAPÍTULO IV - EDIFÍCIOS E INSTALAÇÕES					
Seção I - Considerações Gerais					
Art. 24. Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas.	N				
Parágrafo único. O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza adequada e manutenção, de modo a evitar a contaminação, a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos excipientes farmacêuticos, a preservação do meio ambiente e segurança dos funcionários.	I				
Art. 25. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos excipientes farmacêuticos.	I				
Art. 26. O fornecimento de energia elétrica e as condições de iluminação, temperatura, umidade e ventilação devem ser apropriadas, de modo a não afetar direta ou indiretamente a fabricação dos excipientes farmacêuticos e o funcionamento adequado dos equipamentos.	I				
Art. 27. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a permitir a máxima proteção contra a entrada de insetos e outros animais.	I				
§1º A empresa deve estabelecer um programa para controle de pragas.	I				
§2º Equipamentos alocados em locais abertos devem ser devidamente fechados para fornecer proteção adequada ao produto.	I				
Art. 28. As áreas de armazenagem devem ser projetadas de forma que assegurem condições ideais de estocagem, não permitindo a contaminação, a contaminação cruzada e a contaminação ambiental.	I				
Parágrafo único. As áreas de armazenamento devem ser limpas e mantidas em temperatura e umidade compatíveis com os materiais armazenados.	I				
Art. 29. Quaisquer materiais que não estejam dentro das especificações devem estar claramente identificados e segregados para prevenir o uso inadvertido ou a sua liberação para a venda.	I				
Art. 30. As atividades de produção de quaisquer materiais não farmacêuticos altamente tóxicos, tais como herbicidas e pesticidas não devem ser realizadas nas mesmas instalações e equipamentos usados para a produção de excipientes farmacêuticos.	I				
Art. 31. As salas de descanso e refeitório devem ser separadas das demais áreas.	I				
Art. 32. Os vestiários, lavatórios e sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados para o número de usuários.	I				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



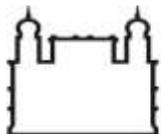
Parágrafo único. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento e devem estar sempre limpos e sanitizados.	I				
Art. 33. Devem existir sistemas e equipamentos de ventilação, filtração de ar e de exaustão, quando apropriado, projetados e construídos para minimizar riscos de contaminação e de contaminação cruzada, particularmente nas áreas onde os excipientes farmacêuticos são expostos ao ambiente.	I				
Art. 34. As tubulações instaladas permanentemente devem ser corretamente identificadas por identificação de linhas individuais, documentação, sistemas de controle computadorizados ou por meios alternativos.	N				
Parágrafo único. As tubulações devem estar localizadas de maneira a evitar riscos de contaminação dos excipientes farmacêuticos.	N				
Seção II - Sanitização					
Art. 35. Devem ser estabelecidos procedimentos escritos contendo as responsabilidades, as programações de limpeza e sanitização, os métodos, os equipamentos e os materiais a serem usados na limpeza dos edifícios e instalações.	I				
Art. 36. Devem ser estabelecidos procedimentos para o uso de raticidas, inseticidas, fungicidas, fumegantes, sanitizantes e agentes de limpeza utilizados.	I				
Parágrafo único. Estes procedimentos devem levar em conta os cuidados necessários para evitar a contaminação dos próprios equipamentos, dos operadores envolvidos, matérias primas, material de embalagem e rotulagem e excipientes farmacêuticos.	I				
Seção III - Gerenciamento de efluentes e resíduos					
Art. 37. Deve existir procedimento operacional padrão para o tratamento de efluentes sólidos, líquidos ou gasosos.	N				
Art. 38. Os resíduos e efluentes sólidos, líquidos ou gasosos devem estar dispostos de maneira a atender as normas sanitárias e de segurança até a sua destinação.	N				
Parágrafo único. Os recipientes e as tubulações para o material de descarte devem estar identificados.	N				
Art. 39. Os efluentes e resíduos devem ser identificados e classificados segundo a sua natureza.	N				
§1º Devem ser estabelecidos o local de lançamento, os controles efetuados e a destinação dos efluentes e resíduos tratados.	N				
§2º A frequência de lançamento e os controles tratados no § 1º devem ser registrados.	N				
CAPÍTULO V - EQUIPAMENTOS					
Art. 40. Os equipamentos utilizados na produção dos excipientes farmacêuticos devem ser projetados, ter dimensões adequadas e localização que facilite o uso, limpeza, sanitização e manutenção.	I				
Art. 41. Na produção de excipientes, os equipamentos e recipientes devem ser utilizados fechados.	N				
Parágrafo único. Quando forem abertos, devem ser adotados procedimentos para evitar o risco de contaminação.	N				
Art. 42. A Empresa deve fornecer provas da eficácia dos procedimentos de limpeza e sanitização considerando, quando aplicável, resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbiológica e produtos de degradação.	I				
Art. 43. Os procedimentos de limpeza e sanitização dos equipamentos devem ser documentados e conter detalhes suficientes para permitir que os operadores limpem cada tipo de equipamento de forma reproduzível e efetiva.	I				
Parágrafo único. Deve haver um registro confirmando que os procedimentos de que trata este artigo foram seguidos.	I				
Art. 44. Os utensílios devem ser limpos, armazenados e, quando apropriado, sanitizados ou esterilizados para prevenir a contaminação.	I				
Art. 45. O equipamento deve ser identificado de acordo com a sua condição de limpeza.	I				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



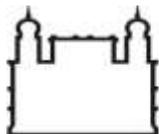
Art. 46. Quando o processo for contínuo, a frequência de limpeza dos equipamentos deverá ser determinada e justificada pelo fabricante.	N				
Art. 47. Devem ser retidos os registros de utilização de equipamentos que impactam na qualidade do excipiente.	N				
Parágrafo único. Os registros devem permitir a rastreabilidade da sequência de atividades de limpeza, manutenção e produção.	N				
Art. 48. Os equipamentos e instrumentos críticos devem sofrer manutenção periódica e ser calibrados de acordo com procedimentos operacionais padrão e as programações estabelecidas.	I				
CAPÍTULO VI - DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS					
Art. 49. Toda a documentação relacionada à fabricação de excipientes farmacêuticos deve ser preparada, revisada, aprovada, atualizada, controlada e distribuída de acordo com procedimentos operacionais padrão.	I				
Parágrafo único. Deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido de versões anteriores.	N				
Art. 50. Os dados devem ser registrados de modo confiável, por meio manual, sistema de processamento eletrônico ou outros meios.	N				
Parágrafo único. Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, deve ser assegurado que:					
I - somente pessoas designadas possam modificar os dados arquivados nos computadores;	I				
II - haja registro das alterações realizadas;	I				
III - o acesso aos computadores seja restrito por senhas ou outros meios;	I				
IV - os registros eletrônicos dos dados dos lotes sejam protegidos por meio de transferência destes registros para outros meios seguros e permanentes; e	N				
V - haja alternativas adequadas para os sistemas que necessitem estar operando em casos de falha (contingência).	N				
Art. 51. Quando as assinaturas eletrônicas forem utilizadas em documentos, estas devem ser autenticadas e seguras.	N				
Art. 52. Os registros de fabricação devem ser preenchidos nos espaços respectivos imediatamente após executadas as atividades e devem identificar a pessoa responsável pela execução e a responsável pela revisão, quando aplicável.	N				
Parágrafo único. As correções devem estar datadas, assinadas e os registros originais devem permanecer legíveis.	N				
Art. 53. Os documentos críticos e seus registros devem ser retidos e o período de retenção deve ser estabelecido em procedimento.	N				
Art. 54. Os registros de uso, limpeza, sanitização e/ou esterilização e manutenção dos equipamentos devem conter:					
I - a data, a hora;	N				
II - o produto anterior;	N				
III - o produto atual, quando aplicável;	N				
IV - o número do lote de cada excipiente farmacêutico processado, quando aplicável; e	N				
V - a identificação da pessoa que executou cada operação.	N				
§1º Os registros devem ser rastreáveis e estar prontamente disponíveis.	N				
§2º Se o equipamento é utilizado na produção contínua de um intermediário ou excipiente farmacêutico e os lotes seguem uma sequência rastreável, não são necessários registros individuais.	N				
Art. 55. As especificações, metodologias analíticas e critérios de aceitação devem ser estabelecidos e documentados para matérias primas, excipientes farmacêuticos, materiais de embalagem, rotulagem e outros materiais críticos utilizados durante a produção.	N				
Art. 56. Devem estar documentadas as seguintes informações técnicas referentes aos excipientes farmacêuticos:					
I- descrição do processo produtivo com indicação das etapas críticas;	N				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



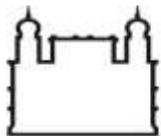
II- rendimento, quando aplicável;	N				
III- quantificação e limite dos principais contaminantes;	N				
IV- relação dos solventes orgânicos e inorgânicos utilizados;	N				
V- limite de resíduo de solventes no excipiente farmacêutico;	N				
VI- métodos analíticos utilizados;	N				
VII- parâmetros de controle da matéria-prima;	N				
VIII- tipo de água utilizada;	N				
IX- dados sobre segurança e manuseio do excipiente farmacêutico;	N				
X- atendimento à legislação sanitária vigente quanto à encefalopatia espongiforme bovina, quando aplicável; e	N				
XI- atendimento à legislação sanitária vigente quanto a outros contaminantes cujos riscos ou efeitos maléficos sejam comprovados, quando aplicável.	N				
Art. 57. Cada lote de excipiente farmacêutico deve ter o seu registro de produção.	N				
§1º O registro de lote de excipiente farmacêutico deve ser único e possibilitar a sua rastreabilidade.	N				
§2º Para processos contínuos, os lotes devem ser definidos, como por exemplo, com base no tempo ou quantidade.	N				
Art. 58. Os registros de cada lote de produção devem incluir:					
I- as datas e os horários de início e término de cada uma das etapas, quando aplicáveis;	N				
II- a identificação dos equipamentos utilizados;	N				
III- a quantidade, o controle analítico e os números de lote de matéria-prima, de intermediários ou de algum material reprocessado usado durante a produção;	N				
IV- qualquer amostragem executada;	N				
V- qualquer material recuperado e os procedimentos aplicados;	N				
VI- as assinaturas das pessoas que executam cada etapa e no caso das etapas críticas também as que supervisionam ou verificam;	N				
VII- os resultados do controle em processo e dos testes de liberação;	N				
VIII- o rendimento esperado e real, quando aplicável;	N				
IX- descrição da embalagem realizada de acordo com a ordem de produção do lote; e	N				
X- qualquer ocorrência relevante observada na produção.	N				
Art. 59. Deve ser estabelecido procedimento para investigar quaisquer desvios críticos.	I				
Art. 60. Os registros do controle da qualidade devem incluir os dados completos obtidos de todos os testes, contendo:					
I - descrição das amostras recebidas para teste;	N				
II - indicação ou referência de cada método de teste utilizado;	N				
III - registro completo de todos os dados gerados durante cada teste, incluindo cálculos, gráficos, extratos impressos e espectros, com identificação do material e lote analisado;	N				
IV - os resultados dos testes e os limites de aceitação estabelecidos;e	N				
V - identificação da pessoa que executou e da que supervisionou cada análise e as datas de execução e revisão.	N				
CAPÍTULO VII - CONTROLE DE MATERIAIS					
Seção I - Considerações Gerais					

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



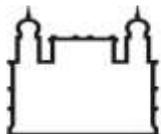
Art. 61. Os materiais devem ser recebidos, identificados, armazenados, colocados em quarentena, amostrados, analisados conforme especificações estabelecidas e identificados quanto a sua situação, de acordo com procedimentos operacionais padrão.	I				
§1º No caso de materiais fornecidos via tubulação, onde a quarentena pode não ser adequada, deve ser estabelecido procedimento que previna o uso de materiais fora de especificação.	I				
§2º Quando uma entrega de material é composta de diferentes lotes, cada lote deve ser considerado separadamente para recebimento.	N				
§3º Matérias-primas a serem misturadas a estoques pré-existentes devem ser identificadas, amostradas, analisadas e aprovadas antes de incorporadas ao estoque.	I				
Art. 62. Os materiais críticos somente devem ser adquiridos de acordo com o procedimento de qualificação de fornecedores.	N				
Art. 63. Todos os materiais recebidos devem ser verificados, de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.	N				
Parágrafo único. Antes da entrada no estoque, cada recipiente ou grupo de recipientes dos materiais deve ser inspecionado visualmente quanto à correta identificação e correlação entre o nome usado internamente e pelo fabricante (ou fornecedor, se houver), às condições do recipiente, aos lacres rompidos e a outras evidências de adulteração ou de contaminação.	N				
Art. 64. Grandes recipientes de armazenamento e os locais de descarga de materiais nestes recipientes devem ser apropriadamente identificados.	N				
Art. 65. Quando os materiais forem recebidos em recipientes não dedicados, deve haver uma garantia de que não haja contaminação.	I				
Art. 66. Deve ser realizado teste para verificar a identidade de cada lote do material recebido.	I				
Parágrafo único. As matérias-primas que não podem ser analisadas devido à sua periculosidade devem estar acompanhadas pelo certificado de análise do fabricante e este deve ser arquivado.	N				
Art. 67. O número de recipientes amostrados e o tamanho da amostra devem ser baseados em um plano de amostragem.	N				
Art. 68. A amostragem deve ser conduzida em locais definidos, sob condições ambientais adequadas, de forma a impedir a contaminação, e obedecendo a procedimentos operacionais padrão.	I				
Art. 69. Somente os materiais aprovados pela unidade da qualidade podem ser usados para a produção de um excipiente farmacêutico.	I				
Art. 70. Todos os utensílios utilizados no processo de amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos, e, quando aplicável, sanitizados e/ou esterilizados e guardados em locais apropriados.	I				
Art. 71. Os materiais devem ser armazenados e manuseados em condições estabelecidas pelo fabricante e/ou fornecedor, de forma a prevenir a degradação e a contaminação.	I				
Art. 72. Recipientes localizados em áreas externas devem ser devidamente identificados e adequadamente limpos antes de serem abertos.	N				
Seção II - Reprovação e reutilização dos materiais	N				
Art. 73. Matérias-primas, intermediários e excipientes farmacêuticos que não atendam às especificações devem ser identificados e controlados de forma que não haja o uso ou liberação para venda.	I				
Art. 74. O reprocesso de intermediário ou excipiente farmacêutico deve ser executado conforme procedimentos pré-estabelecidos.	N				
Art. 75. O retrabalho de intermediário ou excipiente farmacêutico deve ser precedido de investigação para identificar a razão da não conformidade às especificações estabelecidas.	N				
Art. 76. O retrabalho somente pode ser conduzido após uma avaliação dos riscos para a qualidade do excipiente farmacêutico.	N				
Parágrafo único. A avaliação deve considerar, no mínimo:					
I - novas impurezas que possam ser introduzidas;	N				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



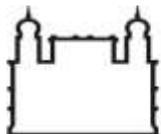
II - métodos analíticos adicionais;	N				
III - critérios de aceitação adequados para o excipiente retrabalhado; e	N				
IV - impacto sobre a estabilidade e data de reteste/validade.	N				
Art. 77. O lote retrabalhado deve ser avaliado para assegurar que este tenha atendido às especificações estabelecidas.	N				
Art. 78. Não deve haver mistura de lotes de excipientes farmacêuticos com finalidade de adequar um produto não conforme.	N				
Art. 79. Devem existir procedimentos para a recuperação de matérias-primas, intermediários e excipientes farmacêuticos a partir de águas-mães e outros.	N				
§1º O material recuperado deve atender às especificações estabelecidas para seu uso.	N				
§2º Nos processos contínuos, a qualidade dos materiais recuperados pode ser garantida por controles em processo.	N				
Art. 80. Os solventes ou matérias-primas novos e recuperados podem ser misturados se estiverem dentro das especificações definidas.	N				
CAPÍTULO VIII - PRODUÇÃO					
Seção I - Considerações gerais					
Art. 81. As operações de produção devem seguir procedimentos claramente definidos.	I				
Parágrafo único. Antes de se iniciar a produção, devem ser verificadas e registradas as seguintes condições:					
I - se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos;	I				
II - se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis; e	I				
III - se os equipamentos estão limpos e adequados para uso.	I				
Art. 82. A produção deve ser conduzida por pessoal qualificado e treinado.	I				
Art. 83. As matérias-primas devem ser pesadas ou medidas sob condições definidas em procedimentos operacionais padrão.	N				
Parágrafo único. As balanças e dispositivos de medição devem ser adequados para o uso pretendido.	N				
Art. 84. Cada etapa do processo de fabricação deve ser controlada de forma que o excipiente farmacêutico seja produzido de acordo com as especificações estabelecidas.	N				
Parágrafo único. Deve haver documentação que demonstre que o processo é consistente	N				
Art. 85. Quando forem fabricados lotes de um mesmo produto em sistema contínuo ou campanha, deve ser estabelecida a periodicidade da limpeza dos equipamentos, de forma que os materiais residuais passíveis de serem carreados para lotes sucessivos não alterem a qualidade do produto.	I				
Art. 86. As operações da produção devem ser conduzidas de forma que previnam a contaminação e a contaminação cruzada dos intermediários ou do excipiente farmacêutico.	I				
Art. 87. A utilização de métodos como calor, radiação gama e outros métodos para reduzir a carga microbiana de excipientes é aceitável, desde que a Empresa demonstre que o produto atende às especificações microbianas e que o processo de fabricação está sob controle.	N				
Parágrafo único. Tratamentos de redução da carga microbiana ao final da produção do excipiente não devem ser usados em substituição ao controle microbiológico durante toda a produção.	N				
Seção II - Água					
Art. 88. A qualidade mínima aceitável da água utilizada na produção de excipientes farmacêuticos é a potável.	I				
Parágrafo único. Qualquer parâmetro de qualidade que não esteja de acordo com a condição estabelecida no caput deve ser justificado.	I				
Art. 89. A água utilizada na produção dos excipientes farmacêuticos deve ser monitorada e adequada para seu uso pretendido.	N				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



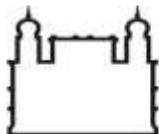
Art. 90. Quando a água usada no processo for tratada pelo fabricante, o sistema de tratamento deve ser monitorado e ter a capacidade de fornecer água com a qualidade pretendida.	I				
§1º Deve haver registros dos resultados analíticos e de todas as operações envolvendo o tratamento de água.	N				
§2º Deve haver documentação que demonstre que o processo é consistente.	N				
Art. 91. Quando A Empresa de um excipiente farmacêutico não estéril pretende comercializá-lo para a fabricação de medicamentos estéreis, a água utilizada nas etapas finais de isolamento e purificação deve ser monitorada e controlada quanto à contagem microbiana total e endotoxinas.	I				
Art. 92. Quando os resultados dos testes analíticos da água estiverem fora dos limites estabelecidos, as causas devem ser apuradas e ações preventivas e corretivas determinadas e implementadas.	N				
CAPÍTULO IX - EMBALAGEM, ROTULAGEM e EXPEDIÇÃO					
Art. 93. Os materiais de embalagem não devem interferir na qualidade do excipiente, e devem assegurar proteção adequada contra influências externas, deterioração e eventuais contaminações.	I				
Art. 94. Deve haver procedimento operacional padrão que previna trocas, contaminação cruzada e substituições durante as operações de embalagem e rotulagem.	I				
Parágrafo único. As embalagens de um mesmo excipiente, que possuam especificações diferentes, não devem oferecer risco de troca acidental.	N				
Art. 95. Diferentes excipientes farmacêuticos não devem ser embalados na mesma área, simultaneamente, a menos que haja segregação física ou outra forma que garanta a segurança contra mistura.	N				
Art. 96. Deve existir um sistema de controle e conferência de rótulos que evite mistura/troca.	I				
Art. 97. Quando os recipientes forem passíveis de reutilização, devem ser limpos de acordo com procedimentos operacionais padrão e os rótulos anteriores devem ser removidos e destruídos.	I				
Art. 98. O local de embalagem e de rotulagem deve ser inspecionado imediatamente antes do uso para assegurar que materiais que possam interferir na operação foram removidos.	N				
Art. 99. O rótulo deve conter, no mínimo:					
I - nome do excipiente;	N				
II - nome e endereço do fabricante;	N				
III - número de lote;	N				
IV - quantidade do excipiente e sua respectiva unidade de medida;	N				
V - condições especiais de armazenamento, quando aplicável;	N				
VI- advertências, se necessárias;	N				
VII - data de fabricação; e	N				
VIII - data de validade/reteste.	N				
Art. 100. Devem ser mantidos registros das expedições dos excipientes farmacêuticos.	N				
Parágrafo único. Os registros devem identificar o cliente, a quantidade do excipiente e a data de expedição, de forma a assegurar a sua rastreabilidade e o seu pronto recolhimento.	N				
Art. 101. Nas áreas de armazenagem e expedição, os excipientes farmacêuticos devem ser mantidos sob as mesmas condições de armazenagem especificadas no rótulo.	N				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



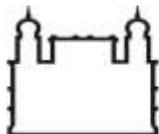
Art. 102. A unidade da qualidade deve ser responsável pela liberação do excipiente farmacêutico para a venda.	I				
Art. 103. As empresas fabricantes dos excipientes farmacêuticos devem utilizar transportadoras que possuam autorização e licença previstas na legislação vigente.	I				
CAPÍTULO X - CONTROLE DA QUALIDADE					
Seção I - Considerações gerais					
Art. 104. São requisitos mínimos para o controle da qualidade:					
I - que sejam executados testes de acordo com procedimentos e metodologias analíticas;	N				
II - que os instrumentos e equipamentos sejam calibrados em intervalos definidos;	N				
III - que haja instrumentos e equipamentos necessários para a realização dos ensaios; e	N				
IV - que haja pessoal qualificado e treinado.	N				
Art. 105. Os reagentes e as soluções devem ser preparados e identificados de acordo com procedimentos operacionais padrão e a validade de uso determinada.	N				
Art. 106. Os padrões de referência devem ser apropriados para a realização das análises dos intermediários e dos excipientes farmacêuticos, com origem documentada e mantidos nas condições de armazenamento recomendadas pelo fabricante.	N				
Art. 107. Os padrões de referência secundários devem ser corretamente preparados, identificados, analisados, aprovados e armazenados, conforme procedimentos operacionais padrão.	N				
Parágrafo único. Cada lote do padrão de referência secundário deve ser periodicamente reanalisado contra o padrão de referência primário, de acordo com procedimentos operacionais padrão.	N				
Art. 108. Qualquer resultado fora de especificação deve ser investigado e documentado de acordo com procedimento escrito.	I				
Seção II - Controle de matérias-primas					
Art. 109. Todas as matérias-primas devem ser verificadas antes do uso.	I				
§1º A verificação de que trata o caput inclui teste de identificação e testes adicionais para confirmar as especificações.	N				
§2º Quando as matérias-primas não forem passíveis de serem testadas, a verificação deve envolver o certificado de análise do fornecedor e dos rótulos, o exame visual dos recipientes e outros itens que possam garantir a identidade.	N				
§3º Deve haver procedimentos estabelecendo a aprovação de cada matéria-prima.	N				
Seção III - Controle em processo					
Art. 110. As etapas do processo que causam variabilidade na qualidade do excipiente farmacêutico devem ser monitoradas.	N				
§1º Os métodos de amostragem devem ser documentados a fim de garantir que a amostra seja representativa do lote.	N				
§2º Deve haver procedimentos que definam as ações a serem tomadas quando os resultados estiverem fora dos limites especificados.	N				
Art. 111. Os controles em processo devem ser executados por pessoal qualificado.	N				
Art. 112. A amostragem em processo deve ser realizada de forma a evitar a contaminação do material amostrado e assegurar a integridade das amostras após a coleta.	N				
Seção IV - Controle do excipiente farmacêutico					
Art.113. Devem ser executados testes em cada lote para garantir que o excipiente farmacêutico esteja em conformidade com as suas especificações.	I				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



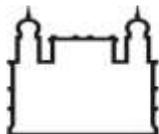
Art. 114. Deve haver certificado de análise para cada lote de excipiente.	N				
Art. 115. No certificado de análise devem constar, no mínimo:					
I - nome do excipiente farmacêutico;	N				
II - número de lote;	N				
III - data de fabricação;	N				
IV - data de validade ou de reteste;	N				
V - cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;	N				
VI - data da emissão do certificado, identificação e assinatura por pessoa autorizada da unidade da qualidade; e	N				
VII - nome e endereço do fabricante.	N				
Seção V - Amostra de retenção					
Art. 116. Deve haver procedimento escrito que defina todas as atividades relacionadas às amostras de retenção.	N				
Art. 117. A amostra de retenção deve, no mínimo:					
I - possuir rótulo contendo identificação do seu conteúdo, número de lote e data da amostragem;	N				
II - ter quantidade suficiente para permitir, no mínimo, duas análises completas; e	N				
III - ser retida por 1 (um) ano após a data de validade estabelecida pelo fabricante ou por, no mínimo, 1 (um) ano após o lote ter sido completamente distribuído pelo fabricante, no caso de ser utilizada data de reteste.	N				
Seção VI - Impurezas					
Art. 118. Quando possível, a empresa deve identificar e definir limites adequados para as impurezas.	N				
§1º Os limites devem ser justificados tecnicamente.	N				
§2º Deve haver testes e limites para resíduos de solventes, quando aplicável.	N				
Seção VII - Estudos de estabilidade e data de reteste/validade					
Art. 119. Deve ser executado um programa documentado de teste ou uma avaliação para determinar as características de estabilidade do excipiente.	N				
Parágrafo único. A avaliação mencionada no caput pode utilizar dados históricos e/ou literatura técnica.	N				
Art. 120. O programa de estabilidade deve incluir:					
I - número de lote, tamanho de amostra e intervalos de teste;	N				
II - condições de armazenamento para as amostras retidas;	N				
III - métodos de teste adequados que possam detectar as mudanças das propriedades químicas, físicas ou microbiológicas de um excipiente farmacêutico, de seus produtos de degradação, quando aplicável, e de outros componentes de interesse, num determinado espaço de tempo, com finalidade de indicar a estabilidade; e	N				
IV - armazenagem em condições recomendadas e em recipientes que simulem o utilizado no mercado.	N				
Art. 121. Amostras adicionais podem ser armazenadas em condições de degradação forçada (ex.: temperatura elevada, luz, umidade etc.) para simular condições encontradas durante a distribuição e armazenagem.	N				
Art. 122. Os resultados dos testes/avaliações da estabilidade do excipiente devem ser usados para determinar as condições de armazenagem adequadas e datas de reteste/validade.	N				

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Parágrafo único. As informações referentes às condições de armazenamento e data de reteste/validade devem constar no rótulo.	N				
CAPÍTULO XI - CONTROLE DE MUDANÇAS					
Art. 123. A Empresa deve estabelecer um sistema de controle de mudanças envolvendo procedimento operacional padrão que contemple a avaliação e a aprovação de alterações que possam ter impacto sobre a qualidade do excipiente.	I				
§1º Qualquer proposta de mudança deve ser avaliada e aprovada pela unidade da qualidade.	I				
§2º A unidade da qualidade é responsável pelo monitoramento da execução e conclusão das atividades relacionadas à mudança aprovada.	N				
Art. 124. Ao executar mudanças aprovadas, deve-se assegurar que todos os procedimentos afetados pela mudança sejam revisados.	N				
Art. 125. Mudanças significativas que possam impactar na qualidade do produto devem ser notificadas aos clientes, principalmente aquelas que causem modificações na especificação do produto.	N				
CAPÍTULO XII - RECLAMAÇÃO, RECOLHIMENTO E DEVOLUÇÕES					
Art. 126. Todas as reclamações relacionadas à qualidade de excipientes farmacêuticos devem ser registradas e investigadas, de acordo com procedimentos operacionais padrão.	I				
Art. 127. As autoridades sanitárias competentes devem ser imediatamente informadas quando houver algum evento ou situação de potencial ameaça à saúde ou sobre qualquer intenção de recolhimento do excipiente farmacêutico do mercado.	I				
Art. 128. Deve haver procedimento que defina as situações em que o excipiente farmacêutico deva ser recolhido, bem como um sistema capaz de recolher o produto do mercado, pronta e eficientemente.	I				
Art. 129. O procedimento deve estabelecer a pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento no mercado.	N				
Art. 130. Os excipientes farmacêuticos devolvidos pelo mercado somente podem ser comercializados ou reutilizados após terem sido avaliados e liberados pela unidade da qualidade, de acordo com procedimentos.	I				

RDC 34, de 07 de agosto de 2015.

Art. 132. Fica concedido o prazo de 12 (doze) meses para promover as adequações necessárias ao efetivo cumprimento desta Resolução, a partir da data de sua publicação.

Parágrafo único. Para o cumprimento dos artigos 42, 120, 121 e 122, fica concedido o prazo máximo de 36 (trinta e seis) meses a partir da data de publicação desta Resolução.

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany, 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / www.far.fiocruz.br