

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



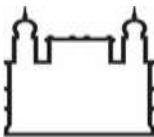
## EDITAL DE CHAMADA PÚBLICA

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

**Edital de Chamada Pública nº 07/2019**

**CHAMAMENTO PÚBLICO PARA SELEÇÃO DO INSUMO FARMACÊUTICO: MANITOL  
GRANULADO E MANITOL ORAL EM PÓ PARA POSTERIOR PROCEDIMENTO DE  
PADRONIZAÇÃO**

**Rio de Janeiro  
2019**



## INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS FARMANGUINHOS/FIOCRUZ

### Edital de Chamada Pública nº 07/2019

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 036, de 05 de julho de 2019**.

#### 1. DO OBJETO

1.1 A presente chamada pública objetiva a seleção de insumo farmacêutico: **Manitol Granulado e Manitol Oral em Pó** 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:

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

1.3.2. Após esse processo, as aquisições serão realizadas através de procedimento licitatório, cuja participação no certame estará restrita somente aos interessados que tiverem condições de fornecer os insumos farmacêuticos aprovados e padronizados por Farmanguinhos.

**1.3.3. O objetivo desse procedimento é a padronização tão somente do produto (marca), não cabendo ao fornecedor, distribuidor ou representante, garantia de comercialização direta do produto, mesmo que ele tenha sido participante deste procedimento.**

1.3.3.1. Entende-se por participante qualquer pessoa jurídica que tenha apresentado documentação e amostra do produto comercializado ou representado por ele.

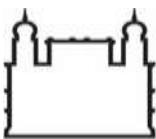
1.3.3.2. Os produtos, depois de padronizados por Farmanguinhos, serão adquiridos através de processos licitatórios ou das exceções prevista em lei, buscando sempre a ampla participação e concorrência do maior número de interessados possível.

#### 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 Padronização do material **no âmbito de Farmanguinhos/FIOCRUZ e demais Laboratórios Oficiais que utilizarem os materiais, e aceitarem as metodologias implementadas.**

#### 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.

3.1.3. Estar disposta a franquear visitação do corpo técnico da Comissão, bem como, atender aos apontamentos contidos nos relatórios de inspeção, a fim de possibilitar a conclusão dos trabalhos de avaliação e qualificação de fornecedores, conforme RDC nº 301/2019.

#### **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](mailto: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 endereço eletrônico [ccp@far.fiocruz.br](mailto:ccp@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](http://www.far.fiocruz.br)), na página da Associação Brasileira de Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos ([www.abiquifi.org.br](http://www.abiquifi.org.br)), na página da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades ([www.abifina.org.br](http://www.abifina.org.br)), no D.O.U. – Diário Oficial da União 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 O participante deverá entregar a documentação por meio do endereço eletrônico [ccp@far.fiocruz.br](mailto:ccp@far.fiocruz.br), ou por meio físico no Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, situado à Avenida Comandante Guarany, 447 – Curicica – Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ – CEP 22.775-903, em envelope apropriado com a identificação “Aos cuidados da Comissão de Padronização”.

5.1.3. 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.

5.1.4. Todos os documentos serão analisados pelos setores competentes e o resultado da 1ª fase será divulgado no prazo estabelecido no cronograma.



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

5.1.5.1 Solucionada a pendência, a empresa, desde que preenchidos os requisitos de análise documental poderá passar a 2<sup>a</sup> fase.

5.1.6. Só poderá ingressar na 2<sup>a</sup> fase aquele participante que tiver documentação aprovada na 1<sup>a</sup> fase.

## 6. DAS AMOSTRAS

### 6.1. 2<sup>a</sup> FASE – TESTES LABORATORIAIS / EXPERIMENTAIS

6.1.1 A contar da data de divulgação do resultado da 1<sup>a</sup> fase, os participantes terão 10 (dez) dias úteis para apresentação das amostras para realização dos testes da segunda fase.

#### 6.1.1.1 MANITOL ORAL EM PÓ (Testes Laboratoriais e Experimentais)

6.1.1.1.1 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, 1 (uma) amostra de 2,5 kg de um lote, estando preferencialmente fracionada em 2 (dois) kg e 500 (quinhentos) g. Esse quantitativo será utilizado tanto para testes de controle de qualidade quanto para produção dos lotes experimentais e avaliação de processabilidade do material. 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;

#### 6.1.1.1.2 MANITOL GRANULADO

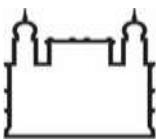
6.1.1.1.2.1 O participante deverá entregar no Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, situado à Avenida Comandante Guarany, 447 – Curicica – Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ – CEP 22.775-903, 1 (uma) amostra analítica de 500 (quinhentos) g de um lote. Esse quantitativo será utilizado para testes de controle de qualidade. Esta amostra deve estar acompanhada de laudo de análise e devidamente identificada, 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 pela Qualidade. 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. Salvo se estas, por razões técnicas, não puderem ser analisadas, caso em que será responsabilidade do participante o recolhimento das referidas amostras. Não serão aceitas quantidades de amostras abaixo do especificado.*



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 avaliação das amostras**, o resultado será divulgado 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.

6.1.4 Finalizadas as análises da 2<sup>a</sup> fase, os participantes que obtiveram o insumo farmacêutico aprovado em todas as etapas, serão convocados a participar da Qualificação Técnica Fabricante/Fornecedor de Farmanguinhos.

6.1.4.1 Uma vez que o participante tenha o seu produto aprovado na 2<sup>a</sup> fase este poderá participar do certame 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 certame licitatório, apresentando produto previamente aprovado.**

## 7. PRAZOS

7.1 Prazos estimados do processo de seleção do Insumo Farmacêutico:

Lançamento do Edital	23/09/2019
Data final para envio da documentação técnica – 1 <sup>a</sup> Fase (30 dias)	Até 23/10/2019
Análise da documentação Técnica pelos setores competentes (20 dias úteis)	Até 21/11/2019
Data de divulgação dos resultados (5 dias úteis)	Até 28/11/2019
Prazo para apresentação das Amostras – 2 <sup>a</sup> Fase (10 dias úteis)	Até 12/12/2019
Período de Análise do Controle de Qualidade (120 dias)	Até 11/04/2020
Divulgação do resultado da análise do Controle de Qualidade (5 dias úteis)	Até 18/04/2020
Prazo para interposição de eventual recurso voluntário, no caso de irresignação por parte dos proponentes em relação ao resultado da seleção (5 dias úteis)	Até 25/04/2020
Prazo para análise dos recursos interpostos (5 dias úteis)	Até 03/05/2020
Publicação do resultado final (5 dias úteis)	Até 10/05/2020

## 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](mailto: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](http://www.far.fiocruz.br)), na página da Associação Brasileira de Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos ([www.abiquifi.org.br](http://www.abiquifi.org.br)), na página da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades ([www.abifina.org.br](http://www.abifina.org.br)), no D.O.U. - .

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.

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

**Anexo I** – Critérios Técnicos para avaliação do material: MANITOL GRANULADO E MANITOL ORAL EM PÓ;

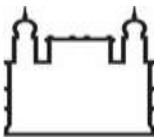
**Anexo II** – Especificação Técnica do Insumo Farmacêutico Excipiente: MANITOL GRANULADO;

**Anexo III** – Especificação Técnica do Insumo Farmacêutico Excipiente: MANITOL ORAL EM PÓ;

**Anexo IV** - Roteiro de Inspeção.

Rio de Janeiro, 16 de setembro de 2019.

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



## ANEXO I

### CRITÉRIOS TÉCNICOS PARA CHAMADA PÚBLICA DO INSUMO MANITOL

Processo nº: 25387.100367/2018-01

#### 1º FASE - DOCUMENTAÇÃO TÉCNICA

- Para fabricantes localizados em território nacional:

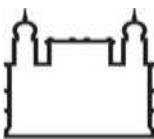
- Documentação sanitária para produção de insumos farmacêuticos - Desejável;
- Autorização de Funcionamento de Empresa - Desejável;
- Licença de Funcionamento / Alvará Sanitário - Desejável;
- Certificado de Regularidade Técnica;
- Certificação de qualidade (Exemplo: Certificação ISO 9001:2015 – Desejável);
- Comprovação de Grau Farmacêutico;
- 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;
- 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 de 2,5 kg de um lote de **MANITOL ORAL EM PÓ**, estando preferencialmente fracionada em 2 (dois) kg e 500 (quinhentos) g do insumo farmacêutico. Esse quantitativo será utilizado tanto para testes de controle de qualidade quanto para produção dos lotes experimentais e avaliação de processabilidade do material. Para o **MANITOL GRANULADO** será necessário 1 (uma) amostra analítica de 500 (quinhentos) g de um lote do insumo farmacêutico. Esse quantitativo será utilizado para testes de controle de qualidade.

- **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 dos 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- *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.*
  - 4- *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.*
  - 5- *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.*
  - 6- *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 TÉCNICA DO INSUMO FARMACÊUTICO EXCIPIENTE: MANITOL GRANULADO**

Processo n°: 25387.100367/2018-01

Cód.: 5000000210

### I - SINONÍMIA: D-manitol.

## **II - FÓRMULA MOLECULAR: C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>.**

**III - PESO MOLECULAR: 182,17.**

IV - DCB: 05492 N° CAS: 69-65-8.

#### V - ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

**1. DESCRIÇÃO:** Pó cristalino ou grânulos, branco, inodoro e com sabor doce.

USP 41 Reference Tables / Description and Solubility

**2. SOLUBILIDADE:** Facilmente solúvel em água, solúvel em soluções alcalinas, pouco solúvel em piridina, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

USP 41- Reference Tables / Description and Solubility

### 3 IDENTIFICAÇÃO

**3.1. Infravermelho:** O espectro da amostra corresponde ao espectro do padrão obtido nas mesmas condições.

**mesmas condições.**  
LISB 41 - NE 36 - pág. 2527

**4 FAIXA DE EMISSÃO: 165°C a 170°C**

LISP 41 – NF 36, pág. 2527

**5 PERDA POR SECAGEM: Máximo 0,5%**

IISP 41 – NF 36, pág. 2528



**6. NIQUEL: Máximo 1ppm (1µg/g).**

*USP 41 – NF 36, pág. 2528.*

**7. AÇUCARES REDUTORES: Máximo 0,1% (expresso como glicose).**

*USP 41 – NF 36, pág. 2528.*

**8. APARÊNCIA DA SOLUÇÃO: Conforme.**

*USP 41 – NF 36, pág. 2528.*

**9. CONDUTIVIDADE: Máximo 20µS/cm a 25°C.**

*USP 41 – NF 36, pág. 2528.*

**10. DENSIDADE APARENTE: Informativo.**

*USP 41 – NF 36, Método<616>, Método I*

*Proveta de Vidro graduada de 100 mL com intervalo de 1 mL, pesando 130g ± 16g*

**11. DENSIDADE BATIDA: Informativo.**

*USP 41 – NF 36, Método<616>, Método II*

*Proveta de Vidro graduada de 100mL com intervalo de 1mL, pesando 130g ± 16g*

**12. GRANULOMETRIA: Máximo 15% retido em peneira de 35 mesh.**

**Máximo 15% passa em peneira de 270 mesh.**

*Especificação conforme Laboratório de Tecnologia Farmacêutica*

*Farmacopéia Brasileira, 5º edição - 5.2.11, 2010.*

**13. LIMITE MICROBIANO: Máximo 1000 UFC/g (Aceitável até 2000 UFC/g) microrganismos aeróbicos**

**totais.**

**Máximo 100 UFC/g (Aceitável até 200 UFC/g) de fungos e leveduras.**

**Ausência de Escherichia coli em 1g.**

*Farmacopéia Brasileira, 5º edição - 5.5.3 (Ensaios Microbiológicos), 2010.*

**14. SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS: Sorbitol: Máximo 2,0%.**

**Isomalte + Maltitol: Máximo 2,0%.**

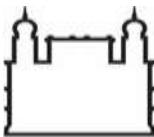
**Impurezas não especificadas: Máximo 0,10%.**

**Total de Impurezas: Máximo 2,0%.**

*USP 41 – NF 36, pág. 2527.*

**15. TEOR: 97,0 a 102,0% (base seca).**

*USP 41 – NF 36, pág. 2527.*



## **VI - CONDIÇÕES GERAIS**

**EMPACOTAMENTO E ESTOCAGEM:** Preservar em recipientes bem fechados.

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

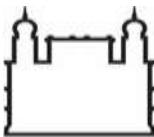
**ROTULAGEM:** Todas as embalagens do material devem conter os seguintes itens:

- 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 especificações, resultados obtidos e as respectivas referências. **Não deverá ser recebido nenhum material sem o Laudo Analítico do Fabricante.** Deve 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.

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

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



### ANEXO III

## ESPECIFICAÇÃO TÉCNICA DO INSUMO FARMACÊUTICO EXCIPIENTE: MANITOL ORAL EM PÓ

Processo nº: 25387.100367/2018-01

Cód.: 5000000074

**I - SINONÍMIA:** D-manitol.

**II - FÓRMULA MOLECULAR:** C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

**III - PESO MOLECULAR:** 182,17.

**IV - DCB:** 05492                           **Nº CAS:** 69-65-8.

**V - ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:**

**1. DESCRIÇÃO:** Pó cristalino ou grânulos, branco, inodoro e com sabor doce.

*USP 41. Reference Tables / Description and Solubility.*

**2. SOLUBILIDADE:** Facilmente solúvel em água, solúvel em soluções alcalinas, pouco solúvel em piridina, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

*USP 41. Reference Tables / Description and Solubility.*

**3. IDENTIFICAÇÃO:**

**3.1. Infravermelho:** O espectro da amostra corresponde ao espectro do padrão obtido nas mesmas condições.

*USP 41 – NF 36, pág. 2527..*

**4. FAIXA DE FUSÃO:** 165°C a 170°C.

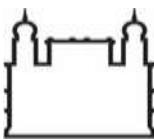
*USP 41 – NF 36, pág. 2527.*

**5. PERDA POR SECAGEM:** Máximo 0,5%.

*USP 41 – NF 36, pág. 2527.*

**6. NIQUEL:** Máximo 1ppm (1µg/g)

*USP 41 – NF 36, pág. 2527.*



**7. AÇÚCARES REDUTORES: Máximo 0,1% (expresso como glicose).**

USP 41 – NF 36, pág. 2527.

**8. APARÊNCIA DA SOLUÇÃO: Conforme.**

USP 41 – NF 36, pág. 2527.

**9. CONDUTIVIDADE: Máximo 20 $\mu$ S/cm a 25°C.**

USP 41 – NF 36, pág. 2527.

**10. DENSIDADE APARENTE: Informativo.**

USP 41 – NF 36, pág. 2527.

*Proveta de Vidro graduada de 100 mL com intervalo de 1 mL, pesando 130g ± 16g*

**11. DENSIDADE BATIDA: Informativo.**

USP 41 – NF 36, pág. 2527.

*Proveta de Vidro graduada de 100mL com intervalo de 1mL, pesando 130g ± 16g*

**12. GRANULOMETRIA: Máximo 20% retido em malha 80 (180 micra)**

**Máximo 80% retido em malha 200 (75 micra)**

*Especificação conforme Laboratório de Tecnologia Farmacêutica*

**13. LIMITE MICROBIANO: Máximo 10<sup>3</sup> UFC/g (valor aceitável 2000) microrganismos aeróbios total**

**Máximo 10<sup>2</sup> UFC/g (valor aceitável 200) de Fungos e leveduras**

**Ausência de Escherichia coli em 1 g**

*Farmacopéia Brasileira, 5º edição - 5.5.3 (Ensaios Microbiológicos), 2010.*

**14. SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS: Sorbitol: Máximo 2,0%.**

**Isomalte + Maltitol: Máximo 2,0%.**

**Impurezas Não Especificadas: Máximo 0,10%.**

**Total de Impurezas: Máximo 2,0%.**

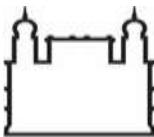
USP 41 – NF 36, pág. 2527.

**15. TEOR: 97,0 a 102,0% (base seca).**

USP 41 – NF 36, pág. 2527.

**VI - CONDIÇÕES GERAIS**

**EMPACOTAMENTO E ESTOCAGEM:** Preservar em recipientes bem fechados.



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

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

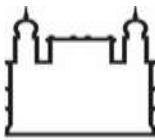
- a) Nome do material;
- b) Número do lote do fabricante;
- c) Nome do fabricante e país de origem;
- d) Nome do fornecedor;
- e) Data de fabricação e data de validade do fabricante.

**LAUDO ANALÍTICO:** Todo Material deverá vir acompanhado do Laudo Analítico do Fabricante, contendo os testes, com as 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 – Amostragem para Análise e Referência.

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



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



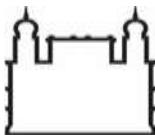
**ANEXO IV - ROTEIRO DE INSPEÇÃO  
FABRICANTES DE EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS: MANITOL  
RDC 34, de 07 de agosto de 2015**

**PROCESSO: 25387.100367/2018-01**

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):		



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

- DMF (Drug Master Files)?

( ) Sim ( ) Não

- BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy)?

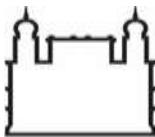
( ) Sim ( ) Não

**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](http://www.far.fiocruz.br)



Ministério da Saúde

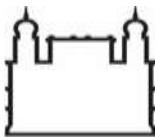
FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



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:					

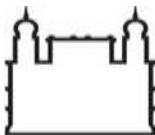
	CONCEITOS	S	CP	N	NA
<b>TÍTULO I - REGULAMENTO TÉCNICO</b>					
<b>CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS</b>					
Art. 4º A Empresa deve definir a partir de qual etapa do processo serão implementadas as boas práticas de fabricação, ou seja, a partir de qual etapa a matéria-prima ou o intermediário utilizado 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				
<b>CAPÍTULO II - GERENCIAMENTO DA QUALIDADE</b>					
<b>Seção I - Considerações Gerais</b>					



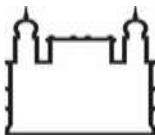
Art. 5º A Empresa deve estabelecer, documentar, implementar e manter um sistema eficaz para o gerenciamento da qualidade, que envolva a participação ativa da alta direção e de todo o pessoal envolvido na fabricação.	I					
Art. 6º A Empresa responde pela qualidade do excipiente farmacêutico, e a ele 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					
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					
<b>Seção II - Autoinspeção</b>						
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					



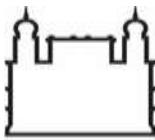
Art. 14. As ações corretivas para as não conformidades observadas no relatório de auto inspeção devem ser implementadas e concluídas no prazo estabelecido.	N					
<b>CAPÍTULO III - PESSOAL</b>						
Art. 15. Deve haver um número adequado de pessoal qualificado com instrução, treinamento e experiência 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					
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					
<b>CAPÍTULO IV - EDIFÍCIOS E INSTALAÇÕES</b>						
<b>Seção I - Considerações Gerais</b>						
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 alocaados 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				
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				
<b>Seção II - Sanitização</b>					
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				
<b>Seção III - Gerenciamento de efluentes e resíduos</b>					
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				
<b>CAPÍTULO V - EQUIPAMENTOS</b>						
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 confirmado 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					
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					
<b>CAPÍTULO VI - DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS</b>						
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.

§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.

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.

Art. 56. Devem estar documentadas as seguintes informações técnicas referentes aos excipientes farmacêuticos:

I- descrição do processo produtivo com indicação das etapas críticas;	N					
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					

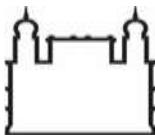
Art. 57. Cada lote de excipiente farmacêutico deve ter o seu registro de produção.

§1º O registro de lote de excipiente farmacêutico deve ser único e possibilitar a sua rastreabilidade.

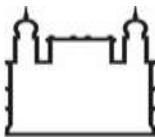
§2º Para processos contínuos, os lotes devem ser definidos, como por exemplo, com base no tempo ou quantidade.

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					



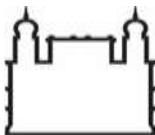
Art. 59. Deve ser estabelecido procedimento para investigar quaisquer desvios críticos.	I				
Art. 60. Os registros do controle da qualidade devem incluir os dados completos obtidos de todos os testes, contendo:					
I - descrição das amostras recebidas para teste;	N				
II - indicação ou referência 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				
<b>CAPÍTULO VII - CONTROLE DE MATERIAIS</b>					
<b>Seção I - Considerações Gerais</b>					
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				



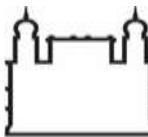
Seção II - Reprovação e reutilização dos materiais	N				
Art. 73. Matérias-primas, intermediários e excipientes farmacêuticos que não atendam às especificações devem ser identificados e controlados de forma que não haja o uso ou liberação para venda.	I				
Art. 74. O reprocesso de intermediário ou excipiente 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				
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 novas e recuperados podem ser misturados se estiverem dentro das especificações definidas.	N				
<b>CAPÍTULO VIII - PRODUÇÃO</b>					
<b>Seção I - Considerações gerais</b>					
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				



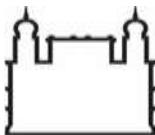
Parágrafo único. Tratamentos de redução da carga microbiana ao final da produção do excipiente não devem ser usados em substituição ao controle microbiológico durante toda a produção.	N					
<b>Seção II - Água</b>						
Art. 88. A qualidade mínima aceitável da água utilizada na produção de excipientes 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					
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					
<b>CAPÍTULO IX - EMBALAGEM, ROTULAGEM e EXPEDIÇÃO</b>						
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				
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				
<b>CAPÍTULO X - CONTROLE DA QUALIDADE</b>					
<b>Seção I - Considerações gerais</b>					
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 reanalizado 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				
<b>Seção II - Controle de matérias-primas</b>					
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				
<b>Seção III - Controle em processo</b>					
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				
<b>Seção IV - Controle do excipiente farmacêutico</b>					
Art.113. Devem ser executados testes em cada lote para garantir que o excipiente farmacêutico esteja em conformidade com as suas especificações.	I				



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				
<b>Seção V - Amostra de retenção</b>					
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				
<b>Seção VI - Impurezas</b>					
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				
<b>Seção VII - Estudos de estabilidade e data de reteste/validade</b>					
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 armazenamento adequadas e datas de reteste/validade.	N				
Parágrafo único. As informações referentes às condições de armazenamento e data de reteste/validade devem constar no rótulo.	N				
<b>CAPÍTULO XI - CONTROLE DE MUDANÇAS</b>					
Art. 123. A Empresa deve estabelecer um sistema de controle de mudanças envolvendo procedimento operacional padrão que conte com 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					
<b>CAPÍTULO XII - RECLAMAÇÃO, RECOLHIMENTO E DEVOLUÇÕES</b>						
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 exciente farmacêutico do mercado.	I					
Art. 128. Deve haver procedimento que defina as situações em que o exciente 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.