

Portaria SVS/MS nº 500, de 9 de outubro de 1997

A Secretária de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais e considerando:

a necessidade do constante aperfeiçoamento das ações de controle sanitário na área farmacêutica visando à proteção da saúde da população;

a importância de compatibilizar a legislação nacional, com base nos instrumentos harmonizados no MERCOSUL relacionados às Soluções Parenterais de Grande Volume - SPGV, Resoluções GMC nº 52/94 e 57/96;

que é indispensável atualizar os Regulamentos Técnicos sobre Soluções Parenterais de Grande Volume, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico de Soluções Parenterais de Grande Volume - SPGV e seus Anexos:

ANEXO A - Boas Práticas de Fabricação.

ANEXO B - Roteiro para Inspeção.

ANEXO C - Especificações e Controle de Matérias Primas.

ANEXO D - Recipiente de Vidro.

ANEXO E - Recipientes de Plásticos.

ANEXO F - Especificações e Controle de Produto Acabado.

ANEXO G - Transporte.

ANEXO H - Recebimento, Armazenamento e Distribuição.

ANEXO I - Validação do Processo de Esterilização pelo Vapor.

ANEXO J - Tampas de Elastômero.

ANEXO L - Estabilidade.

ANEXO M - Ensaio Biológicos.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, ficando revogadas as Portarias nº 09, de 18 de dezembro de 1991, 16 e 17 de 27 de janeiro de 1992, e demais disposições em contrário.

MARTA NÔBREGA MARTINEZ

REGULAMENTO TÉCNICO - SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME - SPGV

1. OBJETIVO
2. NORMAS E DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA
3. DEFINIÇÕES
4. CONDIÇÕES GERAIS
5. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS
6. ESTERILIZAÇÃO
7. PRODUTO ACABADO
8. RÓTULOS
9. DATA DE VENCIMENTO
10. EMBALAGEM
11. DOCUMENTAÇÃO
12. AMOSTRAS DE REFERÊNCIA
13. ARMAZENAMENTO
14. TRANSPORTE
15. RECEBIMENTO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO

1. OBJETIVO

Este Regulamento Técnico (RT) estipula as condições que devem ser cumpridas na produção e controle da qualidade de Soluções Parenterais de Grande Volume.

2. NORMAS E DOCUMENTOS DE REFERÊNCIA

As metodologias e especificações não mencionadas no presente documento devem estar fundamentadas, em primeiro lugar, na FARMACOPÉIA EUROPÉIA, em segundo lugar, na FARMACOPÉIA AMERICANA e, por último, nas FARMACOPÉIAS dos países do MERCOSUL.

As monografias constantes nos anexos deste documento devem ser atualizadas quando existirem modificações significativas nas FARMACOPÉIAS citadas.

3. DEFINIÇÕES

3.1 Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV): Soluções em base aquosa, estéreis, apirogênicas, acondicionadas em recipiente único com capacidade de 100 ml ou mais, esterilizadas terminalmente.

Estão incluídas nesta definição as soluções para administrações endovenosas, soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal. O termo PARENTERAL DE GRANDE VOLUME não inclui nenhum produto de origem biológica.

4. CONDIÇÕES GERAIS

4.1 As empresas que desenvolvem atividades relacionadas aos produtos compreendidos neste Regulamento, devem obter, previamente, Autorização de Funcionamento junto à Autoridade Sanitária Nacional competente sendo que estas atividades devem ser realizadas sob a responsabilidade técnica de um profissional habilitado de acordo com a legislação vigente no País.

4.2 No caso dos produtos importados, o importador e distribuidor são responsáveis legais e técnicos pelo cumprimento deste Regulamento.

4.3 Os estabelecimentos, seus equipamentos e instalações, assim como o processo de fabricação, devem responder as Boas Práticas de Fabricação recomendadas pelo Anexo A, deste Regulamento.

4.4 Cada produto a ser fabricado ou importado deve estar registrado junto à Autoridade Sanitária Nacional competente.

5. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

Para as matérias-primas e material de acondicionamento/embalagem são estabelecidos requisitos que são assinalados em cada caso, nos anexos específicos.

5.1 Matérias-primas

A água e demais matérias-primas utilizadas na produção de Soluções Parenterais de Grande Volume devem responder aos requisitos de qualidade especificados no Anexo C, deste Regulamento.

5.2 Material de acondicionamento/embalagem

O material de acondicionamento/embalagem para Soluções Parenterais de Grande Volume pode ser:

5.2.1 Vidros

O vidro utilizado para acondicionamento/embalagem de Soluções Parenterais de Grande Volume deve cumprir com os requisitos estabelecidos no Anexo D, deste Regulamento.

5.2.2 Plástico

O plástico utilizado para o acondicionamento/embalagem de Soluções Parenterais de Grande Volume deve cumprir os requisitos estabelecidos no Anexo E, deste Regulamento.

A utilização de qualquer plástico não considerado no Anexo E, na fabricação de recipientes para Soluções Parenterais de Grande Volume, depende do cumprimento das exigências do referido Regulamento, assim como da aprovação do material pela Autoridade Sanitária Nacional competente.

6. ESTERILIZAÇÃO

6.1 Processo de esterilização

Os processos de esterilização das Soluções Parenterais de Grande Volume devem ser realizados sobre o produto envasado e fechado empregando calor úmido em condições específicas de tempo, temperatura e pressão, de modo à assegurar uma probabilidade de sobrevivência microbiana não superior a 1×10^{-6} .

6.2 Validação do processo

Os processos de esterilização empregados devem ser validados em forma periódica. A validação de um processo de esterilização deve incluir controle biológico, distribuição de temperatura e penetração de calor, de acordo com o Anexo I, deste Regulamento.

6.3 Controle de processo

Para o controle de processo de esterilização devem ser empregados os seguintes procedimentos:

6.3.1 Controle de temperatura com termômetro de mercúrio ou equivalente, calibrado no mínimo uma vez a cada 3 meses. Devem ser descartados os termômetros que apresentarem variações maiores de $0,5^{\circ}\text{C}$ em relação ao termômetro padrão.

6.3.2 Controle de pressão com manômetro ou equivalente que deve ser calibrado no mínimo uma vez a cada 3 meses, de acordo com as especificações do equipamento.

6.3.3 Controle microbiológico em cada ciclo de esterilização utilizando indicadores microbiológicos.

6.3.4 Definição do número de lote com identificação do equipamento de esterilização e do ciclo no qual se realiza a esterilização. Sempre que um lote for subdividido nesta fase, cada fração do lote deve ser devidamente identificada.

7. PRODUTOS ACABADOS

Os produtos acabados devem ser submetidos a controles físicos, químicos, biológicos e microbiológicos de acordo com os requisitos estabelecidos no Anexo F, deste Regulamento.

8. RÓTULOS

8.1 Requisitos gerais

Os rótulos, sejam aderidos ou impressos em forma indelével sobre a superfície dos frascos, devem conter no mínimo os seguintes dados no idioma do país em que circula o produto:

- . Nome do produto.
- . Nome genérico Denominação Comum Brasileira (DCB), e Denominação Comum Internacional (DCI).
- . Número de registro outorgado pela Autoridade Sanitária Nacional competente.
- . Nome e endereço do fabricante.
- . Composição qualitativa e quantitativa, percentual.
- . Conteúdo eletrolítico (mEq/L-mmol/L).
- . Osmolaridade.
- . Volume nominal.
- . Número de lote.
- . Data de vencimento.
- . Condições de conservação e transporte
- . Nome do Responsável Técnico.
- . Via de administração.
- . Indicações, contra-indicações e precauções, quando necessário.

8.2 Tintas e colas

As tintas usadas nos processos de impressão dos frascos assim como as colas usadas para aderir os rótulos, não devem conter substâncias tóxicas que possam migrar para a solução.

9. DATA DE VENCIMENTO

A data de vencimento das Soluções Parenterais de Grande Volume deve ser determinada por estudos de estabilidade indicados no Anexo L, do presente Regulamento, e, repetidos diante de modificações que possam afetar a composição, qualidade e/ou estabilidade do produto.

10. EMBALAGEM

Os materiais empregados para embalagem das Soluções Parenterais de Grande Volume, devem ser adequados para proteger e manter o produto nas condições de transporte, de acordo com o Anexo A deste Regulamento.

11. DOCUMENTAÇÃO

Os documentos os quais se registram os procedimentos de produção e controle de um lote devem ser arquivados pelo fabricante por um período mínimo de 6 meses, a partir da data de vencimento do produto.

12. AMOSTRAS DE REFERÊNCIA

De cada lote de fabricação devem ser conservadas amostras de referência, devidamente identificadas, no mínimo até 30 dias após a data de vencimento. A quantidade de amostras deve ser o dobro das unidades requeridas para efetuar todas as análises prescritas, com exceção dos testes de esterilidade e pirogênios.

13. ARMAZENAMENTO

As Soluções Parenterais de Grande Volume, devem ser armazenadas em local seco e limpo, livre de insetos e roedores e devem cumprir com as indicações quanto ao empilhamento das caixas e paletes, de modo a não alterar a identidade, composição e pureza do produto, conforme o estabelecido no Anexo A deste Regulamento.

14. TRANSPORTE

As Soluções Parenterais de Grande Volume, devem ser transportadas de acordo com a indicação no Anexo G deste Regulamento.

15. RECEBIMENTO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO

No recebimento, armazenamento e distribuição de SPGV devem seguir os procedimentos descritos no Anexo H deste Regulamento.

ANEXO A

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO - SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME - SPGV.

A-1 OBJETIVO

A-2 DEFINIÇÕES

A-3 CONDIÇÕES GERAIS

A-4 INSPEÇÕES

A-1 OBJETIVO

A-1.1. Este Regulamento fixa procedimentos de Boas Práticas de Fabricação a serem observados na produção, controle de qualidade, acondicionamento, armazenamento e distribuição de Soluções Parenterais de Grande Volume.

A-2 DEFINIÇÕES

Para efeito deste Regulamento são adotadas as definições de A-2.1 a A- 2.22.

A-2.1 Boas Práticas de Fabricação (BPF)

Conjunto de recomendações escritas que tem por objetivo a definição e padronização de procedimentos de fabricação, controle da qualidade, condições das instalações de uma empresa, seus equipamentos e respectiva manutenção, aspecto e condições de armazenamento de Soluções Parenterais de Grande Volume, com o objetivo de garantir que o produto cumpra as especificações estabelecidas com relação à sua atividade, pureza, eficácia e inocuidade.

A-2.2 Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV)

Solução em base aquosa, estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente único com uma capacidade de 100 ml ou mais, esterilizada terminalmente.

Estão incluídas nesta definição as infusões endovenosas, soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal. O termo Parenteral de Grande Volume não inclui nenhum produto de origem biológica.

A-2.3 Controle de Qualidade

Conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade do produto com as especificações estabelecidas.

A-2.4 Fabricante

Pessoa jurídica que fabrica SPGV, com autorização prévia de funcionamento junto à Autoridade Sanitária Nacional competente.

A-2.5 Fabricação

Todas as operações necessárias para a obtenção dos produtos compreendidos neste Regulamento.

A-2.6 Lote

Quantidade de SPGV que se produz em um ciclo de fabricação cuja característica essencial é a homogeneidade. Para o propósito de ensaio de esterilidade, lote é o conjunto de frascos preparados de tal forma que o risco de contaminação pode ser considerado o mesmo para cada unidade, sendo normalmente uma carga do autoclave.

A-2.7 Número de lote

Designação impressa no frasco de cada unidade e na embalagem do produto, constituída por combinações de letras, números ou símbolos, que permita identificar o lote a que este pertence, e em caso de necessidade, localizar e rever todas as operações de produção, Inspeção, controle, embalagem, armazenamento e distribuição do produto em questão.

A-2.8 Garantia de Qualidade

Esforço organizado e documentado dentro de uma empresa com o sentido de desenvolver, produzir, manter e assegurar as características do produto, de modo que cada unidade do mesmo esteja de acordo com suas especificações.

A-2.9 Matéria-Prima

Substância ativa ou inativa que se emprega na fabricação de SPGV.

A-2.10 Produto semi-elaborado

Substância, mistura de substância ou SPGV que ainda se encontre em processo de fabricação.

A-2.11 Produto acabado

Produto com apresentação definitiva, contendo ingrediente(s) ativo(s) associado(s) ou não a substâncias auxiliares, atendendo às exigências legais e com aprovação final do Controle de Qualidade do fabricante.

A-2.12 Esterilização

Processo de aplicação de calor úmido ao produto já envasado e fechado, em condições específicas de tempo, temperatura e pressão, que garanta uma probabilidade de sobrevivência microbiana não superior a 1×10^{-6} .

A-2.13 Tempo de esterilização

Período de tempo, em minutos, a uma determinada temperatura e pressão, durante o qual o produto deve ser exposto ao calor úmido, a fim de cumprir a exigência do item A-2.12.

A-2.14 Estudo de distribuição de calor

Estudo que tem por objetivo verificar e assegurar que a temperatura no interior do autoclave se distribua uniformemente durante o processo de esterilização.

A-2.15 Estudo de penetração de calor

Estudo que tem por objetivo verificar a quantidade de calor recebida pela SPGV durante o processo de esterilização.

A-2.16 Quarentena

Retenção temporária de matérias-primas, produtos semi-elaborados ou produtos acabados, com a proibição de serem utilizados antes que sejam aprovados para uso pelo Controle de Qualidade.

A-2.17 Material de envasamento

Recipiente de vidro ou plástico e tampas de elastômero que atendem ao estabelecido nos Anexos D, E e J.

A-2.18 Área de ambiente controlado

Área onde os fatores ambientais e de qualidade do ar, com relação ao número de partículas e de microorganismos, são controlados.

A-2.19 Partículas estranhas

Partículas móveis insolúveis, visíveis a olho nu, diferentes das bolhas de gás.

A-2.20 Arquivo mestre

Conjunto de documentos contendo o projeto, a formulação, as especificações, os procedimentos de fabricação, os requisitos do controle de qualidade e os procedimentos de acondicionamento, de embalagem e de armazenamento do produto.

A-2.21 Arquivo histórico

Conjunto de documentos contendo os registros de produção e controle de cada lote de fabricação, em forma ordenada, arquivado sob a responsabilidade do Controle de Qualidade.

A-2.22 Filtro HEPA

Filtro para ar de alta eficiência com a capacidade de reter 99,97% das partículas maiores de 0,3 µm de diâmetro.

A-3 CONDIÇÕES GERAIS

A-3.1 Organização de pessoal

A-3.1.1 Estrutura Organizacional e de pessoal

A-3.1.1.1 Todo fabricante de SPGV deve possuir uma estrutura organizacional e de pessoal suficiente para garantir que os produtos por ele fabricados estejam de acordo com os requisitos deste Regulamento.

A-3.1.1.2 Toda empresa produtora de SPGV deve possuir um sistema de Controle de Qualidade que exerça suas atividades plenamente, de modo que garanta a qualidade dos produtos fabricados.

A-3.1.1.3 Todo fabricante deve adotar e implementar procedimentos referentes à qualidade, formalmente estabelecidos e documentados e que tenham sido aprovados especificamente para o produto a ser fabricado.

A-3.1.1.4 O responsável legal pelos produtos fabricados será um Farmacêutico. Os responsáveis pelo Controle de Qualidade e da produção devem ser profissionais qualificados, com conhecimento nas áreas de química, físicoquímica, bioquímica,

microbiologia, farmacologia, farmacotécnica, tecnologia farmacêutica e toxicologia. Devem também possuir experiência prática no processo de produção e de Controle de Qualidade, para o cumprimento de suas atribuições com discernimento e independência profissional.

A-3.1.2 Responsabilidade do Controle de Qualidade

O responsável pelo Controle de Qualidade tem autoridade para:

- a) aprovar ou rejeitar todas as matérias-primas, materiais auxiliares de fabricação, materiais de embalagem e rótulos, assim como os produtos semi-elaborados e acabados;
- b) rever e revisar, em qualquer momento, os registros de produção a fim de assegurar que não foram cometidos erros e, se estes ocorreram, que tenham sido devidamente corrigidos e investigadas suas causas;
- c) acompanhar cada processo de fabricação para certificar que os métodos de produção preconizados estão sendo seguidos, assim como verificar se os limites de segurança, em cada etapa de fabricação, estão de acordo com as especificações;
- d) identificar, recomendar e apresentar soluções para os problemas de qualidade, assim como supervisionar e implementar estas soluções;
- e) verificar os procedimentos utilizados nas inspeções, com relação a sua adequação e execução;
- f) realizar estudos de estabilidade do produto acabado, a fim de estabelecer sua data de vencimento;
- g) fiscalizar tecnicamente a aplicação deste Regulamento nos possíveis contratos de fabricação com terceiros.

A-3.1.3 Requisitos de pessoal, treinamento e higiene

A-3.1.3.1 O fabricante deve dispor de pessoal qualificado e em quantidade suficiente para que todas as operações sejam realizadas corretamente.

A-3.1.3.2 Todo o pessoal implicado na fabricação, processamento, embalagem, transporte interno, armazenamento e controle de qualidade, deve receber instruções e treinamento para o perfeito desempenho de suas funções específicas. Periodicamente devem ser cumpridos programas de treinamento e reciclagem que proporcionem ao pessoal o entendimento completo de suas atividades e a importância do cumprimento das BPF. A execução de tais programas deve ser documentada. A realização destes programas deve ser sempre de forma contínua e documentada, e deve ser dado consciência ao pessoal da importância do cumprimento das BPF.

A-3.1.3.3 Os responsáveis pela Qualidade devem estar informados de todos os inconvenientes que podem ser encontrados na execução de cada operação de produção e de controle.

A-3.1.3.4 Todo pessoal responsável pela supervisão de produção, processamento, embalagem, transporte interno, armazenamento e controle de qualidade, deve receber instruções e treinamento, e ter experiência para garantir que o produto cumpra as especificações de identidade, pureza e concentração.

A-3.1.3.5 Deve haver um número adequado de pessoas qualificadas para desempenhar e supervisionar todas as etapas mencionadas anteriormente.

A-3.1.3.6 O pessoal em contato com o produto ou com o ambiente de fabricação, deve apresentar condições de saúde e higiene de modo a evitar contaminação do produto. Esse pessoal deve ser submetido periodicamente a exames médicos e em caso de haver portadores de enfermidades infecto-contagiosas, devem ser afastados temporariamente ou definitivamente de suas atividades. O pessoal deve ser instruído para informar a seus supervisores qualquer alteração em seu estado de saúde.

A-3.1.3.7 As pessoas implicadas na produção e controle de qualidade têm que dispor de uniformes que devem ser trocados para garantir a higiene apropriada.

A-3.1.3.8 Os uniformes devem ser adequados ao processo e aos lugares de trabalho, de tal maneira que assegure a proteção do produto frente à qualquer contaminação.

A-3.1.3.9 A colocação dos uniformes do calçado, assim como a higiene prévia à entrada nas áreas de envasamento e controle microbiológico, devem ser realizadas em lugares especificamente designados para vestuário, de acordo com a exigência estipulada no item A-3.2.2.

A-3.1.3.10 O acesso às áreas de ambiente controlado deve ser limitado a pessoas devidamente treinadas, de modo a manter a integridade ambiental.

A-3.1.3.11 O pessoal de embalagem e de transporte interno, assim como os auxiliares indiretos (manutenção), devem usar uniformes igualmente limpos.

A-3.1.3.12 Qualquer pessoa que evidencie uma condição inadequada de higiene ou uma vestimenta que possa afetar o produto, deve ser afastada de suas atividades até que tal condição seja corrigida.

A-3.2. Edificações e controle ambiental

A-3.2.1 Áreas - Características gerais

A-3.2.1.1 As áreas de fabricação de SPGV devem ter dimensões adequadas para facilitar o máximo a limpeza, a manutenção e as operações de processamento.

A-3.2.1.2 Todas as áreas envolvidas direta e indiretamente com a fabricação de SPGV devem apresentar pisos, paredes e revestimentos lisos, impermeáveis e facilmente laváveis. Nas áreas onde haja janelas, estas devem ser protegidas com telas para evitar a entrada de insetos, aves e roedores.

A-3.2.1.3 Cada área deve ter espaço suficiente para a colocação ordenada de equipamentos e materiais, a fim de permitir um fluxo racional de trabalho e manejo seguro das operações relacionadas no item A-3.2.1.5.

A-3.2.1.4 Cada área deve ser perfeitamente individualizada para que seja mínimo o risco de contaminação cruzada.

A-3.2.1.5 As operações devem ser realizadas dentro de áreas definidas especificamente e de dimensões adequadas para:

- a) recepção de matérias-primas, materiais de acondicionamento e rótulos;
- b) quarentena (matérias-primas, materiais de acondicionamento e rótulos);
- c) armazenamento de matérias-primas, materiais de acondicionamento e rótulos, aprovados;
- d) armazenamento de matérias-primas, materiais de acondicionamento e rótulos rejeitados, para sua devolução ou destruição;
- e) produção propriamente dita;
- f) envasamento;
- g) esterilização;
- h) rotulagem e embalagem;
- i) quarentena de produtos em processo;
- j) armazenamento de produtos acabados e expedição;
- k) controle de qualidade.

A-3.2.1.6 Atividades de alimentação, fumo e recreação devem ser restritas às áreas isoladas, limitadas e determinadas.

A-3.2.2 Áreas de ambiente controlado

Em áreas de ambiente controlado, as paredes, pisos, tetos, acessórios e divisórias, devem ter superfícies lisas e impermeáveis para permitir a limpeza rigorosa. Devem ser construídas com material que resista a rachaduras, faíscas, oxidação e outro tipo de deterioração. Estas áreas devem ter temperatura e umidade controladas, fornecimento de ar filtrado com pressão positiva, com filtro de eficiência adequada, sistema de limpeza e desinfecção das salas e dos equipamentos, tubulações de água e ar comprimido, assim como os dutos elétricos identificados e instalados de modo a evitar ao máximo, qualquer acúmulo de impurezas. Devem ser previstas áreas especificamente destinadas para a colocação de uniformes e calçados para a entrada na área de ambiente controlado. Sobre a linha de enchimento e operações de controle microbiológico, é exigido um ambiente com área classe 100 (classe A), com contagem automática máxima de 3,5 partículas de 0,5 µm, e nenhuma partícula maior que 5,0 µm, por litro de ar.

Nas áreas destinadas a pesagem e manipulação, é exigido um ambiente com área classe 100.000 (classe D), com contagem automática máxima de 3.500 partículas de 0,5 µm a 5,0 µm, ou maiores de 5,0 µm, por litro de ar.

A-3.2.3 Reservatório de água potável

Os reservatórios de água potável devem ser devidamente protegidos, a fim de evitar contaminações por microorganismos, insetos ou aves. Devem ser construídos com material adequado e impermeabilizados para evitar infiltrações, facilitar limpezas periódicas e inspeções.

A-3.2.4 Controle Ambiental

Deve ser realizado um rigoroso controle ambiental para evitar a contaminação dos produtos e atender as condições exigidas para a execução das operações mencionadas no item A-3.2.1.4. O protocolo para o controle ambiental deve conter como mínimo as seguintes variáveis: pressão e filtração do ar, aeração, temperatura, umidade, contaminação do ar, de superfície e das áreas de trabalho.

A-3.2.5 Iluminação

As instalações de iluminação artificial, nas áreas de produção e envasamento, devem ser construídas de modo a prevenir qualquer acúmulo de poeira e facilitar a limpeza. Também devem ser protegidas para evitar ruptura e dispersão de fragmentos.

A-3.2.6 Limpeza

A-3.2.6.1 Todas as áreas de produção mencionadas no item A-3.2.1, imediatamente depois do término de cada jornada de trabalho, devem ser limpas com água e sabão, desinfetadas, mantidas limpas, em condições sanitárias adequadas e estar livres de infestação por roedores, pássaros e insetos.

A-3.2.6.2 Os procedimentos de limpeza e higienização, bem como sobre os raticidas, inseticidas, fungicidas e desinfetantes, devem ser rigorosamente cumpridos. O uso destes agentes deve ser registrado por escrito e assinado pelo responsável pela operação.

A-3.2.6.3 Detritos e resíduos industriais, tais como agentes químicos, resíduos mecânicos e outros, eventualmente resultantes do processamento do produto, devem ser eliminados de forma segura para evitar contaminação ambiental.

A-3.2.7 Área de esterilização

As áreas de esterilização devem ser projetadas e equipadas adequadamente, ou em sua falta, adotar sistema de codificação conveniente, para evitar a confusão entre materiais e produtos esterilizados e não esterilizados.

A-3.3 Equipamentos

A-3.3.1 Localização e instalação

Todo equipamento utilizado no processo de fabricação deve ser localizado e instalado de modo a facilitar a sua operação, manutenção, ajuste, calibração/aferição e limpeza. Todos os equipamentos de produção, incluídos os de medição, utilizados na produção e nos ensaios dos produtos, que sejam mecânicos, pneumáticos ou manuais devem ser apropriados para seus propósitos e capazes de reproduzir resultados válidos e devem ser inspecionados rotineiramente, aferidos e/ou calibrados seguindo procedimentos e especificações escritas e devidamente registradas.

A-3.3.2. Procedimento de limpeza

A-3.3.2.1 Devem existir e estar disponíveis para o pessoal responsável, todos os cronogramas e procedimentos escritos de limpeza, conforme os requisitos do processo.

A-3.3.2.2 Devem existir procedimentos escritos para evitar a contaminação das instalações, dos equipamentos de ensaio e de produção, dos componentes e materiais e dos produtos acabados, por uso de substâncias tóxicas de limpeza, de desinfecção ou de produtos químicos voláteis e corrosivos.

A-3.3.3 Procedimento de operação

Devem existir procedimentos escritos que orientem a operação dos equipamentos e que estejam facilmente disponíveis para os operadores.

A-3.3.4 Manutenção

Todos os equipamentos devem ser submetidos à manutenção preventiva ou corretiva, de acordo com os respectivos manuais de fabricação. Os procedimentos realizados devem ser registrados por escrito.

A-3.3.5 Inspeções

A-3.3.5.1 Inspeções destinadas à verificação dos procedimentos de manutenção e limpeza, devem ser realizadas periodicamente e registradas de modo adequado.

A-3.3.6 Calibração e aferição

A-3.3.6.1 Os procedimentos de calibração e aferição devem incluir instruções específicas, assim como explicar os erros toleráveis. As instruções para as ações corretivas devem ser claramente indicadas, dentro dos limites tolerados.

A calibração e aferição só devem ser executadas por pessoas treinadas e capacitadas para operar com o equipamento. As especificações e aferições devem ser realizadas pelo Órgão Oficial do País. Se não existir especificações para algum parâmetro particular, pode ser utilizada uma especificação aceita internacionalmente.

A-3.3.6.2 Tolerância ou limitações inerentes ao protocolo de operações de um equipamento, devem ser fixados sobre o mesmo ou mantidas facilmente disponível para o pessoal que opera e calibra.

A-3.3.6.3 Registro de calibração e aferição

Calibração e aferição devem ser executados de acordo com os procedimentos estabelecidos e os resultados devem ser arquivados com o nome do responsável. As etiquetas com dados referentes à última e a próxima calibração/aferição devem ser afixados a cada equipamento.

A-3.3.7 Filtros

Os filtros utilizados na produção de SPGV não devem liberar fibras. Quando estes filtros forem necessários no processo, deve existir um procedimento adicional que retenha tais fibras. Deve-se controlar a integridade física dos filtros de membrana utilizados para a filtração final das SPGV.

A-3.3.8 Autoclave

A-3.3.8.1 Uma autoclave para a esterilização de SPGV deve estar equipada, no mínimo, com termômetro de mercúrio ou equivalente, adequado para faixa de temperatura em que se pretende trabalhar e cuja resolução máxima seja de 1°C. A autoclave deve possuir ainda, manômetro, registrador de temperatura e válvulas de entrada e saída de vapor, saída de ar e de segurança.

A-3.3.8.2 O fabricante de SPGV deve validar cada autoclave, seguindo o estabelecido no anexo I.

A-3.3.9 Equipamento auxiliar

Todos os equipamentos auxiliares que abastecem ar, água de limpeza ou água para fabricação, devem cumprir as recomendações do item A-3.4 deste regulamento.

A-3.4 Qualidade do ar e da água

A-3.4.1 Requisitos gerais

As instalações e procedimentos utilizados no processamento e distribuição devem ser aprovados pelo Controle de Qualidade. Os resultados de todos os ensaios devem ser registrados e mantidos à disposição do pessoal responsável pelo processo.

A-3.4.2 Ar em ambiente controlado

A-3.4.2.1 O ar em ambientes controlados deve ter um sistema de filtração que assegure:

a) para áreas classe 100.000 (classe D), contagem automática máxima de 3.500 partículas de 0,5 µm a 5,0 µm ou contagem microscópica máxima de 25 partículas maiores de 5 µm por litro de ar;

b) para áreas classe 100 (classe A ou B), contagem automática com máximo de 3,5 partículas de 0,5 µm por litro de ar. Em áreas de ambiente controlado deve-se manter a temperatura entre 19°C e 25°C, umidade relativa entre 30% e 50%, pressão positiva diferencial de 0,127 cm de coluna de água, com todas as portas fechadas com relação aos ambientes adjacentes menos limpos e com no mínimo, 20 trocas de ar/hora. Estas

especificações podem se restringir à área de um equipamento ou local onde sejam necessárias tais condições de ar.

A-3.4.2.2 O ar comprimido deve ser isento de água, óleo e vapores de óleo e hidrocarbonetos, sofrendo filtrações suficientes para que se obtenha, como máximo 3,5 partículas de 0,5 µm ou maiores por litro, quando se utiliza em linhas de envasamento, em autoclave, em ambientes controlados e em áreas de ensaios microbiológicos, a menos que a descarga se realize em áreas de ambiente não controlado.

A-3.4.3 Água

A-3.4.3.1 A água de limpeza ou lavagem inicial de superfícies que entrarão em contato com o produto tais como frascos, tampas e equipamentos, podem ter no máximo 50 microorganismos por 100 ml, calculados em três amostras consecutivas de 250 ml tomadas no mesmo ponto de amostragem. Se a água contém agentes bactericidas, estes devem ser neutralizados.

A-3.4.3.2 A água para fabricação das SPGV e para o enxágüe final de equipamentos ou superfície em contato com o produto, deve responder as especificações do Anexo II "Água para injetáveis".

A-3.4.3.3 Quando a água para a fabricação necessita de armazenamento, devem ser usados recipientes de aço inoxidável sanitário, herméticos e munidos de filtros de ar de 0,22 µm de tamanho do poro, a uma temperatura não menor de 80°C, sob constante circulação.

A-3.4.3.4 A água utilizada para a refrigeração do produto depois de esterilizado deve ser filtrada bacteriologicamente para manter a qualidade do produto.

A-3.4.4 Controle do ar e da água

Os procedimentos de controle do ar e da água devem ser escritos e aprovados pelo Controle de Qualidade e a inspeção deve ser programada periodicamente. As alterações e correções devem ser documentadas. Todos esses documentos devem ser mantidos a disposição dos responsáveis pela produção.

A-3.4.4.1 O ar comprimido utilizado em áreas de ambiente não controlado pode apresentar o máximo 3.500 de partículas de 0,5 µm, por litro de ar.

A-3.5 Controle de matérias-primas e de material de acondicionamento

A-3.5.1 Exigências gerais

A-3.5.1.1 Os procedimentos com relação ao recebimento, identificação, armazenamento, manipulação, amostragem, ensaios e aprovação ou rejeição de matérias-primas e materiais de acondicionamento, devem ser detalhadamente descritos.

A-3.5.1.2 As matérias-primas e materiais de acondicionamento devem ser manipulados e armazenados de modo a evitar contaminação.

A-3.5.1.3 Matérias-primas, embaladas ou acondicionadas em caixas, devem ser armazenadas de modo que não entrem em contato com o piso e adequadamente posicionadas de modo a permitir limpeza e inspeções.

A-3.5.1.4 Cada lote de matéria-prima e de material de acondicionamento deve ser identificado com um código distinto sendo apropriadamente identificado quanto a sua situação (quarentena, aprovado ou rejeitado).

A-3.5.2 Recepção e armazenamento

A-3.5.2.1 No recebimento de matérias-primas e materiais de acondicionamento, cada lote deve ser examinado, quanto a rótulo, conteúdo e possíveis danos em sua embalagem.

A-3.5.2.2 Cada lote de matéria-prima e material de acondicionamento deve ser mantido fora de uso até ser aprovado pelo Controle de Qualidade.

A-3.5.3 Amostragem e ensaios para a aprovação ou rejeição

A-3.5.3.1 Amostras representativas de cada lote devem ser tomadas para as análises. O número de unidades a ser amostrado e a quantidade de material a ser tomada de cada lote deve ser baseada em critérios estatísticos para a variabilidade, nível de confiança e grau de precisão, desejados de acordo com a qualidade ou a história do fornecedor.

A-3.5.3.2 A quantidade de amostra recolhida deve ser suficiente para a realização de todas as análises e deve ser conservada até 30 dias depois do vencimento do último lote com ela produzida.

A-3.5.3.3 As amostras de matérias-primas devem ser recolhidas de acordo com os seguintes procedimentos:

- a) as embalagens do material selecionado devem ser limpas externamente;
- b) as embalagens devem ser abertas, tomadas as amostras e logo fechadas para evitar a contaminação de seus conteúdos;
- c) equipamento estéril e técnicas de amostragem assépticas, devem ser utilizadas quando necessário;
- d) é necessário proceder a amostragem de material localizado na parte superior, média e inferior de um recipiente, e estas amostras não podem ser misturadas para a análise;
- e) as amostras devem ser identificadas com a informação do nome do material amostrado, o número do lote, e embalagem da qual a amostra foi tomada, a data da coleta e o nome da pessoa que coletou.
- f) os recipientes, dos quais foram tomadas as amostras, devem ser marcadas para identificar sua origem.

A-3.5.3.4 As amostras das matérias-primas devem ser analisadas pelo fabricante de SPGV de acordo com as especificações no Anexo C. Os recipientes e tampas devem ser analisados de acordo com os Anexos D, E e J.

A-3.5.3.5 Qualquer lote de matéria-prima, material de acondicionamento que esteja de acordo com as especificações exigidas e conforme o previsto no item 3.5.3.4, pode ser aprovado e liberado para uso. Caso contrário deve ser rejeitado.

A-3.5.3.6 Periodicamente deve-se praticar ensaios microbiológicos, de acordo com um programa escrito, sobre amostras representativas de todas as matérias-primas e materiais de acondicionamento, inclusive aqueles que não se considerem susceptíveis de contaminação microbiana.

A-3.5.3 Periodicamente deve-se praticar análises de substâncias pirogênicas sobre amostras representativas de matérias-primas e material de embalagem.

A-3.6 Controle de produção e processo

A-3.6.1 Procedimentos escritos

A-3.6.1.1 O fabricante de SPGV deve ter por escrito os procedimentos de produção e controle de seus produtos.

A-3.6.2 Matéria-prima

A-3.6.2.1 Os procedimentos escritos de controle e de produção devem assegurar que o produto tenha identidade, concentração, pureza e outros requisitos especificados e devem incluir os seguintes dados:

a) o lote do produto deve ser formulado com a intenção de fornecer no mínimo 100% da quantidade do componente ativo declarado no rótulo;

b) as matérias-primas devem ser fracionadas, pesadas ou medidas apropriadamente. Se uma matéria-prima for trocada de sua embalagem original para a outra, a nova embalagem deve ser identificada com as seguintes informações:

- nome da matéria-prima;

- número do lote;

- data de recebimento e/ou número do controle;

- peso ou medida do novo recipiente;

c) a medida ou operação de fracionamento para as matérias-primas deve ser supervisionada. Cada recipiente de matéria-prima preparada para a fabricação deve ser examinado por uma segunda pessoa para assegurar que:

- a matéria-prima foi liberada pelo Controle de Qualidade;

- a medida está correta, como consta nos registros de produção do lote;

- os recipientes estão adequadamente identificados.

A-3.6.3 Cálculo de rendimento na fabricação

As perdas que ocorrerem na fabricação de cada lote, unidade e perda de volume de solução em tubulações e equipamentos devem ser identificadas, estimadas em quantidade e registradas.

A-3.6.4 Identificação do equipamento

A-3.6.4.1 Todos os equipamentos, tanques, filtros, bombas e tubulações utilizados durante a produção de um lote, devem ser identificados durante todo o tempo, para indicar seus conteúdos e quando seja necessário, a etapa de fabricação. Tal identificação deve ser incorporada à documentação da produção do referido lote.

A-3.6.4.2 Todas as bandejas do esterilizador, carros ou qualquer outro tipo de dispositivo utilizado para reter o produto durante o processo de esterilização, devem estar marcados com o número do lote em forma visível e clara, a menos que este figure previamente impresso em forma indelével em cada recipiente. Devem ser identificados se foram expostos ou não ao processo de esterilização.

A-3.6.5 Amostragem de materiais em processo e produto acabado

A-3.6.5.1 Para assegurar a uniformidade e integridade de um produto, devem ser estabelecidos procedimentos e programas escritos para amostragem e análises, estatisticamente válidas, a fim de que incluam os seguintes aspectos:

- a) conformidade da solução antes do envasamento;
- b) nível de envasamento ou volume médio (conteúdo líquido);
- c) limpidez da solução;
- d) ausência de partículas;
- e) vácuo, onde se aplique, ou outros índices de impermeabilidade do fechamento;
- f) identidade do produto;
- g) caracterização do produto;
- h) concentração de matéria-prima no produto;
- i) pH;
- j) contagem microbiana;
- k) pirogênios.

A-3.6.5.2 Os materiais em processo devem ser analisados para determinar identidade, concentração, pureza e ser aprovados ou rejeitados pelo Controle de Qualidade

durante a produção, no início ou no final das fases significativas, ou depois do armazenamento por períodos prolongados.

A-3.6.6 Limitações de tempo na produção

O tempo que transcorre entre a adição da primeira matéria-prima do produto à água no tanque de mistura e a exposição da última unidade envasada ao início da temperatura de esterilização, não deve exceder a 8 horas.

Quando necessário, devem ser estabelecidos limites de tempo para a conclusão de cada fase da produção, a fim de assegurar a qualidade do produto. Modificações no tempo estabelecido, devem ser validadas e documentadas de modo que não haja comprometimento da qualidade do produto.

A-3.6.7 Filtração final

A-3.6.7.1 Antes do envasamento, as SPGV devem ser filtradas através de filtros com porosidade não superior a 0,45 µm. Modificações na porosidade dos filtros devem ser validadas e documentadas, de modo que não comprometa a qualidade do produto.

A-3.6.7.2 A filtração final da solução deve ser realizada imediatamente antes de seu envasamento. As especificações do processo, devem, em forma adequadamente documentada, indicar o tempo máximo durante o qual o sistema de filtração deve ser usado, de modo a impedir o desenvolvimento de microorganismos a níveis que possam afetar a qualidade do produto.

Recomenda-se a substituição ou a limpeza dos filtros em períodos não superiores a 8 horas.

A-3.6.7.3 Os filtros devem ser ensaiados de acordo com um procedimento escrito para verificar sua integridade.

A-3.6.8 Inspeção visual

Todas as SPGV devem ser examinadas visualmente contra fundos escuros e claros logo após a esterilização, para verificar a presença ou não de partículas. A fonte e direção da luz, deve intensificar a visibilidade das partículas. Um método alternativo de exame pode ser empregado, desde que seja mais preciso que o exame visual. Devem ser mantidos registros dos métodos executados e dos resultados encontrados.

A-3.6.9 Controle da contaminação microbiana

Procedimentos escritos, destinados a evitar a contaminação microbiana de produtos que devem ser estéreis, serão estabelecidos e seguidos.

A-3.7 Esterilização

A-3.7.1 Processo de esterilização

O processo de esterilização de SPGV deve empregar calor úmido sobre o produto envasado e fechado, em condições específicas de tempo, temperatura e pressão, de

modo a assegurar uma probabilidade de sobrevivência microbiana não superior a 1×10^{-6} , projetado para ser reprodutível, uniforme e eficiente. O processo de esterilização empregado deve ser validado. Os registros de validade deverão ficar arquivados no arquivo mestre para referência futura. Os registros das condições de esterilização obtidos em cada ciclo de esterilização devem ser revisados pelo Controle de Qualidade e arquivados junto com os demais documentos do lote no arquivo histórico.

A-3.7.2 Validação do processo de esterilização

A-3.7.2.1 A validação do processo de esterilização deve ser realizado periodicamente. A validação de um processo de esterilização deve incluir estudos de controle biológico, de distribuição e penetração de calor, de acordo com o estabelecido no Anexo I.

A-3.7.3 Controle do processo de esterilização

Para o controle do processo de esterilização os seguintes procedimentos devem ser observados:

- a) controle de temperatura com termômetro de mercúrio ou equivalente, calibrados/aferidos contra um termômetro padrão, no mínimo uma vez a cada 3 meses. Se houver variações maiores de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, o termômetro não deve ser utilizado;
- b) controle de pressão com manômetro ou equivalente, que deve ser calibrado/aferido pelo menos uma vez a cada 3 meses, de acordo com as especificações do equipamento;
- c) definição do número de lote ou controle, suficientemente claro para identificar a autoclave e o ciclo no qual ocorre a esterilização, sempre que um lote for subdividido nesta fase;
- d) revisão pelo Controle de Qualidade dos registros das condições de esterilização obtidos em cada ciclo e arquivo dos mesmos junto com os demais documentos do lote no arquivo histórico;
- e) o tempo de exposição do processo de esterilização, só começa a ser contado quando a temperatura de esterilização é alcançada, tanto na câmara como no interior da solução;
- f) se os registradores de temperatura mostrarem diferença superior a $0,5^{\circ}\text{C}$ com relação aos termômetros, torna-se necessário a verificação dos mesmos imediatamente após a finalização do ciclo de esterilização onde foi detectada a diferença;
- g) todos os procedimentos, alterações, calibrações, ensaios ou reposições verificadas nos itens a) e b), devem ser documentados;
- h) controle microbiológico em cada ciclo de esterilização, utilizando indicadores biológicos.

A-3.8 Controle de reprocessamento

Procedimentos escritos devem ser estabelecidos e seguidos, para o reprocessamento de partidas de SPGV que se apresentem em desacordo com os padrões ou especificações. Devem ser tomadas medidas para assegurar que as partidas reprocessadas se apresentem de acordo com as especificações estabelecidas. O reprocessamento não deve ser executado sem a revisão e autorização do Controle de Qualidade.

A-3.9 Controle de rotulagem e embalagem

A-3.9.1 Devem existir procedimentos escritos, a serem seguidos, descrevendo de forma detalhada, o recebimento, a identificação, o armazenamento, a manipulação, a amostragem e o ensaio de materiais de rotulagem e acondicionamento. Amostras representativas dos materiais de rotulagem e acondicionamento, devem ser analisadas pelo Controle de Qualidade antes de seu uso, só podendo ser liberados os materiais que cumpram com as especificações estabelecidas.

A-3.9.2 Os materiais empregados para acondicionar as SPGV, devem proteger e manter o produto inalterado, nas condições usuais para expedição e movimentação.

A-3.10 Armazenamento e distribuição

A-3.10.1 Procedimentos escritos orientando o armazenamento das SPGV devem incluir diretrizes específicas com relação ao empilhamento das caixas ou paletes de forma que o armazenamento não danifique o produto.

A-3.10.2 Procedimento de distribuição

Devem ser estabelecidos e seguidos procedimentos escritos sobre os cuidados na movimentação de uma SPGV durante sua distribuição.

A-3.11 Documentação

A3.11.1 Princípios e requisitos gerais

A-3.11.1.1 O sistema de documentação deve incluir cada lote de produto, a utilização e provisão de cada matéria-prima, materiais de acondicionamento, produtos semi-elaborados e produtos acabados, para assegurar que o pessoal de produção e controle de qualidade, tenham recebido instruções detalhadas e adequadas, relativas aos procedimentos e permita, portanto, a investigação e acompanhamento dos produtos fabricados.

A-3.11.1.2 Para facilitar e efetivar seu uso, os documentos devem ser planejados e preparados com cuidado, destacando os seguintes pontos:

a) o título deve ser objetivo e o documento deve expor seu conteúdo com clareza para evitar interpretações ambíguas;

b) o fluxo de circulação dos documentos deve ser definido;

c) o tamanho, a forma, a qualidade e a coloração do papel e dos documentos devem ser considerados para facilitar a sua manipulação e reprodução;

- d) os documentos reproduzidos devem ser claros;
- e) os documentos devem ser preparados, datados e assinados por um técnico e ratificados, datados e assinados por outro legalmente responsável;
- f) os documentos devem ser periodicamente revisados e as alterações devem ser feitas de tal maneira que o original não seja destruído e que as correções sejam assinadas e datadas;
- g) o período de conservação dos documentos deve ser:

no caso do arquivo mestre: permanente; deve estar constituído pelos documentos originais e atualizados pelas revisões efetuadas.

no caso do arquivo histórico: devem ser mantidos até 6 meses após o vencimento do prazo de validade do lote do produto.

A-3.11.2 Arquivo mestre

O arquivo mestre deve existir para cada produto a ser fabricado, a fim de assegurar uniformidade dos lotes, do processo de produção e dos registros de controle. O arquivo mestre deve constar de:

A-3.11.2.1 Todos os documentos iniciais que geraram o produto

A-3.11.2.2 Informações técnicas

- a) nome do produto, composição e descrição da forma farmacêutica;
- b) nome e quantidade de cada matéria-prima e material de acondicionamento.

3.11.2.3. Especificações de matérias-primas e de materiais de acondicionamento

- a) nome, descrição;
- b) instruções de amostragem;
- c) ensaios de identificação e pureza, características químicas, físicas e biológicas;
- d) métodos de ensaio utilizados;
- e) cadastro de fornecedores;
- f) precauções a serem observadas;
- g) condições de armazenamento;
- h) procedimentos para o ensaio do material armazenado.

3.11.2.4 Procedimento de fabricação contendo

- a) local de fabricação;
- b) equipamento a ser utilizado;
- c) métodos a serem utilizados para a preparação dos equipamentos incluindo limpeza, calibração, esterilização e outros;
- d) etapas detalhadas de fabricação:
 - controles de matérias-primas usadas;
 - preparação de matérias-primas quando necessário;
 - seqüência de adição das matérias-primas;
 - definição do sistema de filtração;
 - tempo de mistura e esterilização;
 - temperatura nas diversas etapas;
 - cuidados especiais.
- e) descrição dos recipientes para o acondicionamento do produto, fechamento e materiais de embalagem, incluindo um exemplar ou cópia de cada rótulo assinados e datados por pessoa responsável e/ou designada para tal fim;
- f) rendimento teórico e desvios permitidos, para estabelecer a necessidade ou não de investigações;
- g) métodos de controle em processo com instruções de amostragem e limites de aceitação;
- h) critérios de aprovação para liberação do lote.

A-3.11.2.5 Especificações e métodos de ensaio para liberação de produto acabado

A-3.11.2.6 Informe das alterações que envolveram o produto desde a primeira produção

A-3.11.2.7. Outros documentos de operações que possam intervir na qualidade do produto devem seguir procedimentos escritos e constar como documentos no arquivo mestre:

- a) "lay-out" das instalações e equipamentos;
- b) procedimentos de limpeza e manutenção das instalações;
- c) procedimentos de limpeza e manutenção dos equipamentos;
- d) Instruções para o uso dos equipamentos;

- e) procedimento da calibração e aferição dos equipamentos;
- f) programas de treinamento do pessoal técnico;
- g) procedimentos de devolução de materiais;
- h) procedimentos para a rejeição de materiais;
- i) procedimentos para armazenamento e distribuição;
- j) procedimentos para reclamações;
- k) outros.

A-3.11.3 Arquivo histórico

O arquivo histórico deve existir para cada lote fabricado, em forma ordenada, para manter a uniformidade nas informações, devendo conter os seguintes documentos:

A-3.11.3.1 Com relação a produção

- a) nome do produto, número de lote;
- b) número de lote de cada matéria-prima e material de acondicionamento utilizados na fabricação do referido lote;
- c) equipamentos utilizados e documentos relativos a preparação dos mesmos, com datas e assinaturas;
- d) etapas detalhadas de fabricação;
- e) data, hora e assinatura dos responsáveis nas etapas críticas;
- f) registro dos parâmetros do processo de esterilização e outros documentos relacionados com o lote;
- g) resultado de todos os controles de processo;
- h) registro detalhado de qualquer não conformidade e assinatura do responsável;
- i) rótulo utilizado com o número de lote respectivo.

A-3.11.3.2 Com relação ao Controle de Qualidade

- a) matérias-primas e materiais de acondicionamento:

- registro completo contendo número de lote, data das análises, nome dos materiais e seus respectivos fornecedores;

- informe dos resultados das análises realizadas, comparados com as especificações estabelecidas;

b) lote:

- registro completo descrevendo os ensaios de produtos semi-elaborados e produtos acabados com todos os dados obtidos em cada ensaio, incluindo todos os gráficos e registros instrumentais, quando houverem;
- informe dos resultados dos ensaios comparando com as especificações estabelecidas;

c) controle ambiental:

- protocolo conforme o item A-3.2.4 deste Regulamento.

d) controle de água:

- protocolo conforme item A-3.4.3 deste Regulamento.

3.11.3.3. Registros de recebimento de matérias-primas e de materiais de acondicionamento

a) nome do material;

b) data de recebimento;

c) nome do fornecedor;

d) lote do fornecedor ou número de referência;

e) quantidade total ou número de volumes recebidos;

f) número de lote adotado pela empresa para a identificação.

A-3.11.3.4 Registro de calibrações e aferições dos equipamentos

Conforme item A-3.3.6 deste Regulamento;

A-3.11.3.5 Registro de validação do processo de esterilização

Conforme item A-3.7.2 deste Regulamento.

A-3.12 Reclamações

A-3.12.1 Procedimento de recebimento das reclamações

Devem ser estabelecidos e seguidos, procedimentos escritos de recebimento de reclamações com relação aos produtos. Tais procedimentos devem incluir definições para a revisão pelo Controle de Qualidade, quanto as especificações de tais produtos e a necessidade de uma investigação.

A-3.12.2 Registro de reclamações

O registro escrito de cada reclamação deve ser mantido em um arquivo próprio no Controle de Qualidade durante o prazo de validade do produto. Tal registro deve conter o nome do produto, número de lote, nome do reclamante, natureza e resposta da reclamação.

Quando for necessário uma investigação, os registros escritos devem incluir as conclusões da investigação e os cuidados tomados. No caso de não ser necessária a investigação, o registro escrito deve incluir a razão pela qual a investigação foi considerada desnecessária e o nome do responsável por tal determinação.

A-3.13 Auditoria interna

Auditorias periódicas ao programa de garantia de qualidade devem ser implementadas com o objetivo de verificar sua observância. As auditorias devem ser realizadas de acordo com procedimentos escritos e por indivíduos treinados que não tenham relação direta com a área a ser auditada. Os resultados e conclusões das auditorias internas devem ser documentados por meio de informes escritos, que devem ser revisados pela gerência responsável pelas áreas auditadas. As ações corretivas ou preventivas que forem consideradas necessárias, devem ser acompanhadas, por novas auditorias.

A- 4 Inspeções

A- 4.1 Inspeções oficiais

A empresa produtora está sujeita a inspeções oficiais, de acordo com o ANEXO B do presente Regulamento.

A-4.2 Inspeções internas

Inspeções para verificar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação das SPGV devem ser realizadas, periodicamente, pela empresa e suas conclusões devidamente documentadas e arquivadas.

ANEXO B

ROTEIRO PARA INSPEÇÃO

CRITÉRIOS DE QUALIFICAÇÃO E DE AVALIAÇÃO PARA OS ITENS DO ROTEIRO PARA INSPEÇÃO

O critério estabelecido para a classificação está baseado no risco potencial inerente a cada item em relação à qualidade e segurança dos produtos e a segurança do trabalhador, em sua interação com os produtos e os processos durante a fabricação.

IMPREScindível - I:

Considera-se item IMPREScindível aquele que atende às Boas Práticas de Fabricação e Controle, que pode influir em grau crítico na qualidade ou segurança dos trabalhadores, em sua interação com os produtos e processos durante fabricação.

Define-se por SIM ou NÃO

NECESSÁRIO - N:

Considera-se item NECESSÁRIO aquele que atende às Boas Práticas de Fabricação e Controle, que pode influir em grau menos crítico na qualidade ou segurança dos produtos e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a fabricação.

Define-se por SIM ou NÃO

O item NECESSÁRIO não cumprido na primeira inspeção, é automaticamente tratado como IMPRESCINDÍVEL nas inspeções seguintes.

RECOMENDÁVEL - R:

Considera-se item RECOMENDÁVEL aquele que atende às Boas Práticas de Fabricação e Controle, que pode influir em grau não crítico na qualidade ou segurança dos produtos e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a fabricação.

Define-se por SIM ou NÃO

O item RECOMENDÁVEL, não cumprido na primeira inspeção, é automaticamente tratado como NECESSÁRIO nas inspeções seguintes. Não obstante nunca será tratado como IMPRESCINDÍVEL.

INFORMATIVO - INF:

Considera-se como item INFORMATIVO aquele que apresenta uma informação descritiva, que não afeta a qualidade e segurança dos produtos e segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a fabricação. Poderá ser respondido opcionalmente por SIM ou NÃO, sob a forma descritiva.

B.1	ADMINISTRAÇÃO E INFORMAÇÕES GERAIS	
B.1.1	A empresa está legalmente constituída? Qual é a razão social da empresa?	I
B.1.2	Com quem foi feito o contato inicial?	Inf
B.1.3	O farmacêutico responsável está presente?	I
B.1.4	Existe prova de sua inscrição no órgão competente?	I
B.1.5	Existe Autorização de Funcionamento para a empresa, emitida pela Autoridade Sanitária Nacional competente?	I
B.1.6	A empresa possui autorização junto aos órgãos competentes, para funcionamento, referente a	I

	localização, a proteção ambiental e a segurança das instalações?	
B.1.7	Foram examinadas as plantas dos edifícios?	N
B.1.8	Qual é a área total do terreno?	Inf
B.1.9	Qual é a área total construída?	Inf
B.1.10	Quantos edifícios compõem a planta?	Inf
B.1.11	Qual é a área ocupada por edifício?	Inf
B.1.12	Quantos funcionários tem a empresa?	Inf
B.1.13	Quantos funcionários estão diretamente ligados às operações de produção?	Inf
B.1.14	Foram verificadas as fichas médicas dos funcionários?	R
B.1.15	Foi mostrada a lista dos produtos de propriedade da empresa, discriminando os que estão em comercialização e os que não estão?	I/R
B.1.16	Todos esses produtos estão devidamente registrados junto à Autoridade Sanitária Nacional competente?	I
B.1.17	Qual é a capacidade de produção da empresa por forma farmacêutica?	Inf
B.1.18	Qual é a capacidade de produção própria para cada produto fabricado na empresa?	Inf
B.1.19	Qual é a capacidade de produção contratada junto a terceiros, para cada produto? Obs.: Como parte da inspeção, devem ser incluídas as empresas com as quais são mantidos contratos de produção, os produtos e os respectivos volumes industrializados.	Inf
B.1.20	Importa matéria-prima?	Inf
B.1.21	Importa produto acabado?	Inf
B.1.22	Exporta matéria-prima?	Inf
B.1.23	Exporta produto acabado?	Inf
B.2	ALMOXARIFADO OBS.: Preencher uma guia geral e uma para cada almoxarifado ou	

	depósito existente.	
B.2.1	Condições Externas	
B.2.1.1	Quanto ao aspecto externo, o edifício apresenta boa conservação? Está isento de rachaduras, pintura descascada, infiltrações, etc.?	R
B.2.1.2	Dentro das dependências da empresa, os arredores do edifício estão limpos?	R
B.2.1.3	Existe proteção contra a entrada de roedores, insetos, aves ou outros animais?	R
B.2.1.4	Existem fontes de poluição (indústrias ou outras) próximas ao edifício?	Inf
B.2.1.5	Se o depósito é um galpão, as condições do telhado são boas?	R
B.2.1.6	As vias de acesso aos depósitos são adequadas?	R
B.2.2	Condições Internas	
B.2.2.1	O piso é adequado?	R
B.2.2.2	O estado de higiene e conservação do piso é bom, sem rupturas, buracos e rachaduras?	R
B.2.2.3	É de fácil limpeza?	R
B.2.2.4	As paredes estão bem conservadas e em boas condições de higiene, sem rachaduras, ou pintura descascada?	R
B.2.2.5	O teto está em boas condições? Seu estado de conservação e higiene (isento de gretas, rachaduras, pinturas descascadas, goteiras, etc.) é adequado?	R
B.2.2.6	Existem tubulações sobre os materiais estocados? Em caso positivo, estão em bom estado, sem infiltrações?	R
B.2.3	Aspectos Gerais	
B.2.3.1	A qualidade e a intensidade da iluminação são adequadas?	R
B.2.3.2	A ventilação do local é adequada?	R
B.2.3.3	As instalações elétricas estão em bom estado de conservação, segurança e uso?	R
B.2.3.4	A temperatura do local é condizente com as condições necessárias ao armazenamento de insumos e produtos acabados? Medir e	N

	registrar a temperatura no momento da inspeção.	
B.2.3.5	Se houver necessidade de umidade e temperatura controladas, existem equipamentos indicadores da sua monitoração e registro desses dados?	R
B.2.3.6	Não foram notadas indícios da presença de roedores, insetos, aves ou outros animais?	N
B.2.3.7	Existe um sistema/procedimento para combate aos mesmos?	R
B.2.3.8	O sistema/procedimento é utilizado?	R
B.2.3.9	Quem é o responsável pelo mesmo? Anote o nome.	Inf
B.2.3.10	Existem sanitários em quantidade suficiente?	Inf
B.2.3.11	Estão limpos?	R
B.2.3.12	Existe um local separado para refeições, descanso, cafezinho, etc.?	Inf
	Está limpo?	R
B.2.3.13	Existem vestiários em quantidade suficiente?	Inf
B.2.3.14	É no mesmo prédio?	Inf
B.2.3.15	Estão limpos e em condições adequadas?	R
B.2.3.16	Os funcionários estão adequadamente vestidos?	N
	Os uniformes estão limpos e em boas condições?	R
B.2.3.17	Se houver necessidade, existe câmara frigorífica?	I
B.2.3.18	A temperatura da câmara frigorífica é controlada e registrada?	N
B.2.3.19	As balanças são aferidas regularmente e calibradas periodicamente?	N
B.2.3.20	Existem Registros?	R
B.2.3.21	A disposição do armazenamento é correta e racional, com o intuito de preservar a integridade e identidade dos materiais?	R
B.2.3.22	Existem áreas ou sistemas, fisicamente separados, que garantam a separação de insumos, produtos semi-acabados e produtos acabados e material de embalagem?	R

B.2.3.23	Existe uma área ou sistema que delimite e restrinja o uso de insumos em quarentena?	N
B.2.3.24	Existe uma área ou sistema que delimite e restrinja o uso de insumos reprovados?	N
B.2.3.25	Existe uma área especial ou sistema, que delimite e restrinja o armazenamento de etiquetas ou rótulos de papel?	N
B.2.3.26	Existe uma área determinada e restrita para recepção e armazenamento dos produtos devolvidos ou recolhidos no mercado?	R
B.2.3.27	Existe um local para armazenamento de produtos inflamáveis e explosivos?	I
B.2.3.28	Está situado em setor ou área externa?	Inf
B.2.3.29	Oferece condições de segurança?	N
B.2.3.30	Existem, dentro do Almoxarifado, setores separados, trancados e com acesso restrito, para substâncias narcóticas, psicotrópicas ou similares bem como para substâncias cáusticas e corrosivas?	R
B.2.3.31	Existe recipiente próprio para coleta de lixo?	R
B.2.3.32	Este permanece tampado?	R
B.2.3.33	São esvaziados freqüentemente?	R
B.2.3.34	Existe equipamento de segurança para combater incêndio?	N
B.2.3.35	Os acessos a extintores e mangueiras estão livres?	R
B.3	INSTALAÇÃO DE ÁGUA	
	A empresa utiliza água potável?	INF
	A empresa utiliza água purificada?	INF
	A empresa utiliza água para injetáveis?	INF
B.3.1	Água Potável	
B.3.1.1	Qual a origem da água utilizada na empresa? () Rede Pública. () Poços artesianos.	INF

	() Semi-artesianos.	
	() Outros? Quais?	
B.3.1.2	É feito algum tratamento antes da água ser armazenada? Qual?	INF
B.3.1.3	É feita a limpeza das caixas de água?	N
	Qual a frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.1.4	Existem procedimentos escritos para a limpeza das caixas de água?	R
	São utilizados?	R
B.3.1.5	São feitos testes físico-químicos?	N
	Quais?	Inf
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.1.6	São feitos testes bacteriológicos?	N
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.1.7	São colhidas amostras de água em diversos pontos da fábrica, inclusive nos bebedouros, para efetuar a contagem bacteriana?	R
	Existem registros?	R
B.3.1.8	As tubulações utilizadas para transporte de água potável, estão externamente em bom estado de conservação e limpeza?	R
	Qual é o material da tubulação?	Inf
B.5.3.1.9	A provisão de água potável faz-se sob pressão positiva contínua, em um sistema livre de defeitos?	R
B.3.2	Água Purificada	
	A água potável é utilizada como fonte de alimentação de água purificada? Qual o sistema utilizado para obtenção da água purificada?	Inf
B.3.2.1	A indústria possui equipamento deionizador para produção de água purificada? Qual é a sua capacidade em litros/hora?	Inf
B.3.2.2	A água que abastece o deionizador é tratada?	Inf
	Como?	
	Qual é a procedência desta água?	
B.3.2.3	Existe pessoal capacitado para	R

	operar sistema?	
	O responsável pela operação está presente?	Inf
B.3.2.4	Existe manual de operação para o sistema? É utilizado?	R
B.3.2.5	As resinas são regeneradas com frequência? Qual?	N/INF
	Existem registros?	R
B.3.2.6	Se a água que abastece o deionizador é clorada, existe um sistema para a retirada do cloro antes do deionizador? Qual?	Inf
B.3.2.7	Existe depósito para a água deionizada?	INF
	Qual é a sua capacidade?	Inf
	Qual o material utilizado?	INF
	Existe algum tratamento para evitar a contaminação bacteriológica?	Inf
	Qual é o consumo médio de água deionizada?	Inf
B.3.2.8	São feitos testes físico-químicos? Quais?	N/Inf
	Com que frequência?	INF
	Existem registros?	R
B.3.2.9	São feitos testes bacteriológicos?	N
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.2.10	A circulação da água deionizada é feita por tubulação?	Inf
	Qual o material da tubulação?	Inf
B.3.2.11	A água produzida é utilizada como fonte de alimentação para sistema de produção de água para injetáveis?	Inf
B.3.2.12	E feita a sanitização do sistema? Como?	R/Inf
	Qual a frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.2.13	Existem procedimentos escritos para a sanitização do sistema?	R
	São utilizados?	R
B.3.2.14	É feita a manutenção preventiva nos equipamentos do sistema?	Inf
	Qual é a frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.2.15	Existe algum tipo de filtro no sistema? Qual?	Inf

B.3.2.16	É feita a sanitização dos meios filtrantes?	R
	Qual é a frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.2.17	Existem procedimentos escritos para sanitização dos meios filtrantes?	R
	São utilizados?	R
B.3.2.18	Existem registros de troca dos meios filtrantes?	R
B.3.2.19	O sistema de purificação está validado?	R
	Existem registros?	R
B.3.3	Osmose Reversa	
B.3.3.1	A indústria possui equipamento osmose reversa para produção de água purificada? Qual é a capacidade em litros/hora?	Inf
B.3.3.2	A água que abastece o sistema é tratada? Como? Qual é a procedência desta água?	Inf
B.3.3.3	Existe pessoal capacitado para operar o sistema?	R
	O responsável pela operação está presente?	Inf
B.3.3.4	Existe manual de operação para o sistema? É utilizado?	R
B.3.3.5	Existe depósito para esta água?	Inf
	Qual é o material utilizado?	Inf
	Qual é a capacidade do depósito?	Inf
	Qual é o consumo médio?	Inf
	Existe algum tratamento para evitar a contaminação bacteriológica?	Inf
B.3.3.6	São feitos testes físico-químicos? Quais?	N/Inf
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.3.7	São feitos testes bacteriológicos?	N
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.3.8	A circulação desta água é feita por tubulação?	Inf
	Qual o material da tubulação?	Inf
B.3.3.9	A água produzida é utilizada como fonte de alimentação para sistema de produção de água para injetáveis?	Inf
B.3.3.10	É feita a sanitização do sistema?	R/Inf

	Como?	
	Qual é a frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.3.11	Existem procedimentos escritos para a sanitização do sistema?	R
	São utilizados?	R
B.3.3.12	É feita a manutenção preventiva nos equipamentos do sistema?	R
	Qual é a frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.3.13	Existe algum tipo de filtro no sistema?	INF
	Qual?	
B.3.3.14	É feita a sanitização dos meios filtrantes?	R
	Qual é a frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.3.15	Existe procedimento escrito para a sanitização dos meios filtrantes? É utilizado?	R
B.3.3.16	Existem registros de troca dos meios filtrantes?	R
B.3.3.17	O sistema de purificação está validado?	R
	Existem registros?	R
B.3.4	Água para injetáveis	
B.3.4.1	A indústria possui um sistema para produção de água para injetáveis, segundo metodologias estabelecidas pelas edições vigentes da Farmacopéia Européia ou da Farmacopéia dos Estados Unidos da América do Norte?	I
	Qual é o sistema?	Inf
	Qual é a sua capacidade em litros/hora?	Inf
B.3.4.2	A água que abastece o sistema é purificada?	Inf
	Qual é o sistema de purificação?	Inf
B.3.4.3	Existe pessoal capacitado para operar o sistema?	R
	O responsável pela operação está presente?	Inf
B.3.4.4	Existe manual de operação para o sistema?	R
	É utilizado?	R
B.3.4.5	Existe depósito de água para	Inf

	injetáveis?	
	Qual é a capacidade do depósito?	Inf
	Qual é o material utilizado?	Inf
	Qual é o consumo médio?	Inf
B.3.4.6	A água produzida é utilizada imediatamente?	Inf
	Senão, por quanto tempo ela é armazenada?	Inf
	A que temperatura?	Inf
	Existe recirculação dessa água?	R
B.3.4.7	Existe algum procedimento para evitar a contaminação?	N
	Qual?	Inf
B.3.4.8	São feitos testes físico-químicos?	N
	Quais?	Inf
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	N
B.3.4.9	São feitos testes bacteriológicos?	N
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	N
B.3.4.10	É feito teste de pirogênio ou de endotoxinas?	N
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	N
B.3.4.11	A circulação desta água é feita através de tubulações?	Inf
	Qual é o material da tubulação?	Inf
B.3.4.12	Existe um monitoramento contínuo da qualidade da água para injetáveis?	Inf
B.3.4.13	Existe um sistema que impeça a utilização da água se estiver fora das especificações?	N
B.3.4.14	O Controle da Qualidade verifica se o sistema funciona adequadamente?	N
	Existem registros?	N
B.3.4.15	É feita a sanitização do sistema?	N
	Como?	Inf
	Qual é a frequência?	Inf
	Existem registros?	N
B.3.4.16	Existem procedimentos escritos para a sanitização do sistema?	R
	São utilizados?	R
B.3.4.17	É feita manutenção preventiva dos equipamentos do sistema?	R

	Qual é a frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.3.4.18	O sistema de produção de água para injetáveis está validado de forma a garantir o cumprimento das especificações estabelecidas pelas edições vigentes da Farmacopéia Européia ou Farmacopéia dos Estados Unidos da América do Norte?	N
	Existem registros?	N
B.4	RECEPÇÃO E ARMAZENAMENTO	
B.4.1	Matéria-prima e Recipientes	
B.4.1.1	No recebimento, as matérias-primas e recipientes são examinados visualmente para verificar se sofreram danos durante o transporte?	R
B.4.1.2	Existem documentos adequados para registrar a sua recepção?	R
B.4.1.3	Estão devidamente preenchidos?	R
B.4.1.4	Quando do seu recebimento, cada lote de matéria-prima e recipientes recebe um número de registro?	N
B.4.1.5	Esse número é usado para identificar a matéria-prima e recipientes durante toda a sua utilização?	N
B.4.1.6	As matérias-primas e recipientes permanecem em quarentena até a sua liberação pelo Controle da Qualidade?	N
B.4.1.7	Existem etiquetas apropriadas para a identificação das matérias-primas e recipientes em quarentena?	N
B.4.1.8	As etiquetas de identificação, quarentena, aprovação, etc. são afixadas no corpo da embalagem e não sobre a tampa?	N
B.4.1.9	Todas as matérias-primas e recipientes sem exceção, são amostradas pelo Controle da Qualidade, de acordo com sistemas adequados e confiáveis?	N
B.4.1.10	As matérias-primas e recipientes aprovados e etiquetados, como tal, são imediatamente transferidos para as áreas normais de armazenamento no caso de não	N

	existir um sistema adequado de segregação?	
B.4.1.11	As matérias-primas e recipientes reprovados, são devidamente identificados e segregados?	N
B.4.1.12	A disposição do armazenamento é adequada e racional, a fim de preservar a identidade e a integridade das matérias-primas e recipientes?	R
B.4.1.13	Existem fichas de estoque para cada material armazenado?	Inf
B.4.1.14	Existe outro sistema adequado para o controle do estoque? Qual?	Inf
B.4.1.15	É funcional?	R
B.4.1.16	As embalagens, tambores, barricas, caixas, etc. estão adequadamente fechadas?	R
B.4.1.17	O uso das matérias-primas e recipientes respeita a ordem de entrada utilizando-se primeiro a entrada mais antiga?	R
B.4.1.18	Existem recipientes para lixo?	Inf
	Estão identificados?	R
	Estão bem fechados?	R
	São esvaziados com frequência?	R
B.4.2	Material de Embalagem	
B.4.2.1	O material de embalagem é examinado visualmente quando chega, para verificar se sofreu danos durante o transporte?	R
B.4.2.2	Existem documentos apropriados para sua recepção?	R
B.4.2.3	Estão devidamente preenchidos?	N
B.4.2.4	O material de embalagem é conservado em quarentena até sua liberação pelo Controle de Qualidade?	N
B.4.2.5	Existem etiquetas apropriadas para identificação do material de embalagem em quarentena?	N
B.4.2.6	Os materiais de embalagem são todos, sem exceção, amostrados pelo Controle de Qualidade com sistemas apropriados e confiáveis?	N
B.4.2.7	Os materiais de embalagem aprovados, recebem etiquetas de identificação e são levados imediatamente para as áreas	N

	normais de armazenamento em caso de não existir um sistema adequado de segregação?	
B.4.2.8	Os materiais de embalagem rejeitados são claramente identificados e isolados em locais apropriados?	N
B.4.2.9	A disposição do armazenamento é adequada e racional, a fim de preservar a integridade e identidade dos materiais?	R
B.4.2.10	Existem fichas de estoque para cada material armazenado?	Inf
B.4.2.11	Existe outro sistema adequado de controle de estoque?	Inf
B.4.2.12	É funcional?	R
B.4.2.13	Existe uma área destinada ao armazenamento de etiquetas e rótulos de papel?	N
B.4.2.14	Na área, é permitida a entrada somente de pessoas autorizadas?	N
B.4.2.15	O uso do material é feito por ordem de chegada, ou seja, utiliza-se o mais antigo em primeiro lugar?	R
B.4.2.16	As embalagens estão bem fechadas?	R
B.4.2.17	Existem recipientes para lixo?	Inf
	Estão identificados?	R
	Estão bem fechadas?	R
	São esvaziados com frequência?	R
B.4.3	Produto Acabado	
B.4.3.1	Os produtos estão armazenados em área física própria, separados de outros materiais?	N
B.4.3.2	Existem áreas ou sistemas que garantam a quarentena de produtos até a liberação pelo Controle de Qualidade?	N
B.4.3.3	Os produtos estão identificados adequadamente como "em quarentena" no caso de não existir uma área ou sistema que garanta a manutenção dos mesmos?	INF
B.4.3.4	Existe um sistema eficaz que evite a expedição de produtos em quarentena?	N
B.4.3.5	O local está limpo?	R
B.4.3.6	Está bem ventilado?	R

B.4.3.7	Está bem iluminado?	R
B.4.3.8	Se existe necessidade de manter valores pré-fixados de umidade e temperatura, os mesmos são controlados? Verificar os registros durante a inspeção.	R
B.4.3.9	Existem registros de produtos recebidos?	R
B.4.3.10	Mantém-se registros de produtos expedidos?	R
B.4.3.11	A saída dos produtos da área obedece a uma ordem cronológica de entrada?	R
B.4.3.12	Os produtos estão separados com espaço suficiente entre si, a fim de evitar possíveis misturas entre lotes ou produtos?	R
B.4.3.13	Os produtos são empilhados com segurança?	R
B.4.3.14	Os produtos estão armazenados sem contato direto com o piso?	R
B.4.3.15	Há espaço adequado entre os produtos e as paredes para facilitar a inspeção, limpeza e conservação?	R
B.4.3.16	As áreas estão protegidas contra a entrada de roedores, insetos e aves?	R
B.4.3.17	Existe um programa de controle de roedores, insetos e aves?	R
B.4.3.18	Existe um local para o armazenamento de produtos que necessitam de baixas temperaturas, se for o caso?	I
B.4.3.19	As superfícies de piso, paredes e tetos são de fácil limpeza?	R
B.4.3.20	Todos os produtos armazenados tem o número de lote visivelmente identificados em suas caixas e frascos?	N
B.4.3.21	Todos os produtos armazenados tem a data de vencimento claramente identificada em suas caixas e frascos?	N
B.4.3.22	Todos os produtos armazenados estão dentro de seu prazo de validade?	N
B.4.3.23	Os produtos vencidos são imediatamente retirados do	N

	estoque?	
B.4.3.24	Existe um controle de distribuição a nível primário dos produtos expedidos, de modo a permitir a identificação de seu destino, e se necessário a sua recuperação?	R
B.4.4	Devoluções e/ou Recolhimento de Produtos	
B.4.4.1	Existe um protocolo que acompanha o produto devolvido?	R
B.4.4.2	Existe uma área ou sistema para a recepção e o armazenamento dos produtos devolvidos ou recolhidos do mercado?	R
B.4.4.3	Estes produtos são identificados como tais?	R
B.4.4.4	São tomados cuidados especiais, por parte das pessoas responsáveis, com relação a essas devoluções?	R
B.4.4.5	O Controle de Qualidade é imediatamente avisado sobre o recebimento de produto devolvido ou recolhido do mercado?	N
B.4.4.6	São tomadas providências imediatas quanto à destruição ou recuperação do lote em questão, conforme a decisão do Controle da Qualidade?	N
B.4.4.7	As pessoas responsáveis são avisadas dos problemas ocorridos, para que sejam tomadas as devidas providências e para que não haja reincidência em outros lotes do mesmo produto?	N
B.4.4.8	Os resultados das inspeções e análises são registrados?	R
B.4.4.9	Todas as decisões tomadas são devidamente registradas?	R
B.4.4.10	A empresa estabelece e mantém procedimentos para o pronto recolhimento de produtos no mercado?	R
B.4.4.11	Existe uma pessoa responsável, designada para a coordenação e execução deste procedimento?	R
B.4.4.12	São mantidos registros sobre o recolhimento de produtos do mercado, assim como sobre as suas causas?	R
B.4.4.13	Em caso de recolhimento de	I

	produtos por desvios da qualidade, as autoridades competentes do País e do(s) demais Estados Partes são informadas imediatamente?	
B.4.4.14	Os registros de distribuição a nível primário dos produtos ficam disponíveis para uma pronta ação de recolhimento do mercado?	R
B.4.4.15	Esses registros contém informações que permitem o rastreamento e a determinação de quais são os destinatários resultantes dessa distribuição primária?	R
B.4.4.16	Existem relatórios conclusivos sobre todo processo de recolhimento e o destino de cada um desses produtos?	R
B.5	PRODUÇÃO	
B.5.1	Pessoal	
B.5.1.1	Quem é o responsável pela produção?	Inf
B.5.1.2	Qual seu nível profissional?	Inf
B.5.1.3	Possui qualificação e competência necessárias para exercer esta função?	R
B.5.1.4	Existe um organograma?	R
B.5.1.5	Existe pessoal técnico e especializado em número suficiente?	INF
B.5.1.6	Existe um programa de treinamento para o pessoal?	R
B.5.1.7	A admissão de pessoal é precedida de exame médico?	N
B.5.1.8	Esse exame é repetido periodicamente?	R
B.5.1.9	O pessoal, cujo estado de saúde seja duvidoso, é imediatamente afastado de seu local de trabalho até que esteja recuperado?	I
B.5.1.10	Existe um Plano de Assistência Médica, permanente e de emergência?	INF
B.5.2	Condições Gerais das Áreas de Produção	
	Preencher um formulário por edifício.	
B.5.2.1	O edifício encontra-se externamente em bom estado?	R
B.5.2.2	Os arredores do edifício estão	INF

	limpos e sem lixo?	
B.2.3	O teto, as paredes e as janelas estão em boas condições?	R
B.2.4	Existem indústrias poluentes nos arredores do edifício?	Inf
B.5.2.5	Existe proteção contra entrada de roedores, insetos e aves?	N
B.5.2.6	As áreas de produção estão limpas?	N
B.5.2.7	Existe um programa escrito de limpeza?	R
B.5.2.8	É proibido comer, beber e fumar nas áreas de produção?	I
B.5.2.9	Existem vestiários em quantidade suficiente?	Inf
B.5.2.10	Existem sanitários em quantidade suficiente?	Inf
B.5.2.11	Os sanitários e vestiários estão limpos e bem organizados?	N
B.5.2.12	Existe cantina e/ou restaurante?	Inf
B.5.2.13	Existem normas escritas de segurança?	Inf
	São cumpridas?	R
B.5.2.14	Os extintores e o sistema de água para incêndios estão corretamente localizados?	R
B.5.2.15	O pessoal está usando uniformes e sapatos apropriados para o trabalho?	N
B.5.2.16	Nas áreas de produção entram somente pessoas com roupas apropriadas?	N
B.5.2.17	Os pisos são adequados para cada área específica de trabalho?	R
B.5.2.18	Existe proteção contra entrada de roedores, insetos e aves?	N
B.5.2.19	Existe um programa de combate contra roedores, insetos e aves?	R
B.5.2.20	A circulação interna é adequada?	R
B.5.2.21	A iluminação da área de circulação é suficiente?	R
B.5.2.22	A ventilação da área de circulação é suficiente?	R
B.5.2.23	O sistema de esgoto é adequado?	R
B.5.2.24	Os ralos possuem sifões?	N
B.5.2.25	São desinfetados frequentemente?	N
B.5.2.26	As instalações elétricas estão em boas condições?	R

B.5.2.27	As tubulações de água, vapor, gás, ar comprimido, eletricidade etc., estão devidamente identificadas?	R
B.5.2.28	As tubulações não apresentam pontos mortos?	R
B.5.2.29	As paredes e tetos estão revestidos de material facilmente lavável?	R
B.5.2.30	As paredes, tetos e pisos não têm rachaduras e não apresentam pintura descascada?	R
B.5.2.31	Os recipientes para coleta de lixo, existentes nos diversos setores, estão bem tampados?	N
B.5.2.32	São esvaziados freqüentemente?	R
B.5.2.33	Qual é a área, em metros quadrados, ocupada para a produção farmacêutica, excluindo os almoxarifados?	Inf
B.5.2.34	Qual é o número de funcionários do setor de produção?	Inf
B.5.2.35	Qual é a relação de pessoas por m ² de área?	Inf
B.5.2.36	Existe um sistema para controlar a entrada de pessoal não autorizado nas áreas gerais de produção?	R
B.5.3	Setor de Pesagem	
B.5.3.1	A área está fisicamente segregada das demais dependências por paredes ou outro tipo de separação?	N
B.5.3.2	Os materiais usados para a pesagem (recipientes, espátulas, pipetas, etc.) estão limpos?	N
B.5.3.3	Estes materiais são guardados em lugar limpo?	R
B.5.3.4	As balanças são aferidas regularmente e calibradas periodicamente?	N
B.5.3.5	Existem registros destas calibrações e aferições?	R
B.5.3.6	São usados equipamentos de proteção (luvas, óculos, gorros, máscaras, etc.) quando necessário durante a pesagem?	N
B.5.3.7	Os recipientes, que contêm uma matéria-prima a ser pesada, são limpos antes de serem abertos?	N
B.5.3.8	Depois da pesagem esses recipientes são bem fechados?	N

B.5.3.9	Após a pesagem, os materiais são imediatamente identificados a fim de evitar misturas?	N
B.5.3.10	Nesta identificação constam:	
	Nome e número de lote do produto ao qual se destina a matéria-prima.	N
	Nome e número de lote da matéria-prima.	N
	Quantidade que foi pesada.	N
	Controle de pesagem com o visto do funcionário que pesou e do que conferiu a pesagem.	R
B.5.3.11	Os funcionários estão com uniformes limpos?	N
B.5.3.12	A área é ventilada adequadamente?	N
B.5.3.13	Possui algum sistema de exaustão para prevenir contaminação cruzada durante a pesagem?	N
B.5.3.14	A área está iluminada adequadamente?	N
B.5.3.15	Há separação física entre os materiais já pesados para cada lote de produto?	N
B.5.3.16	A área possui local próprio para lavagem de utensílios de pesagem?	Inf
B.5.3.17	Os recipientes usados na pesagem de matérias-primas são reutilizados?	Inf
	Neste caso, estão adequadamente limpos e livres de identificações anteriores?	N
B.5.3.18	As matérias-primas mais antigas são usadas em primeiro lugar?	R
B.5.4	Setor de Preparação de Soluções	
B.5.4.1	A área ocupada é adequada para o volume das operações?	R
B.5.4.2	Qual a área, em metros quadrados, ocupada pelo setor?	Inf
B.5.4.3	Qual o número de funcionários existentes no setor?	Inf
B.5.4.4.	Qual o número de funcionários por m ² da área?	Inf
B.5.4.5	A distribuição dos equipamentos é ordenada, racional e adequada ao volume de operações?	Inf

B.5.4.6	Quando necessário, são usados gorros, luvas, máscaras e protetores oculares?	N
B.5.4.7	Os uniformes são utilizados exclusivamente nesta área?	N
	Os uniformes são lavados, com procedimentos adequados, sob a responsabilidade da empresa?	N
B.5.4.8	Existe no local um sistema de renovação de ar?	R
B.5.4.9	Existe um procedimento de fabricação (ficha técnica de fabricação FTF) a ser seguido, que represente uma cópia fiel da fórmula padrão.	I
B.5.4.10	As instruções contidas no procedimento de fabricação são seguidas com exatidão?	N
B.5.4.11	Cada fase crítica de produção recebe um visto do operador e do supervisor imediato?	N
B.5.4.12	Todos os recipientes usados na produção de um lote estão identificados de acordo com o conteúdo e número do lote e sublote, a fim de evitar misturas?	N
B.5.4.13	Todos equipamentos usados na fabricação de um lote estão identificados?	N
B.5.4.14	Depois de usado, todos os utensílios, equipamentos e recipientes são lavados e, se necessário, esterilizados e conservados assim, até serem novamente usados?	N
B.5.4.15	São identificados por etiquetas que assegurem essas condições?	N
B.5.4.16	Existe uma adequada separação física entre os equipamentos para evitar misturar e contaminações cruzadas, quando há fabricação simultânea de lotes de diferentes produtos?	N
B.5.4.17	São efetuados controles durante o processo de fabricação a fim de garantir a qualidade do lote?	N
B.5.4.18	Existem registros, por escrito, desses controles?	N
B.5.4.19	Os tanques contendo o produto a ser envasado, estão bem fechados e	N

	identificados com, pelo menos, os seguintes dados:	
B.5.4.19.1	Nome do produto;	N
B.5.4.19.2	Número do lote e sublote;	N
B.5.4.19.3	Quantidade de solução contida no tanque;	N
B.5.4.20	Os tanques, contendo a solução a ser envasada, são manipulados de modo a garantir a não-contaminação do produto?	N
B.5.4.21	Existem instruções escritas para especificar a porosidade que deverá ser usada para a filtração final dos produtos?	R
B.5.4.22	Estas instruções contêm o tempo máximo de utilização destes filtros?	R
B.5.4.23	São realizados ensaios para determinar a integridade dos filtros?	N
B.5.4.2.3.1	Quais?	Inf
B.5.4.2.3.2	Existem registros?	N
B.5.5	Setor de Lavagem de Recipientes de Vidro	
B.5.5.1	Existe um local separado para lavagem dos recipientes de vidro?	N
B.5.5.2	A área ocupada é adequada para o volume das operações?	Inf
B.5.5.3	Os equipamentos são adequados e a sua distribuição é ordenada e racional em relação ao volume das operações?	Inf
B.5.5.4	A área de circulação está livre de obstáculos?	R
B.5.5.5	Os uniformes utilizados são adequados?	N
	Estão limpos e em boas condições?	N
	São usados somente nas dependências na área produtiva?	R
B.5.5.6	As máquinas de lavar recipientes de vidro possuem pressão suficiente para cumprir sua finalidade?	R
B.5.5.7	Qual e o tipo de água utilizada na alimentação das máquinas de lavagem dos frascos?	Inf
B.5.5.8	Existe algum tipo de filtro no sistema de lavagem dos recipientes?	R

B.5.5.9	Os recipientes lavados e secos são transferidos com segurança para área de envase, evitando uma possível contaminação?	N
B.5.5.10	Os recipientes lavados e secos são devidamente identificados como tais?	INF
B.5.6	Setor de Envase	
B.5.6.1	Existem áreas de ambiente controlado para envase dos frascos?	I
B.5.6.1.1	Indicar classificação da sala de envase	Inf
B.5.6.1.2	Indicar a classificação da área sobre a linha de envase	Inf
B.5.6.2	A área ocupada é adequada para o volume das operações?	R
B.5.6.3	A distribuição dos equipamentos é ordenada e racional?	Inf
B.5.6.4	Os funcionários estão adequadamente uniformizados e limpos?	N
B.5.6.5	Todos usam gorros, luvas e máscaras?	N
B.5.6.6	Os uniformes são específicos para a área de envase?	N
B.5.6.7	São lavados com procedimentos adequados, sob a responsabilidade da empresa?	N
B.5.6.8	Existem vestiários específicos para entrada nesta área?	R
B.5.6.9	Existe sistema de filtração de ar?	N
B.5.6.10	A eficiência dos filtros é verificada com frequência?	N
	Existem registros?	R
B.5.6.11	A sala possui pressão positiva de ar?	N
B.5.6.12	São feitos controles freqüentes do volume de envase?	N
B.5.6.13	O Controle de Qualidade verifica freqüentemente o volume dos recipientes?	Inf
B.5.6.14	Existe registro, por escrito, destas verificações?	R
B.5.6.15	A entrada de pessoal na área é devidamente controlada?	N
B.5.7	Setor de Esterilização	
B.5.7.1	Os autoclaves estão identificados	R

	adequadamente?	
B.5.7.2	Existem registradores de pressão e temperatura?	N
B.5.7.3	Existem registros, por escrito, destes dados?	N
B.5.7.4	Existem instruções por escrito, sobre o tempo e temperatura da autoclavação?	N
B.5.7.5	Realizam-se, periodicamente, ensaios físicos e biológicos para a verificação do funcionamento das autoclaves?	N
B.5.7.6	Existem registros por escrito?	N
B.5.7.7	Se os recipientes envasados não estiverem identificados, os carros que os contêm, estão devidamente identificados?	N
B.5.7.8	Depois da autoclavação, há algum ensaio para verificar se os frascos estão bem fechados?	R
B.5.7.9	A área ocupada pelos autoclaves é adequada ao volume das operações?	Inf
B.5.7.10	A distribuição dos equipamentos é ordenada e racional?	R
B.5.7.11	Os funcionários estão adequadamente uniformizados?	N
B.5.7.12	Todos usam gorros, e quando necessário luvas especiais?	N
B.5.7.13	Existe algum sistema que identificação dos produtos não esterilizados dos já esterilizados?	N
B.5.8	Setor de Inspeção, Rotulagem e Embalagem	
B.5.8.1	Existe inspeção dos produtos envasados e esterilizados?	I
B.5.8.2	O método de inspeção utilizado é adequado?	Inf
B.5.8.3	Os recipientes já inspecionados estão devidamente identificados?	N
B.5.8.4	O acesso aos rótulos é permitido somente a pessoas devidamente autorizadas?	N
B.5.8.5	Os rótulos são individualmente inspecionados antes de serem entregues à linha de embalagem?	N
B.5.8.6	As máquinas rotuladoras são inspecionadas, antes do seu uso, para que não haja rótulos de	N

	produtos/lotes anteriores?	
B.5.8.7	As sobras de rótulos carimbados são destruídas logo após o término da embalagem?	N
B.5.8.8	O responsável pela estocagem dos rótulos verifica a quantidade devolvida e os armazena cuidadosamente, a fim de evitar misturas?	N
B.5.8.9	Existe um local especial para embalagem final dos produtos?	Inf
B.5.8.10	A área ocupada é adequada ao volume das operações?	Inf
B.5.8.11	A separação entre as linhas de embalagens é suficiente para evitar misturas de produtos diferentes ou de lotes diferentes do mesmo produto?	N
B.5.8.12	A área de circulação está livre?	R
B.5.8.13	Os operadores estão devidamente uniformizados?	R
B.5.8.14	Todos usam gorros e, quando necessário, luvas, máscaras e óculos de proteção?	R
B.5.8.15	A ventilação do local é suficiente?	R
B.5.8.16	As condições de segurança do local são adequadas?	R
B.5.8.17	As linhas de embalagem são verificadas para que não haja material sobrando de produtos/lotes anteriores, antes de iniciar as operações?	N
B.5.8.18	Os produtos a serem embalados estão devidamente identificados quanto ao seu conteúdo?	N
B.5.8.19	Os produtos são mantidos cobertos e protegidos da luz, se for necessário, durante todo o processo?	N
B.5.8.20	Os produtos diferentes são mantidos separados?	N
B.5.8.21	Todo material de embalagem a ser usado tem registro de aprovação pelo Controle de Qualidade?	N
B.5.8.22	Cada linha de embalagem, está visivelmente identificada de acordo com o produto que está sendo embalado?	N
B.5.8.23	Verifica-se a relação entre o	R

	rendimento teórico e o rendimento real?	
B.5.8.24	Se houver discrepância, ela é justificada por escrito?	R
B.5.8.25	Os produtos aguardam em quarentena até a liberação pelo Controle de Qualidade?	N
B.5.9	Registros de Produção	
B.5.9.1	Existe uma fórmula padrão para cada produto a ser fabricado?	I
B.5.9.2	Essa fórmula padrão foi preparada e assinada por um responsável e assinada por outra pessoa, também responsável e competente?	I
B.5.9.3	A fórmula padrão deve conter:	
B.5.9.3.1	O nome, a fórmula e forma farmacêutica do produto;	N
B.5.9.3.2	Quantidade teórica a ser do produzida;	N
B.5.9.3.3	O nome e quantidade de cada matéria-prima com seus códigos;	N
B.5.9.3.4	Instruções detalhadas das etapas de fabricação, com indicações do equipamento a ser usado;	N
B.5.9.3.5	Instruções adequadas para a rotulagem e embalagem do produto.	N
B.5.9.4	Se for necessário modificar a fórmula padrão original, existem procedimentos escritos a serem seguidos?	N
B.5.9.5	Existe ordem de produção para cada lote fabricado?	N
B.5.9.6	Essa ordem deve conter:	
B.5.9.6.1	Instruções detalhadas das etapas de fabricação, com lugares apropriados para assinatura dos responsáveis e indicações dos equipamentos a serem usados.	N
B.5.9.6.2	O registro do número de lote do produto.	I
B.5.9.6.3	Registro do número de lote das matérias-primas a serem usadas.	N
B.5.9.6.4	Cálculo da quantidade de matéria-prima de acordo com sua pureza.	N
B.5.9.6.5	Existe um responsável pelo cálculo da matéria-prima?	N
B.5.9.6.6	Esse cálculo é referendado por outro responsável?	N

B.5.9.6.7	São confrontados os cálculos do rendimento real, obtido nas diversas etapas de fabricação com o rendimento teórico esperado?	R
B.5.9.6.8	Qualquer modificação nas instruções é registrada em local apropriado e é aprovada por pessoa competente e autorizada?	N
B.5.9.6.9	Após a finalização do processo de fabricação, toda documentação sobre o lote produzido (registro de produção, rótulos, resultados analíticos, etiquetas de identificação, gráficos de esterilização (de componentes e) de produto acabado, etc.) é arquivada para referências futuras?	N
B.5.10	Recipientes Plásticos	
B.5.10.1	Os recipientes plásticos para as SPGV são produzidos na empresa?	Inf
B.5.10.2	Os recipientes plásticos para as SPGV são fornecidos lacrados por termosselagem ou qualquer outro sistema?	R
B.5.10.3	Os recipientes plásticos são entregues em embalagem que assegure sua integridade e limpeza?	R
B.5.10.4	Quem é o responsável pela produção?	Inf
B.5.10.5	Qual é o seu nível profissional?	Inf
B.5.10.6	Possui qualificação e competência para esta função?	R
B.5.10.7	Existe um organograma?	R
B.5.10.8	Existe um programa de treinamento para o pessoal?	R
B.5.10.9	O edifício encontra-se externamente em bom estado?	R
B.5.10.10	Os arredores do edifício estão limpos e sem lixo?	Inf
B.5.10.11	Existe proteção contra a entrada de roedores, insetos e aves?	N
B.5.10.12	Existe um programa de combate contra roedores, insetos e aves?	R
B.5.10.13	A área de produção está limpa?	N
B.5.10.14	Existe um programa escrito de limpeza?	R
B.5.10.15	É proibido comer, beber e fumar nas áreas de produção?	I

B.5.10.16	Existem sanitários em quantidade suficiente?	Inf
	Estão limpos?	N
B.5.10.17	Existem normas escritas de segurança?	Inf
	São cumpridas?	R
B.5.10.18	Os extintores e o sistema de água para incêndio estão corretamente localizados?	R
B.5.10.19	O pessoal está usando uniformes e calçados apropriados para o trabalho?	N
B.5.10.20	Nas áreas de produção entram somente pessoas com roupas apropriadas?	N
B.5.10.21	O piso é adequado?	R
B.5.10.22	A circulação interna é adequada?	R
B.5.10.23	A iluminação e a ventilação das áreas de circulação são suficientes?	R
B.5.10.24	O sistema de esgoto é adequado?	R
B.5.10.25	Os ralos possuem sifões?	N
	São desinfetados?	N
B.5.10.26	As instalações elétricas estão em boas condições?	R
B.5.10.27	As tubulações de água, ar comprimido, eletricidade etc. estão devidamente identificadas?	R
B.5.10.28	As paredes e tetos estão revestidos de material facilmente lavável?	R
B.5.10.29	As paredes, tetos e pisos estão isentos de rachaduras e não apresentam pintura descascada?	R
B.5.10.30	Existem recipientes para lixo?	Inf
	Estão identificados?	R
	Estão bem fechados?	R
	São esvaziados com frequência?	R
B.5.10.31	Existe um sistema para controlar a entrada de pessoal não autorizado na área de produção?	R
B.5.10.32	Todos os funcionários usam protetores auriculares?	R
B.5.10.33	A distribuição dos equipamentos é racional e ordenada?	R
	Qual o número de equipamentos para a produção de ampolas plásticas?	Inf
	Qual a capacidade diária de	Inf

	produção, por apresentação?	
B.5.10.34	Existem instruções escritas para utilização do equipamento?	R
B.5.10.35	Existe controle de utilização de cada equipamento?	R
	Existem registros?	R
B.5.10.36	Existe programa de limpeza para cada equipamento utilizado?	R
	Existem registros?	R
B.5.10.37	Existe um sistema de manutenção dos equipamentos?	R
	Existem registros?	R
	Qual a periodicidade?	Inf
B.5.10.38	O ar utilizado para o processo de sopro dos recipientes plásticos é filtrado?	I
	Qual o sistema de filtração usado?	Inf
B.5.10.39	A matéria-prima utilizada é liberada pelo Controle de Qualidade?	N
	Existem registros?	R
B.5.10.40	Existe identificação de cada lote produzido?	N
	Qual é o critério?	Inf
B.5.10.41	São realizados ensaios físicos?	N
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.5.10.42	São realizados ensaios biológicos?	N
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.5.10.43	São realizados ensaios químicos?	N
	Com que frequência?	Inf
	Existem registros?	R
B.5.10.44	O Controle de Qualidade libera cada lote produzido?	N
B.5.10.45	Os lotes são adequadamente protegidos para o transporte?	N
	Como?	Inf
B.6	CONTROLE DE QUALIDADE	
B.6.1	Existe na empresa um laboratório de Controle de Qualidade?	I
B.6.2	Existe organograma do laboratório de Controle de Qualidade?	R
B.6.3	O Controle de Qualidade é responsável por aprovar ou rejeitar matérias-primas, produtos em processo e seus recipientes, produtos acabados, recipiente para	I

	envase, material de embalagem e outros?	
B.6.4	A quem se reporta o responsável pelo Controle de Qualidade?	Inf
B.6.5	Qual é a formação profissional do responsável pelo Controle de Qualidade?	Inf
B.6.6	O Controle de Qualidade está equipado para exercer sua função?	I
B.6.7	Possui pessoal técnico qualificado?	N
B.6.8	A área é adequada?	R
B.6.9	Possui área adequada para equipamentos sensíveis?	R
B.6.10	São efetuados ensaios biológicos e microbiológicos?	I
B.6.11	Há uma sala especial para ensaios de esterilidade e microbiologia?	I
B.6.12	Possui biotério?	Inf
B.6.12.1	Está localizado dentro ou fora do edifício?	Inf
B.6.12.2	Se dentro do edifício, as instalações de ar condicionado estão totalmente separadas de qualquer outro sistema?	N
B.6.12.3	Existem registros das condições ambientais do biotério?	R
B.6.12.4	A limpeza local é adequada?	N
B.6.12.5	Os animais estão bem alojados, bem alimentados e gozam de boa saúde?	N
B.6.13	Existe um procedimento escrito para a manutenção preventiva e de calibração dos aparelhos utilizados.	R
B.6.14	O programa é cumprido?	R
	Existem registros?	R
B.6.15	O Controle de Qualidade mantém registros por escrito, de todos os ensaios efetuados?	I
B.6.16	São guardadas amostras de referência das matérias-primas utilizadas?	N
	Existe um prazo definido?	Inf
B.6.17	São observadas amostras de referência de cada lote de produto acabado, em sua embalagem final?	I
	Por quanto tempo?	R
B.6.18	Existem funcionários do Controle de Qualidade, designados	R

	especialmente para o controle em processo (inspetores de produção)?	
B.6.19	Todos os ensaios necessários (matérias-primas, material de embalagem, semi- acabados e acabados) são realizados pelo Controle de Qualidade?	N
B.6.20	O Controle de Qualidade verifica se cada lote do produto atende às especificações estabelecidas, antes de ser liberado?	I
B.6. 20.1	O Controle de Qualidade verifica toda a documentação do processo?	I
B.6.21	O Controle de Qualidade tem especificações escritas para todas as matérias-primas, material de embalagem, produtos intermediários e produtos acabados?	N
B.6.22	O Controle de Qualidade tem, por escrito, todos os procedimentos de amostragem e os métodos analíticos utilizados?	N
B.6.23	Existem instalações de segurança no laboratório (chuveiro, lava- olhos, etc.)?	R
B.6.23.1	Existe um programa de verificação do funcionamento destes equipamentos?	Inf
B.6.23.2	Existem registros?	R
B.6.24	Existe algum procedimento com relação aos padrões de referência e sua manutenção?	R
B.6.25	Os procedimentos usados pelo Controle de Qualidade são suficientes para assegurar a qualidade dos lotes fabricados?	N
B.6.26	Existem controles efetuados por laboratórios contratados?	Inf
	Que controles?	Inf
	Existem contratos?	Inf
B.6.27	O Controle de Qualidade é responsável por aprovar ou rejeitar produtos fabricados e analisados sob contrato com terceiros?	I
B.7	GARANTIA DE QUALIDADE	
B.7.1	Existe na empresa um Programa de Garantia da Qualidade?	Inf

B.7.1.1	Esse programa é divulgado em todos o níveis?	Inf
B.7.2	Existem normas escritas para a divulgação e cumprimentos das Boas Práticas de Fabricação	R
B.7.2.1	Estas normas sãs seguidas?	R
B.7.3	Existe na empresa uma área que coordena as atividades de Garantia da Qualidade?	Inf
B.7.4	Estão claramente definidas as responsabilidades pela gestão da qualidade?	R
B.7.5	Existem procedimentos escritos ou sistemas para avaliar a efetividade e aplicabilidade das normas e sistemas de Garantia da Qualidade?	Inf
B.7.6	Existe um programa de treinamento de pessoal?	R
B.7.6.1	Efetua-se registros do treinamento de cada funcionário?	R
B.7.7	Os produtos farmacêuticos são projetados e desenvolvidos de acordo com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação?	N
B.7.8	As operações de produção e controle estão claramente definidas e escritas?	N
B.7.9	Os funcionários são treinados e orientados de modo a garantir a correta e completa execução dos processos e procedimentos definidos?	R
B.7.10	Novos conhecimentos adquiridos nos processos, ou adaptações e melhorias, somente são implementados após completa avaliação e aprovação?	R
B.7.11	São realizadas auto-inspeções periódicas para verificar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação?	R
B.7.11.1	Existem registros?	R
B.7.12	Existe um programa escrito para estudo de estabilidade dos produtos com: condições dos testes, registros dos resultados, métodos analíticos usados, condições de conservação das amostras, envases primários, frequência das análises e data de	N

	vencimento?	
B.7.12.1	O programa é cumprido?	N
B.7.13	Existe um sistema de acompanhamento que permita verificar se o produto mantém a qualidade durante o prazo de validade, mantidas as condições de armazenamento preestabelecidas?	N
B.7.13.1	O procedimento é cumprido?	N
B.7.14	São mantidos registros das reclamações recebidas sobre a qualidade dos produtos ou qualquer modificação de suas características físicas, assim como das decisões tomadas?	R
B.7.14.1	As ações tomadas com relação às reclamações e devoluções de produtos são registradas a fim de esclarecer qual foi a decisão?	R
B.7.15	Existe na empresa um programa de verificação documentada para os ciclos de esterilização (por calor úmido)?	I
B.7.15.1	O programa é cumprido?	I
B.7.15.2	Existem protocolos preestabelecidos?	N
B.7.15.3	Existem registros?	N
B.7.16	Existe na empresa um programa de verificação documentada para métodos analíticos de controle que não constem em farmacopéias adotadas?	R
B.7.16.1	O programa é cumprido?	R
B.7.16.2	Existem protocolos preestabelecidos?	R
B.7.16.3	Existem registros?	R
	É realizada uma nova verificação documentada toda vez que se efetua uma mudança que possa afetar a qualidade ou reprodutibilidade de um processo ou de um método analítico de controle?	N

ANEXO C

ESPECIFICAÇÕES E CONTROLE DE MATÉRIAS-PRIMAS

SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME - SPGV

CONTEÚDO

C-1. OBJETIVO

C-2. ÁGUA PARA INJETÁVEIS

C-3. PRINCÍPIOS ATIVOS (DROGAS)

C-4. REAGENTES E MÉTODOS GERAIS

C-1. OBJETIVO

Este Regulamento estabelece especificações para as matérias-primas que devem ser utilizadas na fabricação de SPGV, e os respectivos procedimentos para controles.

C-2. ÁGUA PARA INJETÁVEIS

A água para injetáveis é uma água obtida através de um sistema de produção segundo as metodologias estabelecidas nas edições vigentes da Farmacopéia Européia e da Farmacopéia dos Estados Unidos da América do Norte, monitorado e validado, que garanta as especificações descritas nas mesmas.

NOTA: Na preparação de Soluções Parenterais a serem esterilizadas terminalmente, devem ser tomadas medidas adequadas para minimizar o crescimento bacteriano, esterilizando previamente a água para injetáveis e logo protegendo-a da contaminação microbiana.

C-2.1 Especificações e procedimentos de controle

C-2.1.1 pH (USP XXIII-791)

Entre 5,0 e 7,0, determinado potenciométricamente em uma solução preparada com a adição de 0,3 ml de solução saturada de cloreto de potássio para 100 ml da amostra no ensaio.

C-2.1.2 Metais pesados

Tomar 40 ml de água para injetáveis, ajustar a um pH entre 3,0 e 4,0 com ácido acético 1N, adicionar 10 ml de sulfeto de hidrogênio SR recentemente preparado e deixar em repouso durante 10 minutos. Observar sobre fundo branco: a amostra não deve apresentar-se mais escura que 50 ml da mesma água adicionada da mesma quantidade de ácido acético 1N (pH entre 3,0 e 4,0), empregando-se na comparação tubos iguais.

C-2.1.3 Cálcio

A 100 ml de água para injetáveis, adicionar 2 ml de oxalato de amônio SR: não deve aparecer turbidez.

C-2.1.4 Amônio

A 100 ml de água para injetáveis, acrescentar 2 ml de iodo mercuriato de potássio alcalino SR: A cor amarelada produzida imediatamente, não deve ser mais escura que a de uma preparada para controle com a água purificada de alta pureza que contenha 0,3 mg/l de NH₃.

C-2.1.5 Cloreto

A 100 ml de água para injetáveis, adicionar 5 gotas de ácido nítrico e 1 ml de nitrato de prata SR; não deve apresentar turbidez nem opalescência.

C-2.1.6. Sulfato

A 100 ml de água para injetáveis, adicionar 1 ml de cloreto de bário SR: a mistura deve permanecer límpida.

C-2.1.7 Substâncias oxidáveis

A 100 ml de água para injetáveis, adicionar 10 ml de ácido sulfúrico 2N, aquecer até ebulição, acrescentar 0,1 ml de permanganato de potássio 0,1N; ferver novamente durante 10 minutos: a cor rosa não deve desaparecer completamente.

C-2.1.8 Resíduos por evaporação

Evaporar em banho-maria 100 ml de água para injetáveis até secar, em uma cápsula previamente tarada. Dessecar o resíduo a 105°C durante 1 hora: o resíduo obtido deverá ser menor que 1 mg (0,001%).

C-2.1.9 Dióxido de carbono

A 25 ml de água para injetáveis colocados em uma proveta de 50 ml com tampa esmerilhada, acrescentar 25 ml de hidróxido de cálcio SR, tampar a proveta e agitar: a mistura deve permanecer límpida.

C-2.1.10 Ensaio de Pirogênios

De acordo com "Ensaio de pirogênios" (Anexo M) utilizando 10 ml de água para injetáveis previamente isotonicada por quilo de animal.

C-2.1.11 Endotoxinas bacterianas

De acordo com ensaio de "Endotoxinas bacterianas" (Anexo M) a água para injetáveis não deve conter mais de 0,25 UE/ml.

C-2.1.12 contagem total de microorganismos aeróbicos viáveis

Realizar o ensaio sobre três amostras consecutivas de 250 ml, coletadas no mesmo ponto de amostragem, de acordo com a técnica descrita no "Ensaio de contaminação microbiana" (Anexo M). Limite: 10 microorganismos por 100 ml.

C-3 Princípios ativos (Drogas)

C-3.1 Dextrose

$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ 198,17

D-Glicose monohidratada

Anidra 180,16

Dextrose é um açúcar obtido geralmente por hidrólise do amido. Contém uma molécula de água de hidratação ou é anidra.

C-3.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.1.1.1 Embalagem e Conservação

Conservar em recipientes bem fechados

C-3.1.1.2 Rotulagem

Rotulagem indicando se está hidratada ou se é anidra.

C-3.1.1.3 Identificação

Acrescentar algumas gotas de uma solução 1 em 20 a 5 ml de tartarato cúprico alcalino SR quente: forma-se um precipitado vermelho de óxido cuproso.

C-3.1.1.4 Cor da solução

Dissolver 25 g em água e levar a 50,0 ml de solução: a solução não deve apresentar uma cor mais intensa que uma solução preparada misturando 1,0 ml de cloreto de cobaltoso SR, 3 ml de cloreto férrico SR e 2 ml de sulfato cúprico SR, com água até alcançar 10 ml e diluir 3 ml desta solução com água até 50 ml. Fazer a comparação observando as soluções de cima para baixo nos tubos para a comparação de cor contra uma superfície branca.

C-3.1.1.5 Rotação específica (USP XXIII - 781)

Entre + 52,6° e + 53,2°, calculada em base anidra, determinada em uma solução que contenha 10 g de dextrose e 0,2 ml de hidróxido de amônio 6N em cada 100 ml.

C-3.1.1.6 Acidez

Dissolver 5,0 g em 50 ml de água isenta de CO_2 . Acrescentar fenolftaleína SR e titular com hidróxido de sódio 0,02N até aparecer uma coloração rosa definido: não mais de 0,30 ml, são requeridos para a neutralização.

C-3.1.1.7 Água, Método III (USP XXIII - 921)

Secar a 105°C durante 16 horas: a forma hidratada perde entre 7,5% a 9,5% de seu peso, a forma anidra perde não mais de 0,5% de seu peso.

C-3.1.1.8 Resíduo por incineração (USP XXIII - 281)

Não mais de 0,1%.

C-3.1.1.9 Cloreto (USP XXII - 221)

Uma porção de 2,0 g apresenta não mais cloreto que o correspondente a 0,50 ml de ácido clorídrico 0,02N (0,018%).

C-3.1.1.10 Sulfato (USP XXIII - 221)

Uma porção de 2,0 g apresenta não mais sulfato que o correspondente a 0,50 ml de ácido sulfúrico 0,02N (0,025%).

C-3.1.1.11 Arsênio, Método 1 (USP XXIII - 211)

Limite: 1 ppm.

C-3.1.1.12 Metais pesados (USP XXIII -231)

Dissolver 4,0 g em água até alcançar 25 ml de solução. Limite: 5 ppm.

C-3.1.1.13 Dextrina

Fazer um refluxo de 1 g de dextrose finamente pulverizada com 20 ml de álcool: dissolve-se completamente.

C-3.1.1.14 Amido solúvel, sulfitos

A uma solução de 1 g em 10 ml de água acrescentar 1 gota de iodo SR: o líquido apresenta cor amarelada.

C-3.2 CLORETO DE SÓDIO

NaCl 58,44

Cloreto de sódio

O cloreto de sódio deve conter de 99,0% a 101,0% de NaCl, calculado em base seca. Não contém substâncias adicionadas.

C-3.2.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.2.1.1 Embalagem e Conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.2.1.2 Identificação

Uma solução 1 em 20 responde aos ensaios para Sódio e para Cloreto (USP XXIII - 191)

C-3.2.1.3 Acidez ou alcalinidade

Dissolver 50,0 g em 200 ml de água isenta de CO₂ e acrescentar 10 gotas de indicador de pH azul de bromotimol SI. Se a solução é amarelada, requer não mais de 1,0 ml de hidróxido de sódio 0,02N para produzir uma cor azul. Se a solução é azul ou verde, requer não mais de 3,12 ml de ácido clorídrico 0,02N para produzir uma cor amarelada.

C-3.2.1.4 Perda por dessecação (USP XXIII - 731)

Secar a 105°C durante 2 horas: perde não mais de 0,5% de seu peso.

C-3.2.1.5 Arsênico, Método I (USP XXII - 211)

Limite: 3 ppm.

C-3.2.1.6 Bário

Dissolver 4,0 g em 20 ml de água, filtrar se necessário, e dividir a solução em duas porções. A uma porção, acrescentar 2 ml de ácido sulfúrico 2N e à outra acrescentar 2 ml de água: as soluções são igualmente claras depois de 2 horas de repouso.

C-3.2.1.7 Iodeto ou Brometo

Aquecer 2,0 g de cloreto de sódio finamente pulverizado em 25 ml de álcool quente durante 3 horas, esfriar a mistura e eliminar o sal não dissolvido por filtração. Evaporar o filtrado à secura, dissolver o resíduo em 5 ml de água, acrescentar 1 ml de clorofórmio e introduzir cuidadosamente, gota a gota, com agitação constante, 5 gotas de cloro SR diluído 1 em 3: o clorofórmio não deve colorir de violeta, amarelo nem laranja.

C-3.2.1.8 Cálcio e Magnésio

Dissolver 20 g em 200 ml de água e acrescentar 0,1 ml de ácido clorídrico, 5 ml de tampão amônio-cloreto de amônio SR e 5 gotas de negro de eriocromo SR. Titular com etilenodiaminotetraacetato dissódico SV 0,005M até ponto final azul puro. Cada ml de etilenodiaminotetraacetato dissódico 0,005M é equivalente a 0,2004 mg de Ca. Encontra-se não mais de 0,005% de cálcio e magnésio (como Ca).

C-3.2.1.9 Ferro (USP XXIII - 241)

Dissolver 5,0 g em 45 ml de água e 2 ml de ácido clorídrico. Limite 2 ppm.

C-3.2.1.10 Sulfato (USP XXIII - 221)

Uma porção de 1,0 g apresenta não mais sulfato que o correspondente a 0,15 ml de ácido sulfúrico 0,02N (0,015%).

C-3.2.1.11 Ferrocianeto de sódio

Dissolver 25 g em 80 ml de água em um frasco ou proveta graduada de 100 ml com tampa de vidro. Acrescentar 2 ml de sulfato ferroso SR e 1 ml de ácido sulfúrico 2 N, diluir com água a 100 ml e homogeneizar. Como controle, colocar 80 ml de água em um frasco ou proveta graduada de 100 ml com tampa de vidro, acrescentar 2 ml de sulfato ferroso SR e 1 ml de ácido sulfúrico 2N, diluir com água a 100 ml e homogeneizar. Transferir porções de 50 ml das respectivas soluções para tubos de comparação: a solução da amostra não deve apresentar uma coloração azul mais intensa que o controle, indicando a ausência de ferrocianeto de sódio.

C-3.2.1.12 Metais pesados, Método I (USP XXIII - 231)

Limite 5 ppm.

C-3.2.1.13 Potássio

Não mais de 500 ppm, determinado por espectrofotometria de chama (Emissão), empregando uma solução a 1% P/V e realizando a medida a 768 nm.

C-3.2.1.14 Doseamento

Transferir aproximadamente 250 mg de cloreto de sódio, exatamente pesados, a uma cápsula de porcelana, e acrescentar 140 ml de água e 1 ml de diclorofluoresceína SR. Misturar e titular com nitrato de prata SV 0,1N até que precipite o cloreto de prata e a mistura tome cor rosa claro. Cada ml de nitrato de prata 0,1N é equivalente a 5,844 mg de NaCl.

C-3.3 CLORETO DE POTÁSSIO (RQ)

KCl 74,55

Cloreto de potássio

O cloreto de potássio deve conter de 99,0% a 100,5% de KCl, calculado em base seca.

C-3.3.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.3.1.1 Embalagem e Conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.3.1.2 Identificação

Uma solução 1 para 20 atende aos ensaios para Potássio e para Cloreto (USP XXIII - 191).

C-3.3.1.3 Acidez ou alcalinidade

A uma solução de 5,0 g em 50 ml de água isenta de CO₂, acrescentar 3 gotas de fenolftaleína SR: não produz cor rosa. Em seguida, acrescentar 0,30 ml de hidróxido de sódio 0,02N: produz uma cor rosa.

C-3.3.1.4 Perda por dessecação (USP XXII - 731)

Secar a 105°C durante 2 horas: perde não mais de 1% de seu peso.

C-3.3.1.5 Iodeto ou Brometo

Dissolver 2 g em 6 ml de água, acrescentar 1 ml de clorofórmio e adicionar, gota a gota, com constante agitação, 5 ml de uma solução de partes iguais de cloro SR e água: o clorofórmio não apresenta uma cor violeta transitória nem laranja permanente.

C-3.3.1.6 Arsênio, Método I (USP XXIII - 211)

Limite: 3 ppm.

C-3.3.1.7 Cálcio e Magnésio

A 20 ml de uma solução 1 em 100 acrescentar 2 ml de hidróxido de amônio 6N, 2 ml de oxalato de amônio SR e 2 ml de fosfato sódico dibásico SR: não produz turbidez dentro de 5 minutos.

C-3.3.1.8 Metais pesados (USP XXIII - 231)

Dissolver 2,0 g em 25 ml de água. Limite: 0,001%.

C-3.3.1.9 Sódio

Uma solução 1 em 20 ensaiada sobre fio de platina, não produz uma cor amarelada pronunciada na chama não luminosa.

C-3.3.1.10 Doseamento

Pesar exatamente em torno de 0,25 g de cloreto de potássio previamente dessecado e transferir para um frasco com tampa de vidro. Acrescentar sucessivamente 50 ml de solução 0,1N de nitrato de prata, 3 ml de ácido nítrico e 5 ml de nitrobenzeno: misturar e agitar a mistura fortemente, por um minuto: acrescentar 2 ml de solução de sulfato férrico amoniacal SR, e dosar o excesso de nitrato de prata com solução 0,1N de tiocianato de amônio até coloração pardo-avermelhado, a qual, depois de agitada, não deve descorar-se ao final de 5 minutos.

Cada ml de solução 0,1N de nitrato de prata equivale a 0,0075 g de KCl.

C-3.4 ACETATO DE SÓDIO

$\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 136.08

Anidro 82.03

O acetato de sódio contém 3 moléculas de água de hidratação ou é anidro. Deve conter de 99,0% a 101,0% de $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$, calculado em relação a substância seca.

C-3.4.1 Especificações e procedimentos de controle.

C-3.4.1.1 Embalagem e Conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.4.1.2 Rotulagem

O rótulo deve indicar se é acetato de sódio trihidratado ou anidro.

C-3.4.1.3 Identificação

A solução responde aos ensaios de Sódio e acetato (USP XXIII - 191).

C-3.4.1.4 pH (USP XXIII - 791)

Entre 7,5 e 9,2 determinado em uma solução 1 em 20 em água isenta de CO₂ que contenha o equivalente a 30 mg de acetato de sódio anidro por ml.

C-3.4.1.5 Perda por dessecação (USP XXIII - 731)

Secar a 120°C até peso constante. A forma hidratada perde entre 38,0% e 41,0% de seu peso. A forma anidra perde não mais de 1% de seu peso.

C-3.4.1.6 Material insolúvel

Dissolver o equivalente a 20 g de acetato de sódio anidro em 150 ml de água, aquecer até ebulição e digerir em bequer tampado, durante 1 hora em banho- maria. Filtrar através de um cadinho filtrante tarado, lavar bem e secar a 105°C: o peso do resíduo não deve exceder 10 mg (0,05%).

C-3.4.1.7 Cloreto (USP XXIII - 221)

Uma porção equivalente a 1,0 g de acetato de sódio anidro apresenta não mais cloreto que o correspondente a 0,50 ml de ácido clorídrico 0,02N (0,035 %).

C-3.4.1.8 Sulfato (USP XXIII - 221)

Uma porção equivalente a 10 g de acetato de sódio anidro apresenta não mais sulfato que o correspondente a 0,50 ml de ácido sulfúrico 0,02N (0,005%).

C-3.4.1.9 Arsênio, Método I (USP XXIII - 211)

Dissolver uma porção equivalente a 1,0 g de acetato de sódio anidro em 35 ml. Limite é 3 ppm.

C-3.4.1.10 Cálcio e Magnésio

A 20 ml de uma solução que contenha o equivalente a 10 mg de acetato de sódio anidro por ml, acrescentar 2 ml de hidróxido de amônio 6N, 2 ml de oxalato de amônio

SR e 2 ml de fosfato de sódio dibásico SR: não deve apresentar turbidez dentro de 5 minutos.

C-3.4.1.11 Potássio

Dissolver o equivalente a 3 g de acetato de sódio anidro em 5 ml de água e adicionar 0,2 ml de bitartarato de sódio SR: não deve apresentar turbidez dentro de 5 minutos.

C-3.4.1.12 Metais pesados, Método I (USP XXIII - 231) 0,001% calculado em base seca, sendo usado ácido acético glacial em substituição ao ácido acético diluído para o ajuste do pH.

C-3.4.1.13 Doseamento

Pesar exatamente o equivalente a cerca de 200 mg de acetato de sódio anidro e dissolver em 25 ml de ácido acético glacial. Aquecer suavemente, se necessário, até dissolução completa. Acrescentar 2 gotas de p-naftolbenzeína SR e titular com ácido perclórico 0,1N SV. Preparar um branco e efetuar qualquer correção necessária. Cada ml de ácido perclórico 0,1N SV equivale a 8,203 mg de $C_2H_3NaO_2$.

C-3.5 CLORETO DE MAGNÉSIO

$MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 203,30

Cloreto de magnésio, hexahidratado

Anidro 95,21

O Cloreto de Magnésio deve conter de 98,0% a 101,0% de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$

C-3.5.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.5.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.5.1.2 Identificação

Uma solução 1 em 20 atende aos ensaios para Magnésio e Cloreto (USP XXIII -191).

C-3.5.1.3 pH (USP XXIII - 791)

Entre 4.5 a 7.0 em uma solução 1 em 20 em água isenta de CO_2 .

C-3.5.1.4 Material insolúvel

Dissolver 20 g precisamente pesado, em 200 ml de água, aquecer até ebulição e digerir em bequer tampado em banho-maria durante 1 hora. Filtrar através de um cadinho filtrante tarado, lavar minuciosamente e secar a 115°C: o peso do resíduo não deve exceder 1 mg (0,005%).

C-3.5.1.5. Sulfato (USP XXIII - 221)

Uma porção de 10 g apresenta não mais sulfato que o correspondente a 0,50 ml de ácido sulfúrico 0,02N (0,005%).

C-3.5.1.6 Arsênio, Método I (USP XXIII - 211)

Limite: 3 ppm.

C-3.5.1.7. Bário

Dissolver 1 g em 10 ml de água e acrescentar 1 ml de ácido sulfúrico 2N: não se produz turbidez dentro de 2 horas.

C-3.5.1.8. Cálcio (USP XXIII - 216)

Não mais de 0,01% usando uma amostra de 10 g e 0,50 ml de uma solução padrão de íon cálcio.

C-3.5.1.9. Potássio

Dissolver 5 g em 5 ml de água, e acrescentar 0,2 ml de bitartarato de sódio SR: não se produz turbidez dentro de 5 minutos.

C-3.5.1.10. Metais pesados (USP XXIII - 231)

Dissolver 2 g em 25 ml de água. Limite: 0,001 %

C-3.5.1.11 Doseamento

Pesar, exatamente em torno de 450 mg de cloreto de magnésio, dissolver em 25 ml de água, acrescentar 5 ml de tampão amônio-cloreto de amônio SR e 0,1 ml de negro de eriocromo SR. Titular com etilenodiaminotetraacetato dissódico SV 0,05M até coloração azul. Cada ml de etilendiaminotetraacetato dissódico 0,05 M é equivalente a 10,17 mg de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$.

C-3.6 CLORETO DE CÁLCIO

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 147,02

Cloreto de cálcio, dihidratado

Anidro 110,99

O cloreto de cálcio deve conter uma quantidade de $CaCl_2$ equivalente a não menos de 99,0% e não mais de 107,0% de $CaCl_2 \cdot 2H_2O$.

C-3.6.1. Especificações e procedimentos de controle

C-3.6.1.1. Embalagem e conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.6.1.2. Identificação

Uma solução 1 em 10 atende aos ensaios para Cálcio e para Cloreto (USP XXIII - 191).

C-3.6.1.3 pH (USP XXIII - 791)

Entre 4,5 a 9,2 em uma solução 1 em 20.

C-3.6.1.4 Arsênio, Método I (USP XXIII - 211)

Limite: 3 ppm

C-3.6.1.5 Metais pesados (USP XXIII - 231)

Dissolver 2,0 g em 25 ml de água. Limite: 0,001%.

C-3.6.1.6. Ferro, alumínio e fosfato

A uma solução 1 em 20 acrescentar 2 gotas de ácido clorídrico 3N e uma gota de fenolftaleína SR. Em seguida acrescentar cloreto de amônio- hidróxido de amônio SR, gota a gota, até que a solução se torne rosa claro, acrescentar 2 gotas em excesso e aquecer o líquido até a ebulição: não produz turbidez ou precipitação.

C-3.6.1.7 Magnésio e sais alcalinos

Dissolver 1 g em aproximadamente 50 ml de água, acrescentar 500 mg de cloreto de amônio, acrescentar rapidamente 40 ml de ácido oxálico SR e agitar vigorosamente até que se produza uma boa precipitação. Acrescentar imediatamente à solução 2 gotas de vermelho de metila SR e após, gota a gota hidróxido de amônio 6N até que a mistura esteja ligeiramente alcalina. Esfriar à temperatura ambiente, transferir para uma proveta graduada de 100 ml, diluir com água a 100 ml, misturar e deixar em repouso 4 horas ou toda a noite. Filtrar e acrescentar 50 ml do filtrado límpido em uma cápsula de platina, 0,5 ml de ácido sulfúrico e evaporar a mistura até pequeno volume sobre um banho de vapor. Aquecer cuidadosamente sobre chama até a secura e continuar aquecendo até completa decomposição e volatilização dos sal de amônio. Finalmente calcinar até peso constante: o peso do resíduo não excede 5 mg (1,0%).

C-3.6.1.8 Doseamento

Pesar, exatamente, o equivalente a 1 g de cloreto de cálcio, transferi-lo a um frasco de 250 ml e dissolvê-lo em uma solução de 100 ml de água e 5 ml de ácido clorídrico 3N.

Transferir a solução a um frasco volumétrico de 250 ml, diluir com água até completar o volume e homogeneizar. Pipetar 50 ml da solução em um recipiente adequado, acrescentar 100 ml de água, 15 ml de hidróxido de sódio 1N e 300 mg de indicador de azul de hidróxi-naftol, titular com etilenodiaminotetraacetato dissódico SV 0,05M até

que a solução tenha uma cor azul profundo. Cada ml de etilenodiaminotetraacetato dissódico 0,05M é equivalente a 7,351 mg de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

C-3.7 CITRATO DE SÓDIO (RQ)

$\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ (Anidro) 258,07

Sal trissódico do ácido 2-hidroxi-1,2,3-Propantricarboxílico

Citrato trissódico (anidro)

Citrato trissódico dihidratado 294,10

O citrato de sódio é anidro ou contém duas moléculas de água de hidratação. Deve conter de 99,0% até 100,5% de $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$, calculado em base anidra.

C-3.7.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.7.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipiente bem fechado.

C-3.7.1.2 Rotulagem

Rotulá-lo para indicar se é anidro ou hidratado.

C-3.7.1.3 Identificação

a - Uma solução 1 em 20 atende aos ensaios para sódio e para citrato (USP XXIII-191).

b - Ao incinerar, obtém-se um resíduo alcalino que produz efervescência quando é tratado com ácido clorídrico 3N.

C-3.7.1.4 Alcalinidade

Uma solução de 1,0 g em 20 ml de água é alcalina ao papel de tornassol, mas depois de adicionado 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,10N não se produz cor rosa com 1 gota de fenolftaleína SR.

C-3.7.1.5 Água, Método III (USP XXIII - 921)

Secá-lo a 180°C durante 18 horas: a forma anidra perde até 1,0% e a forma hidratada entre 10,0% e 13,0% de seu peso.

C-3.7.1.6 Tartarato

A uma solução de 1 g em 20 ml de água, acrescentar 1 ml de acetato de potássio SR e 1 ml de ácido acético 6N. Friccionar a parede do tubo com bastão de vidro: não se forma precipitado cristalino.

C-3.7.1.7 Metais pesados (USP XXII - 231)

Dissolver 2,0 g em 25 ml de água e proceder como está indicado na Preparação da ensaio, exceto quando usar ácido acético glacial para ajustar o pH. Limite: 0,001%.

C-3.7.1.8 Doseamento

Transferir aproximadamente 350 mg de citrato de sódio, previamente secos a 180°C durante 18 horas e devidamente pesados, para um frasco de 250 ml. Acrescentar 100 ml de ácido acético glacial, agitar até completa dissolução e titular com ácido perclórico SV 0,1N determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar a determinação de um branco e fazer qualquer correção que se fizer necessária. Cada ml de ácido perclórico 0,1N é equivalente a 8,602 mg de $C_6H_5Na_3O_7$.

C-3.8 GLICERINA

$C_3H_8O_3$ 92,09

1,2,3 - Propanotriol

Glicerol

A glicerina deve conter de 95,0% a 101,0% de $C_3H_8O_3$.

C-3.8.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.8.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.8.1.2 Identificação

O espectro de absorção infravermelho de uma película delgada, mostra uma banda muito forte e ampla entre 2,7 μm e 3,3 μm , um forte dubleto de aproximadamente 3,4 μm , a um máximo de 6,1 μm , uma forte região de absorção entre 6,7 μm e 8,3 μm , tendo picos de aproximadamente 7,1 μm , 7,6 μm e 8,2 μm e uma forte região de bandas de aproximadamente 9,0 μm , 9,6 μm , 10,1 μm , 10,9 μm e 11,8 μm (Nota: A glicerina que tem baixo conteúdo de água pode não mostrar um máximo 6,1 μm).

C-3.8.1.3 Peso específico (USP XXIII - 841)

Não menos de 1,249

C-3.8.1.4 Cor

Quando se observa a cor de cima para baixo, contra uma superfície branca em um tubo para comparação de cor de 50 ml, não é mais escura que a cor de um padrão preparado diluindo 0,40 ml de cloreto férrico SC com água até 50 ml e observado em forma similar em um tubo para comparação de cor com o mesmo diâmetro e que contém a glicerina.

C-3.8.1.5 Resíduo por incineração (USP XXIII - 281)

Aquecer 50 g em uma cápsula de porcelana de 100 ml aberta, pouco profunda, até que se incendeie, e deixar queimar sem mais aplicação de calor, em um lugar sem correntes de ar. Esfriar, umedecer o resíduo com 0,5 ml de ácido sulfúrico, e calcinar até peso constante: o peso do resíduo não deve exceder 5 mg (0,01%).

C-3.8.1.6 Cloreto (USP XXIII - 221)

Uma porção de 7,0 g apresenta não mais que o correspondente a 0,10 ml de ácido clorídrico 0,02N (0,001%).

C-3.8.1.7 Sulfato (USP XXIII - 221)

Uma porção de 10 g apresenta não mais que o correspondente a 0,20 ml de ácido sulfúrico 0,020N (aproximadamente 0,002%).

C-3.8.1.8 Arsênio, Método I (USP XXIII - 211)

Limite: 1,5 ppm

C-3.8.1.9 Metais pesados (USP XXIII - 231)

Misturar 4,0 g com 2 ml de ácido clorídrico 0,1N e diluir com água a 25 ml. Limite: 5 ppm.

C-3.8.1.10 Compostos clorados

Pesar exatamente 5 g em um balão de 100 ml, seco. Adicionar 15 ml de morfolina, e conectar o balão mediante uma junta esmerilhada a um condensador de refluxo. Continuar o refluxo de forma suave durante 3 horas. Enxaguar o condensador com 10 ml de água, e acidificando, com precaução, com ácido nítrico. Transferir a solução para um tubo adequado, adicionar 0,50 ml de nitrato de prata, 0,10N, diluir com água até 50,0 ml e homogeneizar misturar: a turbidez não é maior que a de um branco a que se agregou 0,20 ml de ácido clorídrico 0,02N, omitindo o refluxo (0,003% de Cl).

C-3.8.1.11 Ácidos graxos a ésteres

Misturar 50 g com 50 ml de água recentemente fervida e 5 ml de hidróxido de sódio 0,5N SV; ferver a mistura 5 minutos, esfriar, adicionar fenolftaleína SR, e titular o excesso de álcali com ácido clorídrico 0,5N SV. Realizar um branco: não se consome mais de 1 ml de hidróxido de sódio 0,5N.

C-3.8.1.12 Doseamento

Solução de periodato de sódio: Dissolver 60 g de metaperiodato de sódio em água, que contenha 120 ml de ácido sulfúrico 0,1N, e levar a 1000 ml. Não aquecer para dissolver o periodato. Se a solução não estiver clara, filtrar através de um filtro de vidro aquecido.

Guardar a solução em um recipiente que o proteja da luz, com tampa de vidro. Adicionar a solução da seguinte maneira: pipetar 10 ml em um recipiente volumétrico de 250 ml, diluir com água até completar o volume e homogeneizar. Adicionar com uma pipeta 50 ml a solução de periodato diluída a 550 mg de glicerina diluídos em 50 ml de água. Como branco, pipetar 50 ml da solução em um recipiente que contém 50 ml de água. Deixar descansar as soluções 30 minutos, em seguida adicionar 5 ml de ácido clorídrico e 10 ml de iodeto de potássio SR e agitar. Deixar descansar 5 minutos, adicionar 100 ml de água e titular com tiosulfato de sódio 0,1N agitando continuamente e adicionando 3 ml de amido SR à medida que se chega ao ponto final.

A relação entre o volume de tiosulfato de sódio 0,1N requerido para a solução glicerina-periodato e aquele da requerida para o branco, deverá estar entre 0,750 e 0,765.

Procedimento - Transferir aproximadamente 400 mg de glicerina, devidamente pesados, para um frasco de 600 ml, diluir com 50 ml de água, adicionar azul de bromotimol SR, e acidificar com ácido sulfúrico 0,2N até um verde definido ou amarelado esverdeado. Neutralizar com hidróxido de sódio 0,05N até um ponto final azul definido, sem cor verde. Preparar um branco contendo 50 ml de água, e neutralizar da mesma maneira.

Pipetar 50 ml de solução de periodato de sódio em cada frasco, agitar suavemente, cobrir com vidros de relógio e deixar descansar 30 minutos à temperatura ambiente (não superior a 35°C) no escuro ou com luz tênue. Adicionar 10 ml de uma mistura de volumes iguais de etileno glicol e água, deixar descansar 20 minutos.

Diluir cada solução com água a aproximadamente 300 ml e titular com hidróxido de sódio 0,1N SV até um pH de $8,1 \pm 0,1$ para a amostra em ensaio e $6,5 \pm 0,1$ para o branco, usando um pHmetro. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1N, depois da correção pelo branco, é equivalente a 9.210 mg de $C_3H_8O_3$.

C-3.9 SOLUÇÃO DE LACTATO DE SÓDIO

A solução de lactato de sódio é uma solução aquosa que contém no mínimo 50,0% em peso, de lactato monossódico. Contém de 98,0% a 102,0% da quantidade declarada de $C_3H_5NaO_3$.

C-3.9.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.9.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipiente bem fechado.

C-3.9.1.2 Rotulagem

Rotular a solução para indicar seu conteúdo em lactato de sódio.

C-3.9.1.3 Identificação

Responde aos ensaios de Sódio e Lactato (USP XXIII - 191)

C-3.9.1.4 PH (USP XXIII - 791)

Entre 5,0 e 9,0

C-3.9.1.5 Cloreto (USP XXIII - 221)

Uma porção, equivalente a 1 g de lactato de sódio, apresenta não mais cloreto que o correspondente a 0,7 ml de uma solução de ácido clorídrico 0,02N (0,05%).

C-3.9.1.6 Citrato, oxalato, fosfato ou tartarato

Diluir 5 ml com água recentemente fervida e esfriada, a 50 ml. A 4 ml desta solução, adicionar hidróxido de amônio 6N ou ácido clorídrico 3N, se for necessário para elevar o pH a um valor entre 7,3 e 7,7. Adicionar 1 ml de cloreto de cálcio SR, e aquecer em banho maria durante 5 minutos: a solução permanece clara.

C-3.9.1.7 Sulfato

A 10 ml de uma solução 1 em 100 juntar 2 gotas de ácido clorídrico e 1 ml de cloreto de bário SR, não se produz turbidez.

C-3.9.1.8 Metais pesados, Método I (USP XXIII - 231)

Diluir uma quantidade de solução equivalente a 2,0 g de lactato de sódio, com ácido acético 1N até 25 ml. Limite: 0,001%.

C-3.9.1.9 Açúcares

A 10 ml de tartarato cúprico alcalino SR, aquecido, juntar 5 gotas de solução: não se forma precipitado vermelho.

C-3.9.1.10 Metanol e ésteres metílicos

Solução de permanganato de potássio e ácido fosfórico - Dissolver 3 g de permanganato de potássio em uma solução de 15 ml de ácido fosfórico e 70 ml de água. Diluir com água até 100 ml.

Solução de ácido oxálico e ácido sulfúrico - Adicionar com precauções 50 ml de ácido sulfúrico a 50 ml de água, misturar, esfriar, adicionar 5 g de ácido oxálico e misturar até dissolução.

Preparação padrão - Preparar uma solução que contenha 10,0 mg de metanol em 100 ml de álcool diluído 1 para 10.

Preparação de ensaio - Colocar 40,0 g em um balão, com tampa de vidro, adicionar 10 ml de água, com precaução e 30 ml de hidróxido de potássio 5 N. Conectar um condensador ao balão, e destilar por arraste a vapor, recolhendo o destilado em um recipiente adequado de 100 ml, graduado, que contenha 10 ml de álcool. Continuar a destilação até que o volume alcance aproximadamente 95 ml, e diluir o destilado com água até 100 ml.

Procedimento - Transferir 10,0 ml da preparação padrão e da preparação de ensaio a recipientes volumétricos de 25 ml, adicionar a cada um 5,0 ml de solução de permanganato de potássio e ácido fosfórico e misturar. Depois de 15 minutos, adicionar a cada um 2 ml da solução ácido oxálico e ácido sulfúrico, agitar com um bastão de vidro até que a solução fique incolor. Adicionar 5,0 ml de fuscina-ácida sulfurosa SR, e diluir com água até completar o volume. Depois de 2 horas, determinar no mesmo tempo as absorvâncias de ambas soluções em celas de 1 cm no comprimento de onda de máxima absorvância, aproximadamente 575 nm, com um espectrofotômetro apropriado, usando água como branco: a absorvância da solução da preparação de ensaio não deve ser maior que a da preparação padrão (0,025%).

C - 3.9.1.11 Doseamento

Pesar exatamente em um recipiente apropriado, um volume de solução de lactato de sódio, equivalente aproximadamente a 300 mg de lactato de sódio, adicionar 60 ml de uma mistura 1 para 5 de anidrido acético em ácido acético glacial. Misturar e deixar descansar 20 minutos. Titular com ácido perclórico SV 0,1N determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar a determinação de um branco e qualquer correção que for necessária. Cada ml de ácido perclórico 0,1N é equivalente a 11,21 mg de $C_3H_5NaO_3$.

C-3.10 HIDRÓXIDO DE SÓDIO

NaOH 40,00

Hidróxido de sódio

O hidróxido de sódio contém de 95,0% a 100,5% de álcali total, calculado como NaOH, incluindo não mais de 3,0% de Na_2CO_3

Precaução: Ter muito cuidado ao manipular o hidróxido de sódio, porque ele destrói rapidamente os tecidos.

C-3.10.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.10.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipientes bem fechados

C-3.10.1.2 Identificação

Uma solução 1 em 25 responde aos ensaios para Sódio (USP XXIII - 191).

C-3.10.1.3 Substâncias insolúveis e matéria orgânica

Uma solução 1 em 20 é total, clara e incolor a ligeiramente colorida.

C-3.10.1.4 Potássio

Acidificar 5 ml de uma solução 1 em 20 com ácido acético 6N, adicionar em seguida 5 gotas de cobaltinitrito de sódio SR: não se forma precipitado.

C-3.10.1.5 Metais pesados (USP XXIII - 231)

Dissolver 0,67 g numa mistura de 5 ml de água e 7 ml de ácido clorídrico 3N. Aquecer até ebulição, esfriar e diluir com água a 25 ml. Limite: 0,003%.

C-3.10.1.6 Doseamento

Dissolver aproximadamente 1,5 g de hidróxido de sódio, devidamente pesados, em aproximadamente 40 ml de água isenta de CO₂. Esfriar a solução a temperatura ambiente, adicionar fenolftaleína SR, e titular com ácido sulfúrico 1N SV.

Ao desaparecer a cor rosa do indicador, anotar o volume da solução ácida requerida, adicionar alaranjado de metila SR, e continuar a titulação até a cor rosa persistente. Cada ml de ácido sulfúrico 1N é equivalente a 40,00 mg de álcali total, calculado como NaOH, e cada ml de ácido consumido na titulação com alaranjado de metila é equivalente a 106,0 mg de Na₂CO₃.

C-3.11 ÁCIDO CÍTRICO

C₆H₈O₇ 192,12

Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico

Ácido cítrico

Monohidratado 210,14

O ácido cítrico é anidro ou contém uma molécula de água de hidratação. Contém de 99,5% até 100,5% de C₆H₈O₇, calculado em base anidra.

C-3.11.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.11.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.11.1.2 Rotulagem

Rotulá-lo para indicar se é anidro ou se está hidratado.

C-3.11.1.3 Identificação

Uma solução atende aos ensaios para Citrato (USP XXIII - 191).

C-3.11.1.4 Água, Método I (USP XXIII - 921)

Não mais de 0,5% (forma anidra) e não mais que 8,98% (forma hidratada)

C-3.11.1.5 Resíduo por incineração (USP XXIII - 281)

Não mais de 0,05%.

C-3 11.1.6 Oxalato

Neutralizar 10 ml de uma solução 1 em 10 com hidróxido de amônio 6N, adicionar 5 gotas de ácido clorídrico 3N, esfriar e adicionar 2 ml de cloreto de cálcio SR: não se produz turbidez.

C-3.11.1.7 Sulfato

A 10 ml de uma solução 1 em 100, adicionar 1 ml de cloreto de bário SR ao qual se adiciona uma gota de ácido clorídrico: não se produz turvação.

C-3.11.1.8 Arsênio, Método I (USP XXIII - 211)

Limite: 3 ppm

C-3. 11.1.9 Metais pesados (USP XXIII - 231)

Limite: 0,001%

C-3 11.1.10 Substâncias rapidamente carbonizáveis

Transferir 1,0 g, pulverizado para o ensaio, a um tubo de ensaio de 22 x 175 mm previamente enxaguado com 10 ml de ácido sulfúrico SR e deixar escorrer durante 10 minutos. Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico SR, agitar até dissolver completamente, e submergi-lo em um balão de água a $90 \pm 1^\circ\text{C}$ durante $60 \pm 0,5$ minutos, mantendo o nível de ácido abaixo do nível de água durante todo o tempo. Esfriar o tubo em água corrente e transferir o ácido para um tubo para comparação de cor: a cor do ácido não é mais escura do que de um volume similar de líquido de comparação da seguinte composição: 0,5 partes de cloreto cobaltoso SC e 4,5 partes de cloreto férrico SC, em um tubo de comparação, observando-se os tubos verticalmente contra o fundo branco.

C-3.11.1.11. Doseamento

Colocar em média 3 g de ácido cítrico em um recipiente tarado, e pesar exatamente. Dissolver em 40 ml de água, adicionar fenolftaleína SR, e titular com hidróxido de sódio 1N SV. Cada ml de hidróxido de sódio 1N é equivalente a 64,04 mg de $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$.

C-3.12 ÁCIDO LÁTICO

Ácido 2-hidroxi-propanóico

Ácido láctico

O ácido láctico é uma mistura de ácido láctico ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) e de lactato de ácido láctico ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$) equivalente a um total de 85,0% até 90,0% em peso, de ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$). Obtém-se por fermentação láctica de açúcares ou se prepara sinteticamente. O ácido láctico obtido por fermentação de açúcares é levorotatório. Entretanto, o sintético é racêmico. (Nota: o ácido láctico preparado por fermentação torna-se dextrorrotatório por diluição, que hidroliza o L(-) lactato de ácido láctico a L(+) ácido láctico).

C-3.12.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.12.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.12.1.2 Rotulagem

Rotulá-lo para indicar se é levorrotatório ou racêmico.

C-3.12.1.3 Identificação

Responde aos ensaios de lactato (USP XXIII - 191)

C-3.12.1.4 Rotação específica (USP XXIII - 781)

Entre $-0,05^\circ$ a $+ 0,05^\circ$, para ácido láctico racêmico.

C-3.12.1.5 Resíduo por incineração (USP XXIII - 281)

Não mais de 3 mg, de uma porção de 5 ml (0,05%).

C-3.12.1.6 Açúcares

A 10 ml de tartarato cúprico alcalino SR quente, adicionar 5 gotas de ácido láctico: não se forma precipitado vermelho.

C-3.12.1.7 Cloreto

A 10 ml de uma solução 1 em 100 acidificada com ácido nítrico, adicionar umas poucas gotas de nitrato de prata SR: não se produz opalescência imediatamente.

C-3.12.1.8 Ácido cítrico, oxálico, fosfórico ou tartárico

A 10 ml de uma solução 1 em 10 adicionar 40 ml de hidróxido de cálcio SR, e ferver durante 2 minutos: não se produz turbidez.

C-3.12.1.9 Sulfato

A 10 ml de uma solução 1 em 100 adicionar 2 gotas de ácido clorídrico e 1 ml de cloreto de bário SR: não se produz turbidez.

C-3.12.1.10 Metais pesados, Método II (USP XXIII - 231)

Limite: 0,001%

C-3.12.1.11 Substâncias rapidamente carbonizáveis

Enxaguar um tubo com ácido sulfúrico SR e deixar escorrer durante 10 minutos. Adicionar 5 ml de ácido sulfúrico SR ao tubo de ensaio, cobrir cuidadosamente com 5

ml de ácido láctico e manter o tubo a uma temperatura de 15°C: não se desenvolve cor escura na interfase dos dois ácidos dentro de 15 minutos.

C-3.12.1.12 Doseamento

A aproximadamente 2,5 ml de ácido láctico, devidamente pesados em um recipiente de 250 ml tarado, adicionar 50,0 ml de hidróxido de sódio 1N SV, e ferver a mistura durante 20 minutos. Adicionar fenolftaleína SR, e titular o excesso de álcali na solução quente com ácido sulfúrico 1N SV. Realizar um branco. Cada ml de hidróxido de sódio 1N equivale a 90,08 mg de $C_3H_6O_3$.

C-3.13. DEXTRAN 40

Dextran 40 é um produto obtido por decomposição parcial do polisacarídeo, que se produz por fermentação de sacarose com *Leuconostoc mesenteroides* Van Tieghem (*Lactobacillaceae*), e seu peso molecular médio é de aproximadamente 40000.

Dextran 40 apresenta-se como um pó branco, amorfo e higroscópico. É inodoro e insípido. Dissolve-se gradualmente em água. É completamente solúvel em água aquecida, e praticamente insolúvel em metanol, em etanol e em acetona.

C-3.13.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.13.1.1 Conservação

Conservar em recipiente bem fechado.

C-3.13.1.2 pH

A solução de Dextran 40,1 em 10 está entre 5,0 e 7,0.

C-3.13.1.3 Identificação

A 1 ml de uma solução de dextran 40,1 em 3000, agregar 2 ml de antrona SR: aparece uma cor azul esverdeada, que se torna gradualmente azul esverdeado escuro. Então adicionar a esta solução 1 ml de ácido sulfúrico diluído 1 em 2 ou 1 ml de ácido acético glacial: a solução não muda de cor.

C-3.13.1.4 Rotação específica

+193,0 - +201,0° calculado sobre base anidra, e determinado em uma solução aquosa que contenha 3 g de dextran 40 em 50 ml.

C-3.13.1.5 Claridade e cor da solução

Dissolver 1,0 g de dextran 40 em 10 ml de água aquecida: a solução é incolor e clara.

C-3.13.1.6 Cloreto

Realizar o ensaio com 2,0 g de dextran 40. Preparar a solução controle com 1,0 ml de ácido clorídrico 0,01N. Limite: 0,018%.

C-3.13.1.7 Metais pesados

Proceder com 1,0 g de dextran 40 de acordo com método 1, e realizar o ensaio. Preparar a solução controle com 2,0 ml de solução padrão de chumbo. Limite: 20 ppm.

C-3.13.1.8 Nitrogênio

Pesar, exatamente, em torno de 2 g de dextran 40, previamente dessecado a 105°C durante 6 horas, e realizar o ensaio segundo as indicações de Determinação de nitrogênio, onde se usam 10 ml de ácido sulfúrico para a descomposição, e em seguida se adiciona 45 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2 em 5: a quantidade de nitrogênio não é mais que 0,010%.

C-3.13.1.9 Substâncias redutoras

Pesar exatamente 3,00 g de dextran 40, previamente dessecado a 105°C durante 6 horas. Dissolvê-lo em água para chegar exatamente a 50 ml, e usar esta solução como solução de amostra. Separadamente, pesar exatamente 0,450 g de glicose, previamente dessecada a 105°C durante 6 horas. Dissolvê-la em água suficiente para alcançar exatamente 500 ml, e usar esta solução como solução controle. Pipetar 5 ml tanto da solução de amostra como da solução controle, adicionar água até exatamente 50 ml, respectivamente. Pipetar 5 ml de cada uma destas soluções diluídas. Adicionar 5 ml de cobre alcalino SR, exatamente medido e aquecer 15 minutos em banho-maria. Esfriar, agregar 1 ml de uma solução de iodeto de potássio 1 em 40 e 1,5 ml de ácido sulfúrico diluído, titular com tiosulfato de sódio 0,005N (indicador: 2 ml de amido SR).

O titulante consumido pela solução de amostra excede o consumido pela solução controle.

C-3.13.1.10 Perdas por dessecação

Não mais de 5% (1g, 105°C, 6 horas)

C-3.13.1.11 Resíduo por incineração

Não mais de 0,10% (1 g)

C-3.13.1.12 Viscosidade intrínseca

C-3.13.1.12.1 Dextran 40

Pesar exatamente de 0,2 a 0,5 g de dextran 40, previamente dessecado a 105°C, durante 6 horas. Dissolver em água suficiente até 100 ml, usar esta solução como solução de amostra. Realizar o ensaio com a solução de amostra e com água como explica em Viscosidade a $25 \pm 0,1^\circ$: a viscosidade intrínseca, calculada a partir da seguinte equação, deve estar entre 0,16 e 0,19.



C-3.13.1.12.2 Fração de alto peso molecular

Pesar exatamente em torno 6 g de dextran 40, previamente dessecado a 105°C durante 6 horas. Dissolver em água suficiente para alcançar exatamente 100 ml, e transferir para um balão. Agregar lentamente metanol suficiente para precipitar 7 a 10% da amostra (usualmente 80 a 90 ml), a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ com agitação. Dissolver o precipitado a 35°C em banho-maria com agitação ocasional e deixar descansar mais de 15 horas a $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Separar o líquido sobrenadante por decantação e aquecer o precipitado da camada inferior à secura em banho-maria. Secar o resíduo a 105°C durante 6 horas, e calcular a viscosidade intrínseca de resíduo seco segundo se indica em C.3.13.1.12.1: o valor não é maior que 0,27.

C-3.13.1.12.3 Fração de baixo peso molecular

Pesar em torno de 6g de dextran 40, previamente dessecado a 105°C durante 6 horas, dissolver em água suficiente até alcançar exatamente 100 ml e transferir para um frasco. Adicionar lentamente metanol, suficiente, para precipitar de 90 a 93% da amostra (usualmente 115 a 135 ml) a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ com agitação. Centrifugar a 25°C e evaporar o líquido sobrenadante aquecendo em banho-maria. Dessecar o resíduo a 105°C durante 6 horas, e calcular a viscosidade intrínseca do resíduo seco, como indicado em C- 3.13.1.12.1: o valor é não menos que 0,09.

C-3.13.1.13 Antigenicidade

Dissolver 10,0 g de dextran 40 em solução isotônica de cloreto de sódio para alcançar 100 ml, e esterilizar. Com esta solução proceder como indicado em antigenicidade em dextran 40 injetável.

C-3.13.1.14 Pirogênio

Dissolver 10,0 g de dextran 40 em solução isotônica de cloreto de sódio até 100 ml, e realizar o ensaio: esta solução cumpre os requerimentos do ensaio de pirogênio.

C-3.14. DEXTRAN 70

Dextran 70 é um produto obtido por decomposição parcial de polisacarídeo, que é produzido por fermentação de sacarose com *Leuconostoc mesenteroides* Van Tieghem (*Lactobacillaceae*), e seu peso molecular médio é aproximadamente 70000.

Dextran 70 se apresenta como um pó branco, amorfo e higroscópico. É inodoro e insípido. Dissolve-se gradualmente em água. É totalmente solúvel em água aquecida e praticamente insolúvel em metanol, em etanol e em acetona

C-3.14.1 Especificações e procedimentos de controle.

C-3.13.1.1 Conservação

Conservar em recipiente bem fechado.

C-3.14.1.2 pH

A solução de dextran 70,3 em 50, está entre 5,0 e 7,0.

C-3.14.1.3 Identificação

Proceder como indicado na identificação de dextran 40.

C-3.14.1.4 Rotação específica

+193,0 - +201,0° calculado sobre base anidra, e determinado em uma solução que contenha 3 g de dextran 70 em 50 ml.

C-3.14.1.5 Claridade e cor da solução

Dissolver 1,0 g de dextran 70 em 10 ml de água com aquecimento: a solução é incolor e clara.

C-3.14.1.6 Cloreto

Realizar o ensaio com 2,0 g de dextran 70. Preparar a solução controle com 1,0 ml de ácido clorídrico 0,01N. Limite: 0,018%.

C-3.14.1.7 Metais pesados

Proceder com 1,0 g de dextran 70 de acordo com Método I e realizar o ensaio. Preparar a solução controle com 2,0 ml de solução padrão de Chumbo. Limite: 20 ppm.

C-3.14.1.8 Nitrogênio

Pesar exatamente em torno de 2 g de dextran 70, previamente dessecado a 105°C durante 6 horas, e realizar o ensaio segundo as indicações de Determinação de Nitrogênio, onde se usam 10 ml de ácido sulfúrico para a decomposição, e se adicionam 45 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2 em 5. Limite de nitrogênio: 0,010%.

C-3.14.1.9 Substâncias redutoras

Pesar exatamente 3,0 g de dextran 70, previamente dessecado a 105°C durante 6 horas, dissolver em água até que se atinja 50 ml, e usar esta solução como solução de amostra. Separadamente, pesar exatamente 0,3 g de glicose, previamente dessecada a 105°C durante 6 horas. Dissolvê-la em água suficiente para alcançar 500 ml exatamente, usar esta solução como solução controle. Pipetar 5 ml tanto de solução de amostra como de solução controle e adicionar água até exatamente 50 ml, respectivamente. Pipetar 5 ml de cada uma destas soluções diluídas, adicionar 5 ml de cobre alcalino SR, exatamente medido, aquecer 15 minutos em banho-maria. Esfriar, adicionar 1 ml de uma solução de iodeto de potássio, 1 em 40, e 1,5 ml de ácido

sulfúrico diluído. Titular com tiosulfato de sódio 0,005N (indicador: 2 ml de amido SR).

O titulante consumido pela solução de amostra excede o consumido para a solução controle.

C-3.14.1.10 Perdas por dessecação

Não mais de 5,0% (1g, 105°C, 6 horas)

C-3.14.1.11 Resíduo por incineração

Limite: 0,10% (1g).

C-3.14.1.12 Viscosidade intrínseca

C-3.14.1.12.1 Dextran 70

Pesar exatamente 0,2 a 0,5 g de dextran 70 previamente dessecado a 105°C, durante 6 horas.

Dissolvê-lo em água até 100 ml, e usar esta solução como solução de amostra. Realizar o ensaio com a solução de amostra e com água como se explica em viscosidade, a $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$: a viscosidade intrínseca, calculada a partir da seguinte equação, deve estar entre 0,21 e 0,26.



C-3.14.1.12.2 Fração de alto peso molecular

Pesar exatamente em torno de 6 g de dextran 70, previamente dessecado a 105°C durante 6 horas. Dissolver em água suficiente até atingir 100 ml, e transferir para um frasco. Adicionar lentamente metanol para precipitar de 7% a 10% de amostra (usualmente 75 a 85 ml), a $25 \pm 1^\circ\text{C}$, com agitação. Dissolver o precipitado em banho-maria a 35°C com agitação ocasional e deixá-lo descansar mais de 15 horas a $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Separar o líquido sobrenadante por decantação e aquecer o precipitado já seco da parte inferior em banho-maria. Secar o resíduo a 105°C, durante 6 horas, e calcular a viscosidade intrínseca do resíduo seco segundo o indicado em

C-3.14.1.12.1. Limite: 0,35.

C-3.14.1.12.3 Fração de baixo peso molecular

Pesar em torno de 6 g de dextran 70, previamente dessecado a 105°C durante 6 horas. Dissolver em água suficiente até atingir 100 ml, e transferir para um frasco. Adicionar lentamente metanol para precipitar de 90 a 93% da amostra (usualmente 110 a 130 ml) a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ com agitação. Centrifugar a 25°C e evaporar o sobrenadante líquido já seco em banho-maria. Dessecar o resíduo a 105°C, durante 6 horas e

calcular a viscosidade intrínseca de resíduo seco como indicado em C-3.14.1.12.1.
Limite: 0,10.

C-3.14.1.13 Antigenicidade

Dissolver 6,0 g de dextran 70 em solução isotônica de cloreto de sódio, para até 100 ml, e esterilizar. Com esta solução, proceder como indicado em antigenicidade em dextran 40 injetável.

C-3.14.1.14 Pirogênio

Dissolver 6,0 g de dextran 70 em solução isotônica de cloreto de sódio até 100 ml. Realizar o ensaio: esta solução cumpre os requerimentos do ensaio de pirogênio.

C-3.15 MANITOL

$C_6H_{14}O_6$ 182,17

Manitol

O manitol é um álcool hexahidroxiado derivado da manose que contém não menos que 98% de $C_6H_{14}O_6$, calculado para a substância dessecada.

É um pó cristalino, branco, inodoro e com sabor doce. Solúvel em 6 partes de água destilada; pouco solúvel em álcool; insolúvel em éter.

C-3.15.1 Especificações e Procedimentos de Controle

C-3.15.1.1 Conservação

Conservar em recipientes fechados perfeitamente

C-3.15.1.2 Identificação

a) Em um tubo de ensaio que contém 1 ml de solução saturada de manitol, adicionar 5 gotas de solução de cloreto férrico SR. Em outro tubo de ensaio que contém 1 ml de solução de cloreto férrico SR, adicionar 5 gotas de água destilada. Acrescentar a cada tubo, cinco gotas de solução concentrada de hidróxido de sódio SR: no tubo sem manitol deverá formar-se um precipitado pardo de Hidróxido de Ferro, enquanto no outro tubo que contém manitol se formará um precipitado amarelo. Agita-se os tubos fortemente; deverá obter-se uma solução límpida no tubo com manitol, enquanto que o precipitado persistirá no outro tubo. A adição posterior de solução concentrada de hidróxido de sódio SR, não deverá produzir precipitação no tubo com manitol mas sim uma nova precipitação no outro tubo.

b) Em um tubo de ensaio colocar em torno de 0,5 g de manitol e acrescentar 3 ml de anidrido acético e 1 ml de piridina. Aquecer a mistura em banho-maria durante 15 minutos ou até que se haja dissolvido completamente, e aquecer durante mais 5 minutos. Esfriar; acrescentar 20 ml de água destilada, misturar e deixar em repouso durante 5 minutos. Recolher o precipitado em um recipiente de vidro com placa

filtrante de vidro poroso; o hexacetato de manitol, assim obtido, depois de seco a vácuo a 60°C durante 1 hora, deverá fundir entre 119 e 124°C.

C-3.15.1.3 Ponto de fusão

165 e 168°C Abrandando-se à temperatura mais baixa

C-3.15.1.4 Acidez

Dissolver 5 g de manitol em 50 ml de água destilada, isenta de anidrido carbônico; o líquido obtido não deverá requerer para sua neutralização mais de 0,3 ml de solução 0,02 N de hidróxido de sódio, usando solução de fenolftaleína SR como indicador.

C-3.15.1.5 Rotação específica

O poder rotatório específico a 20°C de uma solução preparada adicionando a 5 g de manitol, 6,4 g de borato de sódio e quantidade suficiente de água destilada até completar 45 ml deixando em repouso durante 1 hora, agitando de vez em quando, e completando depois até 50 ml com água destilada: não deverá ser menor que +23° nem maior de +24°.

C-3.15.1.6 Cloreto

Uma porção de 5g de manitol deverá cumprir o ensaio para limite de cloretos

C-3.15.1.7 Sulfato

Uma porção de 5 g de manitol deverá cumprir o ensaio para limite de sulfatos.

C-3.15.1.8 Açúcares redutores

Dissolver 0,2 g de manitol, em 2 ml de água destilada. Acrescentar 5 ml de solução cuprotartárica alcalina SR e aquecer em banho-maria durante 5 minutos: ao concluir não deverá se formar mais que um precipitado muito escasso.

C-3.15.1.9 Perda por dessecação

Por dessecação a 105°C durante 4 horas, não deverá perder mais de 0,3% de seu peso.

C-3.15.1.10 Resíduo por incineração

Não deverá deixar mais de 0,1% de resíduo.

C-3.15.1.11 Arsênio Método II (USP XXIII - 211)

Limite: 2 ppm

C-3.15.1.12 Doseamento

Pesar em tomo de 0,2 g de manitol previamente dessecado e transferir a um recipiente de 250 ml. Dissolver em água destilada e diluir com este solvente até completar o volume. Transferir 5 ml desta solução a outro recipiente de 250 ml e acrescentar 50 ml do seguinte reagente: misturar 40 ml de ácido sulfúrico diluído 1 em 20, com 60 ml de solução de periodato de potássio, 1 em 1000, acidificada com 3 a 5 gotas de ácido sulfúrico. Aquecer a solução em banho-maria durante 15 minutos, esfriar à temperatura ambiente e acrescentar 1 g de iodeto de potássio. Deixar em repouso durante 5 minutos e dosear com solução 0,02N de tiosulfato de sódio, adicionando solução de amido SR na aproximação do ponto final. Repetir o doseamento omitindo o manitol: A diferença entre os doseamentos, representa a quantidade de solução 0,02N de tiosulfato de sódio requerida pelo manitol.

Cada ml de solução 0,02N de tiosulfato de sódio equivale a 0,00036 g de $C_6H_{14}O_6$.

C-3.16 BICARBONATO DE SÓDIO (RQ)

CO_3HNa 84,01

Carbonato ácido de sódio

Carbonato monossódico

O bicarbonato de sódio contém não menos 99% de CO_3HNa , calculado para a substância dessecada.

É um pó branco, ou pequenos cristais opacos, monoclinicos, inodoros, com sabor salino e fracamente alcalino.

Estável em ar seco, mas em ar úmido perde pouco a pouco anidrido carbônico, transformando-se em carbonato neutro hidratado.

Solúvel em 11 partes de água destilada. Insolúvel em álcool.

C-3.16.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.16.1.1 Conservação

Conservar em recipiente bem fechado.

C-3.16.1.2. Identificação

A solução de bicarbonato de sódio deverá responder aos ensaios para bicarbonato e para sódio.

C-3.16.1.3 pH

O pH de uma solução bicarbonato de sódio 1% P/V recentemente preparada, não deverá ser maior de 8,6.

C-3.16.1.4 Alumínio, cálcio e materiais insolúveis

Dissolver 10 g de bicarbonato de sódio com 50 ml de água destilada e 20 ml de amônia diluído SR. Filtrar, secar e calcinar o resíduo insolúvel: o resíduo obtido não deverá pesar mais de 0,001 g

C-3.16.1.5 Carbonato

Dissolver 1 g de bicarbonato de sódio, sem agitar, em 20 ml de água destilada a uma temperatura até 15°C, acrescentar 2 ml de solução 0,1N de ácido clorídrico e duas gotas de solução de fenolftaleína SR: a mistura não deverá tomar imediatamente um tom rosado.

C-3.16.1.6 Potássio

Dissolver 2 g de bicarbonato de sódio em uns 15 ml de água destilada: acrescentar 3 ml de ácido clorídrico, evaporar a mistura até secar. Aquecer o resíduo a 120°C durante meia hora e dissolver em 10 ml de água destilada. A 5 ml desta solução, acrescentar 5 ml de solução de cobáلتinitrido de sódico SR e 10 ml de álcool: se for produzida uma turbidez, dentro de meia hora, não deverá exceder a produzida em uma solução teste que contém o resíduo de evaporação de 0,1 mg de potássio e 3 ml de ácido clorídrico.

C-3.16.1.7 Cloreto

Uma porção de 2,5 g de bicarbonato de sódio, diluída em água destilada, adicionada de 2 ml de ácido nítrico, deverá cumprir o ensaio para limite de cloretos.

C-3.26.1.8 Sulfato

Uma porção de 1 g de bicarbonato de sódio, dissolvido em água destilada, adicionada de 6 ml de ácido clorídrico diluído SR, deverá cumprir o ensaio para limite de sulfatos.

C-3.16.1.9 Ferro

Uma porção de 2,5 g de bicarbonato de sódio dissolvido em uma mistura de 20 ml de água destilada e 4 ml de ácido clorídrico, e diluída com água destilada até completar 40 ml, deverá cumprir o ensaio para limite de ferro.

C-3.16.1.10 Sais de amônia

Aquecer 1g de bicarbonato de sódio com 10 ml de solução de hidróxido de sódio SR: não deverá desprender vapores de amônia.

C-3.16.1.11 Metais pesados

Misturar 2g de bicarbonato de sódio com 5 ml de água destilada e 9,5 ml de ácido clorídrico diluído SR; colocar banho Maria durante 1 minuto; adicionar uma gota de solução de fenolftaleína SR e juntar, gota a gota, amônia diluída SR até que a solução adquira um tom ligeiramente rosado; esfria-se adicionando 2 ml de ácido acético diluído SR e quantidade suficiente de água destilada até completar 25 ml: o limite de metais pesados utilizando um controle preparado com a solução padrão de chumbo, é 5 ppm.

C-3.16.1.12 Perda por dessecação

Por dessecação durante 4 horas, na presença de gel de sílica, uma porção de umas 4 g de bicarbonato de sódio, exatamente pesada, não deverá perder mais de 0,25% de seu peso

C-3.16.1.13 Arsênio Método I (USP XXIII - 211)

Limite 2 ppm.

C-3.16.1.14 Doseamento

Pesar em torno de 3 g de bicarbonato de sódio, previamente dessecado; dissolver em 25 ml de água destilada e dosar com solução 1N de ácido sulfúrico, usando solução de alaranjado de metila SR como indicador

Cada mililitro de solução 1N de ácido sulfúrico equivale a 0,084 g de CO_3HN_a .

C-3.17 SORBITOL

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ 182,17

D-Glucitol

O sorbitol contém entre 91% e 100,5% de $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$, calculado em base seca. Pode conter pequenas quantidades de outros álcoois polihídricos.

C-3.17.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.17.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipientes bem fechados.

C-3.17.1.2 Identificação

Uma solução de 5 g em torno de 4 ml responde ao seguinte ensaio: tomar 6 ml e adicionar 6 ml de metanol, 1 ml de benzaldeído e 1 ml de ácido clorídrico e aguar mecanicamente até o aparecimento de cristais. Filtrar com vácuo, dissolver os cristais em 20 ml de água em ebulição contendo 1 g de bicarbonato de sódio. Filtrar em aquecimento, esfriar o filtrado, filtrar com vácuo, lavar com 5 ml de uma mistura de partes iguais de metanol e água e secar com ar. O derivado monobenzilidenossorbitol assim obtido funde a 174-179°C.

C-3.17.1.3 Água, Método I (USP XXIII-921)

Limite: 1.0%.

C-3.17.1.4 Resíduo por incineração (USP XXIII-281)

Limite: 0,1%.

C-3.17.1.5 Cloreto (USP XXIII - 221)

Uma porção de 1,5g apresenta não mais cloreto que o correspondente a 0,10 ml de ácido clorídrico 0,02N (0,0050%)

C-3.17.1.6 Sulfato (USPXXIII - 221)

Uma porção de 1,0g apresenta não mais sulfato que o correspondente a 0,10 ml de ácido sulfúrico 0,002N(0,0025%).

C-3.17.1.7 Arsênio, Método II (USP XXIII -211)

Limite: 3 ppm.

C-3.17.1.8 Metais pesados (USP XXIII -231)

Dissolver 2,0g em 25 ml de água. Limite: 0.001%.

C-3.17.1.9 Açúcares redutores

Transferir 7 g, exatamente pesados, a um recipiente de 400 ml com a ajuda de 35 ml de água e misturar. Adicionar 50 ml de tartarato cúprico alcalino SR, cobrir o recipiente, aquecer a mistura a uma velocidade tal que comece a ferver em 4 minutos e ferver por 2 minutos, medindo o tempo exatamente. Recolher o óxido cuproso precipitado em um cadinho filtrante tarado, previamente lavado com água quente, álcool e éter e em seguida secar a 105°C por 30 minutos.

Lavar o óxido cuproso em filtro com água quente, a seguir com 10 ml de álcool e finalmente com 10 ml de éter, e secar a 105°C durante 30 minutos: o peso de óxido cuproso não deve exceder a 50 mg.

C-3.17.1.10 Doseamento

Fase móvel: usar água desgasificada.

Solução de resolução: dissolver Manitol e Sorbitol SR em água, para obter uma solução de concentração 4,8 mg/ml de cada um.

Solução padrão: dissolver uma quantidade de Sorbitol SR, pesada com precisão, em água. Diluir quantitativamente com água para obter uma solução de concentração conhecida em torno de 4,8 mg/ml.

Solução de ensaio: transferir em torno de 0,24 g de Sorbitol, pesados com precisão, a um recipiente de 50 ml.

Dissolver em 10 ml de água, aumentar o volume e homogeneizar.

Sistema cromatográfico: o cromatógrafo líquido deve estar equipado com detector de índice de refração que se mantém a temperatura constante e uma coluna de 7,8 mm x 30 cm que contém resina de troca catiônica forte que consiste em um copolímero de

estireno divinilbenzeno entrecruzada, sulfonada, em uma forma cálcica em torno de 9 μm de diâmetro.

A coluna se mantém a 30 \pm 2°C e o fluxo é em torno de 0,2 ml/minuto. Realizar a cromatografia da solução padrão e registrar as respectivas respostas dos picos como é indicado em Procedimento. O desvio padrão relativo para injeções replicadas não devem ser maior que 2%. De igual maneira, realizar a cromatografia da Solução de Resolução: a resolução R, entre os picos de sorbitol e manitol não deve ser menor que 2,0.

Procedimento: injetar separadamente volumes iguais (em torno de 20 μl) de solução de ensaio e solução padrão, correr os cromatogramas e medir as respostas dos picos majoritários. Calcular a quantidade, em mg de $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ em Sorbitol com a fórmula:

$$50 c (r_u / r_s)$$

onde c é a concentração, em mg/ml de Sorbitol RS na preparação padrão, e r_u e r_s são as respostas dos picos obtidos da solução de ensaio e da Solução padrão, respectivamente.

C-3.18 Gelatina

Gelatina é um produto obtido por hidrólise parcial de colágeno, derivado da pele, tecido conjuntivo mole e ossos de animais. A obtenção de um precursor por tratamento com ácido é denominada como tipo A, e por tratamento alcalino, tipo B.

C-3.18.1 Especificações e procedimentos de controle

C-3.18.1.1 Embalagem e conservação

Conservar em recipiente bem fechado e em lugar seco.

C-3.18.1.2 Identificação

A: Adicionar a uma solução (1 em 100) trinitrofenol SR ou uma solução de dicromato de potássio (1 em 15), previamente misturado com um quarto de seu volume com HCl 3 N: forma-se um precipitado amarelo.

B: Adicionar uma solução (1 em 5000) ácido tânico SR: produz-se turbidez.

C-3.18.1.3 Limites microbianos

Contagem de Microorganismos aeróbicos totais viáveis menor do que a 10^3 por grama. Ausência de Salmonella e Escherichia coli em 10 gramas (Ensaio de contaminação microbiana Anexo M).

C-3.18.1.4 Resíduo por incineração (USP XXIII-281)

Incinerar 5,0g sem o uso de ácido sulfúrico, com a adição de 1,5 a 2,0 g de parafina, para evitar perdas, devido a inchamento. A seguir levar a cinza em uma mufla a 550°C por 15 a 20 horas: o peso do resíduo não deve exceder 2,0%.

C-3.18.1.5 Odor e substâncias insolúveis em água

Uma solução aquecida (1 em 40) está livre de qualquer odor desagradável, e quando se observa uma camada de 2 cm de espessura é só levemente opalescente.

C-3.18.1.8 Dióxido de Enxofre

Dissolver 20,0 g em 150 ml de água quente em um balão de colo alargado. Adicionar 5 ml de ácido fosfórico e 1 g de bicarbonato de sódio e imediatamente conectar um condensador. (Nota: pode-se diminuir a formação excessiva de espuma com umas poucas gotas de antiespumante).

Destilar 50 ml, recebendo o destilado em 50 ml de iodo 0,1N. Acidificar o destilado com poucas gotas de ácido clorídrico. Adicionar 2 ml cloreto de bário SR, e aquecer em banho Maria até que o líquido esteja praticamente incolor. O precipitado de sulfato de bário, se presente, uma vez filtrado, lavado e incinerado, deve pesar no máximo 3 mg, correspondente a não mais de 0,004% de dióxido de enxofre. Devem ser feitas correções para o sulfato que pode estar presente em 50 ml de iodo 0,1N.

C-3.18.1.7 Arsênio, Método I (USP XXIII-211)

Preparar a solução de ensaio como indicado em continuação. Misturar 3,75 g com 10 ml de água em um frasco gerador. Adicionar 10 ml de ácido nítrico e 10 ml de ácido perclórico, misturar, aquecer cuidadosamente até a produção de fumaça intensa de ácido perclórico. Esfriar, lavar as laterais do frasco gerador com água, adicionar 10 ml de ácido nítrico e novamente aquecer até a formação intensa de fumaça. Esfriar, lavar novamente e novamente aquecer até formação de fumaça. É necessário, repetir a digestão, até obter uma solução clara. Esfriar, diluir com água a 52 ml, adicionar 3 ml de ácido clorídrico: a solução resultante, segue os requerimentos do ensaio, a adição de 20 ml de ácido sulfúrico 7N especificada no procedimento não se faz necessária. Limite: 0,8 ppm.

C-3.18.1.8 Metais pesados (USP XXIII 231).

Ao resíduo obtido no ensaio 3.18.1.4 adicionar 2 ml de ácido clorídrico e 0.5 ml de ácido nítrico e evaporar em banho-maria. Adicionar ao resíduo 1 ml de ácido clorídrico 1N e 15 ml de água e aquecer por uns minutos. Filtrar, lavar com água até obter 100 ml de filtrados. Diluir 8 ml de solução a 25 ml com água. Limite: 0,005%.

C-4 Reagentes e Métodos gerais

C-4.1 Soluções SR

Ver características, preparação e usos "Test Solutions (TS)" em USP XXIII páginas 2050-2057.

C-4.2 Soluções SV

Ver características, preparação e usos em "Volumetric Solutions (VS)" em USP XXIII páginas 2057-2064.

C-4.3 Métodos gerais

Ver metodologia em "General Requirements for Tests and Assays" em USP XXIII páginas 1650-1672

ANEXO D

RECIPIENTES DE VIDRO PARA SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME

D-1. OBJETIVO

D-2. DEFINIÇÕES

D-3. CONDIÇÕES GERAIS

D-4. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

D.5. CRITÉRIO PARA APROVAÇÃO OU REJEIÇÃO

D.1. OBJETIVO

Esta norma fixa as condições relativas aos aspectos físicos e químicos dos recipientes de vidro indicados especificamente para o envasamento de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV).

D-2. DEFINIÇÕES

Pare os efeitos desta norma se adotam as definições 2.1 e 2.2.

D-2.1 Vidro Tipo I

Vidro borossilicato neutro, destinado a envasar medicamentos de uso parenteral.

D-2.2 Vidro Tipo II

Vidro sódico-cálcico tratado, geralmente usado para soluções parenterais neutras ou ácidas. Caso se comprove sua estabilidade em relação a solução envasada, pode ser utilizado para preparação parenteral alcalina.

D-3 CONDIÇÕES GERAIS

D-3.1. Dos frascos

Os frascos devem ser acondicionados pelo fabricante da seguinte forma:

- a) dispostos em forma ordenada e com a boca para baixo;
- b) separados por paredes divisórias;
- c) cada embalagem deve conter um único produto e um único número de lote.

D-3.2. Das embalagens

As embalagens que acondicionam os frascos devem oferecer segurança durante seu transporte e armazenamento, não permitir a entrada de contaminantes e obedecer às seguintes recomendações:

- a) estar em bom estado de conservação, ou seja, sem deformações, rachaduras, manchas, umidade, ou corpos estranhos;
- b) possuir resistência suficiente para permitir o empilhamento e armazenamento sem sofrer deformações;
- c) estar identificados, individual e externamente com a seguinte informação:
 - identificação de recipiente e tipo de vidro;
 - nome do produto a que o frasco se destina (frasco impresso);
 - volume nominal;
 - quantidade de recipientes por embalagem;
 - possuir indicação de posicionamento (seta ou símbolo);
 - possuir indicação de altura máxima de empilhamento;
 - número de lote;
 - data de fabricação;
 - nome do fabricante;
 - código do recipiente (se necessário).

D-4. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

Os frascos de vidro devem possuir as características e responder aos ensaios descritos em D-4.1 a D-4.3. Os ensaios de D-4.1 e D-4.2 devem ser realizados em amostras tomadas por planejamento estatístico de amostragem.

D-4.1. Inspeção visual

Os frascos não devem apresentar os seguintes defeitos:

D-4.1.1 Defeitos críticos

- a) texto impresso ilegível ou com erros de impressão;
- b) escala volumétrica ilegível ou errônea;

- c) fragmentos ou rebarbas de vidro aderidas, ou não, às suas paredes (interna ou externa);
- d) contaminação por fungos em seu interior;
- e) manchas nas paredes externa ou interna, irremovíveis nas condições normais de limpeza;
- f) Boca defeituosa (ovalização, estrangulamento) que comprometa a hermeticidade do fechamento.

1.2. Defeitos maiores

- a) irregularidades de espessura;
- b) deformidade no corpo ou no fundo do frasco;
- c) inclusão de material na fundição;
- d) fissura, rachadura ou poro nas paredes do frasco;
- e) bolha de ar (maiores de 2mm) em sua parede;
- f) pescoço torcido, deformado ou incompleto.

D-4.2. Ensaio físicos

D-4.2.1. Dimensões: segundo as especificações da descrição padrão.

D-4.2.2. Volume: dentro de um limite de tolerância de $\pm 2\%$ do declarado.

D-4.2.3. Choque térmico: os frascos destinados a conter SPGV devem suportar uma temperatura diferencial mínima de 42°C , segundo os procedimentos seguintes:

- a) submergir completamente os frascos em um banho-maria a $20,0 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$, mantendo-os até que a temperatura se estabilize;
- b) transferi-los imediatamente a um banho de água quente a $65,0 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$. mantendo-os completamente submergidos, durante 300 ± 10 seg. Secá-los e recolocá-los em um banho de água fria durante mais de 15 segundos e menos de 1 minuto;
- c) a capacidade de cada banho deverá ser de no mínimo 4,2 L por cada 500 g de vidro a ser ensaiado.

D-4.2.4. Peso: dentro das tolerâncias estabelecidas.

D-4.3. Ensaio químicos

D-4.3.1. Ensaio de resistência química ou hidrolítica

Determinam a resistência do material, seja sobre o vidro em pó, ou sobre a superfície interna do recipiente de vidro, ao ataque por água. O grau de ataque está determinado pela alcalinidade liberada ao meio nas condições especificadas e é extremamente pequeno nos vidros de maior resistência.

Os ensaios devem ser realizados em ambiente isento de fumaça e pó.

D-4.3.1.1. Ensaio sobre vidro em pó, para vidro Tipo I

Lavar cuidadosamente com água para injetáveis (condutividade não maior de 0,15 $\mu\text{mho/cm}$ a 25°C) 6 (seis) ou mais recipientes selecionados casualmente, e segundo o procedimento de amostragem correspondente.

Secá-los com uma corrente de ar limpo e seco. Quebrar os recipientes em fragmentos de aproximadamente 25 mm. Dividir aproximadamente 100 g do vidro fragmentado em três porções aproximadamente iguais. Colocar uma dessas porções em um almofariz especial, e moer o vidro golpeando 3 ou 4 vezes com o martelo. Preparar os tamizes de aço inoxidável de 20,3 cm (8") (N° 20-850 μm - N° 40-425 μm - N° 50-300 μm), e esvaziar o almofariz em tamiz N° 20. Repetir a operação com as outras porções restantes de vidro, esvaziando o almofariz cada vez em tamiz N° 20. Agitar os tamizes um breve tempo, logo retirar o vidro dos tamizes N° 20 e N° 40, e moer e tamizar novamente como antes. Repetir novamente esta operação de moagem e tamização. Esvaziar o recipiente coletor, rearmar os tamizes e, agitar em um agitador mecânico ou manual durante 5 minutos. Transferir a porção retida no tamiz N° 50, que deve pesar no mínimo 10g, a um recipiente fechado, e armazenar em um dessecador até ser usado para o ensaio.

Espalhar a amostra sobre um pedaço de papel parafinado, e passar um ímã sobre a mesma, para retirar as partículas de ferro que puderam passar para a amostra durante a moagem. Transferir a amostra a um erlenmeyer de vidro resistente de 250 ml de capacidade, e lavá-la com seis porções de 30 ml de acetona, agitando aproximadamente durante 30 segundos, e decantando cuidadosamente a acetona. Logo após lavada, a amostra deve estar livre de aglomerações de pó de vidro, e a superfície destes grãos deve estar praticamente livre de partículas finas aderidas. Secar o erlenmeyer e seu conteúdo durante 20 minutos a 140°C. Esfriar os grãos secos e transferi-los para um recipiente de pesagem.

Procedimento

Transferir 10,00 g da amostra preparada, pesada exatamente a um erlenmeyer de vidro borossilicato de 250 ml de capacidade, que tenha sido previamente tratado com água para injetáveis em um banho a 90°C até 24 horas ou a 121°C durante 1 hora. Adicionar 50,0 ml de água para injetáveis ao erlenmeyer e a outro preparado do mesmo modo que servirá de branco. Tampar os erlenmeyer com tampas de vidro borossilicato que tenham sido previamente tratadas como os erlenmeyer, e que vedem bem a boca dos mesmos. Colocar os erlenmeyer em autoclave, e fechar perfeitamente, deixar a válvula de purga aberta. Aquecer até que solte vapor vigorosamente pela válvula, e continuar aquecendo durante 10 minutos. Fechar a válvula e ajustar a temperatura em 121°C, levando de 19 a 23 minutos para atingir a temperatura desejada. Manter a temperatura a $121 \pm 2,0^\circ\text{C}$, durante 30 minutos, contando o tempo a partir do momento em que se alcançar esta temperatura. Reduzir o aquecimento de modo que a autoclave se esfrie e chegue à pressão atmosférica

entre 38 e 46 minutos, ventilando adequadamente para prevenir a formação de vácuo. Esfriar rapidamente o erlenmeyer com água corrente, decantar e transferir a água a um recipiente convenientemente limpo, e lavar o vidro moído que restou com quatro porções de 15 ml de água para injetáveis, transferindo as águas de lavagem à porção principal que restou. Adicionar 5 gotas de solução de vermelho de metila, e titular imediatamente com a solução de ácido sulfúrico 0,02N usando uma microbureta. Registrar o volume da solução de ácido sulfúrico 0,02N usada para neutralizar o extrato obtido de 10 g da amostra, e corrigir o branco. O volume utilizado não deve exceder o indicado na Tabela I.

D-4.3.1.2. Ensaio sobre recipientes de vidro, para vidro Tipo I e II

Lavar cuidadosamente duas vezes, 3 ou mais recipientes de vidro selecionados casualmente, com água para injetáveis.

Procedimento

Encher cada recipiente até 90% de sua capacidade com água para injetáveis, tampar os recipientes com papel alumínio previamente lavado com água purificada. Colocar os recipientes em autoclave e fechá-los perfeitamente, deixando a válvula de purga aberta. Aquecer até que solte vapor vigorosamente pela válvula, e continuar aquecendo durante 10 minutos. Fechar a válvula e ajustar a temperatura em 121°C, aguardando de 19 a 23 minutos para chegar à temperatura desejada. Manter a temperatura a $121 \pm 2,0^\circ\text{C}$ durante 60 minutos, contando o tempo a partir do momento em que se alcançar esta temperatura. Reduzir o aquecimento de modo que a autoclave se esfrie e volte a pressão atmosférica entre 38 e 46 minutos, ventilando adequadamente para prevenir a formação de vácuo. Transferir o conteúdo dos recipientes em ensaio a um novo recipiente com capacidade suficiente.

Tomar uma alíquota de 100 ml com uma proveta e transferi-la a um erlenmeyer de 250 ml de vidro borossilicato. Adicionar 5 gotas de solução de vermelho de metila, e titular ainda quente com solução de ácido sulfúrico 0,02N. Completar a titulação dentro de 60 minutos, após abertura da autoclave. Registrar o volume da solução de ácido sulfúrico 0,02N usada para neutralizar o extrato da amostra e corrigir com um branco. O volume não deve exceder o indicado na Tabela 1 segundo o tipo de vidro em questão.

D-4.3.1.4. Tabela I: Tipos de vidro e limites de ensaios

Tipo de Vidro	Descrição	Tipo de ensaio	Limites	
			Capacidade (ml)	Volume de H_2SO_4 0,02 N (ml)
I	Vidro borossilicato neutro	4.3.1.1	Todas	1,0
		4.3.1.2	Todas	0,2
II	Vidro sódico cálcico tratado	4.3.1.2	maior de 100	0,2

D-5. CRITÉRIOS PARA APROVAÇÃO E REJEIÇÃO

Os recipientes serão aceitáveis sempre que cumpram os requisitos obrigatórios deste Regulamento, caso contrário, serão rejeitados.

ANEXO E

RECIPIENTES PLÁSTICOS PARA SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME

E-1. OBJETIVO

E-2. DEFINIÇÕES

E-3. CONDIÇÕES GERAIS

E-4. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

E-5. MÉTODOS DE ENSAIO DOS RECIPIENTES PLÁSTICOS

E-6. CRITÉRIOS PARA APROVAÇÃO E REJEIÇÃO

E-1. OBJETIVO

E-1.1 Esta Norma fixa as condições exigidas relativas aos aspectos físicos, químicos e biológicos para os recipientes plásticos indicados especificamente para o envasamento de Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV).

E-1.2. As exigências para os recipientes plásticos, para Soluções Parenterais de Grande Volume são as seguintes:

- a) Assegurar que a qualidade da solução parenteral se mantenha durante a vida útil do produto;
- b) Possibilitar o envasamento, a esterilização, a embalagem, o armazenamento, o transporte, a manipulação e a administração da solução parenteral de forma segura e eficaz;
- c) Evitar a contaminação microbiológica da solução;
- d) Evitar interações físicas, químicas ou biológicas entre o recipiente e a solução, que afete a estabilidade da preparação e que ocasione problemas de toxicidade ao usuário;
- e) Assegurar compatibilidade funcional com os equipos de infusão.

E-2 DEFINIÇÕES

Para efeitos deste Regulamento, adotam-se as seguintes definições:

E-2.1 Recipiente plástico

Recipiente flexível ou rígido, de forma e capacidade variada.

E-2.1.1 Recipiente plástico vazio

Recipiente liso, com inscrição, apropriado para conter SPGV.

E-2.1.2 Recipiente plástico cheio

Recipiente contendo SPGV estéril e apirogênica.

E-2.2 Manufatura

Todas as operações que intervêm na produção de recipiente plástico.

E-2.3 Fabricante

Pessoa jurídica que realiza as operações de manufatura até a obtenção do recipiente plástico.

E-2.4 Matérias-Primas

Polímeros e aditivos para a fabricação de recipientes plásticos, que respondem aos requisitos da Farmacopéia Européia: "Materiais Plásticos usados para a fabricação de recipientes para uso parenteral e/ou soluções aquosas para infusões intravenosas" e "Recipientes".

No caso de matérias-primas não incluídas na Farmacopéia Européia, seu uso se submeterá ao acordo dos países integrantes do MERCOSUL.

E-2.5 Água para injetáveis

Água para fabricação de SPGV, conforme os requisitos do Anexo II.

E-2.6. Marcação

Inscrição no recipiente pelo processo de moldagem, ou por impressão.

E-2.7. Volume nominal

Volume previsto ou declarado do recipiente.

E-3. CONDIÇÕES GERAIS

E-3.1. Generalidades

Os recipientes plásticos devem reunir as seguintes condições segundo especificações que se detalham abaixo:

a) suficientemente transparentes ou translúcidos para permitir uma inspeção visual do conteúdo contra a luz;

- b) fabricados com materiais plásticos isentos de pigmentos e corantes;
- c) facilmente esvaziável sem insulfar ar e resistente à tração e à pressão;
- d) de paredes uniformes, sem fissuras, rachaduras, rebarbas, bolhas de ar ou materiais estranhos;
- e) compatíveis com as SPGV durante o armazenamento;
- f) apirogênicos, atóxicos e relativamente impermeáveis a vapor de água;
- g) que possam ser fechados convenientemente, vazios ou cheios, a fim de evitar a contaminação das SPGV;
- h) providos de um elemento resistente para a sustentação e uma escala graduada de volume.

E-3.2 Fabricação

A fabricação, armazenamento e transporte dos recipientes plásticos, devem ser realizados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação e as seguintes exigências:

- a) a fabricação de recipientes deve ser realizada em uma área limpa;
- b) a fabricação por laminação deve ser realizada em uma área de classe 10.000, ou em área classe 100.000 com um dispositivo de eliminação de partículas por eletricidade estática, ou sobre um fluxo laminar classe 100;
- c) o ar utilizado nas máquinas deve ser filtrado através de filtros, cuja porosidade não seja maior que 0,45 µm.

E-3.3 Marcação

A marcação dos recipientes deve seguir as especificações do fabricante dos SPGV e a escala graduada deve ser recalibrada cada vez que se retifica o molde ou se modifica os sistemas de impressão.

E-3.4 Embalagem

Os recipientes plásticos produzidos devem ser imediatamente acondicionados em sistemas fechados de tal forma que se cumpram as exigências deste Regulamento Técnico.

Os recipientes plásticos fechados, fabricados para terceiros, devem ser acondicionados em sacos plásticos fechados, com uma espessura de 0,10 mm como mínimo, com proteção externa adicional, por exemplo: caixas de papelão ou plástico, conectores flexíveis, sacos de papel ou plástico.

Cada peça de embalagem deve ser identificada no mínimo, com a seguinte informação:

- a) capacidade nominal dos recipientes;
- b) número de lote;
- c) quantidade;
- d) matéria -prima;
- e) data de fabricação;
- f) número de máquinas ou moldes.

E-4 CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

O recebimento e o controle das matérias-primas e dos recipientes plásticos elaborados por terceiros devem ser realizados de acordo com os procedimentos estabelecidos pelas Boas Práticas de Fabricação de SPGV (Anexo A).

E-4.1 Requisitos físicos

E-4.1.1 Controle Visual

Os recipientes plásticos devem ser observados quanto ao seu aspecto geral e não devem apresentar:

- a) falhas de sopro (fisuras, rachaduras, rebarbas, escamas, bolhas);
- b) inclusão de materiais, internos e externos;
- c) partículas estranhas;
- d) sistemas de fechamento deficientes;
- e) falta de centralização e falhas internas (fisuras, rachaduras) das paredes do bico, desde sua base até o lugar de corte para sua utilização;
- f) falta de uniformidade da união do molde.

E.4.1.2 Solda do Bico

O fechamento do bico, nas condições do processo, deve garantir um perfeito fechamento do recipiente.

E-4.1.3 Distribuição do material

O recipiente plástico deve apresentar paredes uniformes e com espessura que assegurem a resistência à penetração de microorganismos.

E-4.1.4 Transparência

O recipiente plástico deve ter uma transparência tal que possibilite a verificação contra a luz do aspecto e limpidez da solução contida, permitindo a observação de partículas, turbidez ou troca de cor da solução.

E-4.1.5 Permeabilidade ao vapor de água

O recipiente plástico cheio com solução parenteral, que pode conservar-se também dentro de uma embalagem protetora externa, hermeticamente fechada, não deve perder mais de 2,5% da massa ao ano a 28°C e a 65% de umidade relativa.

E-4.1.6. Resistência da base do bico

A base do bico deve ser resistente a movimentos de flexão, sem produzir fissuras, rachaduras ou picadas, mesmo que sejam superficiais.

E-4.1.7 Estanqueidade e resistência à temperatura e à pressão interna

O recipiente plástico cheio deve suportar variações de temperatura e de pressão sem perda de sua estanqueidade.

E-4.1.8 Firmeza e estanqueidade da conexão do bico do recipiente com o equipo

O bico do recipiente plástico cheio deve permitir uma perfeita conexão com a ponta perfurante do equipo de infusão, de modo que não exista vazamento e que a ponta perfurante permaneça segura quando submetida a tração.

E-4.1.9 Resistência da alça de sustentação

A alça deve permitir a utilização do recipiente colocado, nas condições de uso e durante o tempo de infusão da solução, sem apresentar sinais de ruptura ou deformações.

E-4.1.10 Resistência ao impacto

Os recipientes cheios devem resistir ao impacto sem apresentar ruptura, fissura ou vazamento.

4.1.11. Estanqueidade do lugar de inoculação

Se é previsto um lugar de inoculação em recipiente plástico, este deve permanecer intacto depois da punção e retirada da agulha.

E-4.1.12 Aderência do rótulo (etiqueta)

A etiqueta deve aderir ao recipiente de maneira que não se separe durante a vida útil do produto. Deverá cumprir com o ensaio de aderência.

E-4. 1.13 Peso e dimensões

Os recipientes plásticos devem possuir um peso e dimensões de acordo com as especificações e limites de tolerância estabelecidos pelo fabricante.

E-4.2 Requisitos químicos

Os polímeros e os recipientes para envasamento de SPGV devem responder aos requisitos da Farmacopéia Européia: "Materiais Plásticos usados para a fabricação de recipientes para uso parenteral e/ou soluções aquosas para infusões intravenosas" e "Recipientes".

E-4.3 Requisitos biológicos

E-4.3.1 Impermeabilidade aos microorganismos

Depois de sua esterilização e durante o armazenamento o recipiente plástico deve garantir a esterilidade da solução nele contida.

E-4.3.2 Toxicidade

O recipiente plástico não deve liberar na solução nele contida, substâncias em quantidades capazes de exercer efeitos tóxicos.

Os componentes de adesivos, de colas de rótulos e de tintas de impressão, não devem atravessar as paredes do recipiente.

E-4.3.3 Substâncias pirogênicas

O recipiente plástico não deve liberar na solução nele contida substâncias capazes de exercer efeitos pirogênicos.

E-5. Métodos de ensaios dos recipientes plásticos

Os ensaios seguintes devem ser realizados sobre amostras obtidas seguindo um número aceitável de amostragem. Em cada caso deverá estabelecer-se um critério de aceitabilidade e de tolerância.

E-5.1 Ensaios físicos

E-5.1.1 Controle visual

Os envasamentos examinados não devem apresentar os defeitos visíveis descritos no item 4.1.1.

E-5.1.2 Solda prévia do bico

Os bicos dos recipientes plásticos cheios, devem ser fechados simulando o procedimento industrial, observando se existe uma solda perfeita com fechamento hermético do bico.

E-5.1.3 Distribuição do material

A espessura das paredes deve ser medida nas partes superior, média e inferior do recipiente plástico.

E-5.1.4 Transparência

Encher um frasco com um volume igual à sua capacidade nominal, com solução opalescente primária diluída 1 em 200, no caso de frascos de polietileno ou polipropileno, 1 em 400, para outros envasamentos. A turvação da suspensão deve ser perceptível quando se observa através de frasco e se compara com um frasco similar cheio de água.

Reagentes

Solução de sulfato de hidrazina

Dissolver 1,0 g de sulfato de hidrazina em água e diluir a 100 ml com o mesmo solvente.

Deixar em repouso durante 4 a 6 horas.

Solução de hexametilenotetramina

Dissolver 2,5 g de hexametilenotetramina em 25 ml de água, em um frasco de vidro com tampão de 100 ml de capacidade.

Solução opalescente primária

Adicionar à solução de hexametilenotetramina contida em um frasco de vidro, 25,0 ml de solução de sulfato de hidrazina. Misturar e deixar em repouso por 24 horas. Esta solução é estável durante 2 meses, quando se armazena em recipiente de vidro livre de defeitos superficiais.

A suspensão não deve aderir-se ao vidro e deve ser bem misturada, antes de ser usada.

E-5.1.5 Permeabilidade ao vapor de água

Os recipientes plásticos fechados com a solução parenteral, que podem conservar-se também dentro de um envasamento protetor externo, hermeticamente fechado, deverão armazenar-se a 28°C e 65% de umidade relativa, durante 3 meses. Cada 7 dias a partir do começo do ensaio, deverão ser pesados a fim de estabelecer a curva de uma eventual perda de peso por permeabilidade a vapor de água. Ao finalizar o ensaio a perda de peso não deve exceder 0,625% (2,5% ao ano) nas condições especificadas pelo fabricante para espessura da parede do recipiente plástico que contém a solução e a espessura da parede do envasamento protetor externo.

E-5.1.6 Resistência da base do bico.

A parte superior dos recipientes plásticos (bico) deve dobrar-se 10 vezes para a esquerda e para a direita, formando um ângulo de 30 graus respectivo de sua posição inicial. Na base dos bicos não devem ser formadas fissuras, rachaduras ou picadas, mesmo que superficiais.

E-5.1.7 Estanqueidade e resistência à temperatura e à pressão interna

Colocar os recipientes cheios, durante 24 horas, a uma temperatura entre -5°C e $+5^{\circ}\text{C}$, e a continuação entre 50 e 55°C . Depois de levá-los à temperatura ambiente, colocar os recipientes entre placas paralelas e submetê-los a uma pressão interna de 100 kPa , durante 10 minutos, a 20°C . Não devem ser produzidas perdas de líquido.

E-5.1.8 Firmeza e estanqueidade da conexão do bico do recipiente com o equipo

Conectar as pontas perfurantes dos equipos aos bicos dos recipientes plásticos cheios, simulando as condições de uso.

Pendurar os conjuntos de suportes de infusão, e aplicar nas câmaras de gotejamento uma força de tração dirigida para baixo de 10N durante 5 horas. Os equipos de infusão não devem desprender-se e a estanqueidade deve ser garantida.

E-5.1.9 Resistência da alça de sustentação

Aos recipientes cheios pendurados, aplicar uma força longitudinal mínima de 25N durante 5 horas. As alças de sustentação não devem apresentar sinais de ruptura ou de deformações.

E-5.1.10 Resistência ao impacto

Deixar cair os recipientes plásticos cheios de uma altura de 2 m sobre uma superfície lisa e rígida. Este impacto não deve causar estalos, rupturas, fissuras ou vazamento em qualquer lugar dos recipientes.

E-5.1.11 Estanqueidade do lugar de inoculação

Puncionar os lugares de inoculação dos recipientes vazios e fechados, com uma agulha de 0.6 mm de diâmetro externo.

Retirar a agulha e verificar a estanqueidade dos pontos de inoculação, submergindo os recipientes em água e submetendo-os a uma pressão interna de 20 kPa durante 15 segundos. Não deve haver perda de ar.

E-5.1.12 Aderência do rótulo

Manter não menos de 5 envasamentos, à temperatura ambiente, durante 5 dias. Logo submergi-los em água a $24^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C}$, durante 48 horas. No final do ensaio todos os rótulos devem permanecer aderidos aos recipientes.

E-5.1.13 Peso e dimensões

O peso e dimensões do envasamento devem estar dentro dos limites de tolerância estabelecidos no item E-4.1.13.

E-5.2 Ensaio químicos

Para os ensaios químicos dos polímeros e dos recipientes plásticos deve ser adotada a metodologia descrita na Farmacopéia Européia: "Materiais plásticos usados para a

fabricação de recipientes para uso parenteral e/ou soluções aquosas para infusões intravenosas" e "Recipientes".

E-5.3 Ensaios biológicos

E-5.3.1 Impermeabilidade aos microrganismos

Encher 4 recipientes plásticos até seu volume nominal com meio de cultura, caldo triptona-soja, e esterilizar: ou usar um processo de enchimento estéril.

Incubar os recipientes durante 48 horas a 37°C, de modo que se houver contaminação, esta poderá ser visualizada. Colocar os recipientes em frascos de vidro com tampa, contendo no mesmo meio de cultura usado anteriormente, de modo que 3/4 dos recipientes plásticos estejam imersos. Inocular o meio de cultura do frasco de vidro com uma cultura de *Serratia marcescens* em caldo e incubar a 30-32°C durante 10 dias.

Preparar como controle positivo um recipiente plástico como indicado acima, inoculado com 1 ml de cultura bacteriana usado no ensaio. O recipiente de controle não deve ser colocado no frasco de vidro como os outros quatro recipientes. Deverá ser incubado durante 10 dias a 30 - 32°C. O meio de cultura contido no recipiente controle deve apresentar nítida turvação, enquanto que os meios de cultura contidos nos recipientes plásticos em ensaio devem permanecer límpidos.

E-5.3.2 Ensaios de toxicidade

Utilizar a metodologia descrita no ANEXO M-Ensaios biológicos

M-5 Ensaios de reatividade biológica.

M-5.1 Ensaio de reatividade biológica "in vitro".

M-5.2 Ensaio de reatividade biológica "in vivo".

E-5.3.3 Substâncias pirogênicas

E-5.3.3.1 Obtenção do extrato

Tomar uma amostra de 25 cm x 25 cm (625 cm²) do recipiente plástico verificando que não possui etiquetas nem impressões. O tamanho da amostra equivale a 1250 cm² de superfície total, tendo em conta ambas as faces.

Quando as dimensões do recipiente não permitir tomar em um só pedaço o material nas medidas indicadas, tomar tantos pedaços quantos forem necessários para se obter uma superfície total de 1250 cm².

Cortar a amostra em pedaços de 2 cm x 5 cm (10 cm²). Lavar duas vezes com água destilada. Introduzir em um balão de borosilicato que contenha 250 ml de solução isotônica de cloreto de sódio. Autoclave a 121°C, durante 60 minutos. Esfriar e elevar o volume a 250 ml, com água estéril e apirogênica.

Efetuar paralelamente um ensaio em branco, com a mesma quantidade de solução isotônica de cloreto de sódio.

Notas:

- 1) não tem importância que durante o processo de autoclavação os pedaços de material plástico se aderem ligeiramente entre si;
- 2) quando o material plástico for sensível ao calor, aquecer a balão com seu conteúdo a 70°C durante 24 horas ou 50°C durante 72 horas;
- 3) a extração pode ser realizada com um recipiente plástico completo mantendo a relação 250 ml de água destilada para cada 1250 cm² de superfície total de material;
- 4) quando for necessário um maior volume de extrato que o indicado no procedimento de estação (250 ml) para poder complementar os distintos ensaios, tomar maior quantidade de amostras, respeitando a relação indicada em:

E-5.3.3.2. Ensaio

Utilizar a metodologia descrita no ANEXO M-Ensaio Biológicos

M-2 Ensaio de pirogênios.

M-3 Ensaio de endotoxinas bacterianas. Limite de endotoxinas: 0,5 E U/ml

E-6. Critério para aprovação ou rejeição

Os recipientes serão aceitos sempre que cumprirem os requisitos obrigatórios deste Regulamento. Em caso contrário, serão rejeitados.

ANEXO F

ESPECIFICAÇÕES E CONTROLE DE PRODUTO ACABADO

F-1. OBJETIVO

F-2 PRODUTOS ACABADOS

F-3 REQUERIMENTOS GERAIS

F-4. REAGENTES

F-1. OBJETIVO

Este Regulamento estabelece especificações para os produtos acabados e os respectivos procedimentos para seu controle.

F-2 PRODUTOS ACABADOS

F-2.1 SOLUÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO INJETÁVEL

A solução de Cloreto de Sódio injetável é uma solução estéril de Cloreto de Sódio em água para injetáveis. Não contém agentes antimicrobianos. Contém de 95,0% até 105,0% da quantidade indicada de NaCl no rótulo.

F-2.1.1 Especificações e Procedimentos de Controle

F-2.1.1.1 Embalagem e conservação: Conservar em envasamentos de dose única de plástico ou vidro, este último preferencialmente de tipo I ou tipo II.

F-2.1.1.2 Rotulagem: O rótulo responderá ao especificado no Regulamento Técnico para SPGV ponto 8.

F-2.1.1.3 Identificação: Responde aos ensaios para sódio (USP XXIII-191) e para Cloreto (USP XXIII-191).

F-2.1.1.4 Substâncias pirogênicas: Optar-se-á por um dos seguintes ensaios:

a) Ensaio de pirogênio: Cumpre com os requisitos do ensaio de Pirogênio (Anexo XI.2). (NOTA: Diluir com água para injetáveis aquelas soluções que contenham mais de 0,9% de cloreto de sódio para dar uma concentração de 0,9%).

b) Ensaio de endotoxinas bacterianas: realizar-se-á de acordo com o descrito em "Ensaio de endotoxinas bacterianas." Anexo M. Não deverá conter mais de 0,5 UE/ml quando a concentração de cloreto de sódio se encontrar entre 0,5% e 0,9%. Para soluções com concentração de cloreto de sódio entre 3% e 24,3%, esta não poderá conter mais de 3,6 UE/ml.

F-2.1.1.5 pH (USP XXIII-791) entre 4,5 e 7,0.

F-2.1.1.6 Partículas estranhas: cumpre com o ensaio de "Partículas estranhas" (F.3.1.10).

F-2.1.1.7 Ferro (USP XXIII-241): Diluir 5,0 ml de solução com água até 45 ml, e adicionar 2 ml de ácido clorídrico. Limite: 2 ppm.

F-2.1.1.8 Metais pesados (USP XXIII-231 Método I): Colocar um volume de solução equivalente a 1,0g de cloreto de sódio em um recipiente adequado, se necessário evaporar a um volume de aproximadamente 20 ml. Adicionar 2 ml de ácido acético 1N, a seguir diluir com água a 25 ml. Proceder como está indicado, exceto que se deve usar 1 ml de Solução Padrão de chumbo (10 ug de Pb) na Preparação Padrão e na Preparação Controle. Limite: 0,001% com base na quantidade de cloreto de sódio.

F-2.1.1.9 Outros requisitos: Cumpre com os "Requisitos gerais para as SPGV" (F.3.1)

F-2.1.1.10. Doseamento: Pipetar um volume de Solução de Cloreto de Sódio para injetáveis, equivalente a aproximadamente 90 mg de cloreto de sódio, em uma cápsula de porcelana, e adicionar 140 ml de água e 1 ml de diclorofluoresceína SR. Misturar e titular com nitrato de prata 0,1N SV até que precipite o cloreto de prata e a mistura adquira uma cor rosa fraco. Cada ml de nitrato de prata 0,1N equivale a 5,844 mg de NaCl.

F-2.2. Solução de Dextrose injetável

A solução de Dextrose injetável é uma solução estéril de dextrose em água para injetáveis. Contém de 95,0% até 105,0% da quantidade indicada no rótulo de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$. Não contém agentes antimicrobianos.

F-2.2.1 Especificações e Procedimentos de Controle

F-2.2.1.1 Embalagem e conservação: Conservar em embalagem/acondicionamento de dose única de plástico ou vidro, este último do tipo I ou tipo II.

F-2.2.1.2 Rotulagem: O rótulo responderá a especificação do Regulamento Técnico para SPGV item 8.

F-2.2.1.3 Identificação: Responde a prova de identificação detalhada para Dextrose em ANEXO C-3.1.

F-2.2.1.4 Substâncias pirogênicas: Optar-se-á por um dos seguintes ensaios.

a) Ensaio de pirogênio: Cumpre com os requisitos do ensaio de pirogênio (Anexo M.2) (NOTA: Diluir com água para injetáveis as soluções que contenham mais de 10% de dextrose para uma concentração de 10%).

b) Ensaio de endotoxinas bacterianas: Realizar-se-á de acordo com o descrito no "Ensaio de endotoxinas bacterianas" Anexo M.3. Não deverá conter mais de 0,5 UE/ml quando a concentração de dextrose for menor que 5%. Para soluções com concentração de dextrose entre 5% e 70%, estas não poderão conter mais de 10,0 UE/gramas de dextrose. NOTA: Antes da análise, diluir as soluções que contenham mais de 10% de dextrose para a uma concentração de 10%.

F-2.2.1.5 pH (USP XXIII-791): entre 3,5 e 6,5 determinado em uma alíquota na qual se tenha adicionado 0,30 ml de solução saturada de cloreto de potássio a cada 100 ml e que previamente se tenha diluído com água, se necessário, a uma concentração de não mais de 5% de dextrose.

F-2.2.1.6 Partículas estranhas: cumpre com o ensaio de "Partículas estranhas" (F-3.1.10).

F-2.2.1.7 Metais pesados (USP XXIII-231): Transferir um volume da solução equivalente a 4,0g de dextrose, a um recipiente adequado, e ajustar o volume a 25 ml por evaporação ou adicionado de água, caso seja necessário. Limite: 0,0005C%, onde C é a quantidade rotulada, em gramas de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ por ml de solução.

F-2.2.1.8 5-Hidroximetilfurfural e substâncias relacionadas

Diluir um volume exatamente medido de solução, equivalente a 1,0 g de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$, com água até 250,0 ml. Determinar a absorvância desta solução em uma cela de 1 cm a 284 nm, com um espectrofotômetro adequado, usando água como branco: a absorvância não deve ser maior de 0,25.

F-2.2.1.9 Outros requisitos: Cumpre com os "Requisitos gerais para SPGV" (F.3.1).

F-2.2.1.10 Doseamento: Transferir um volume exatamente medido de Solução de Dextrose injetável que contenha 2 a 5 g de Dextrose, a um balão de 100 ml. Adicionar 0,2 ml de hidróxido de amônia 6N, completar o volume com água e misturar. Determinar a rotação angular em um tubo polarimétrico adequado a 25° (Ver Rotação Óptica - USP XXIII-781). A rotação observada, em grau, multiplicada por 1,0425 A, na qual A é o quociente entre 200 e a longitude, em mm, do tubo de polarímetro ampliado, representa o peso, em g, de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ no volume da solução tomada.

F-2.3 Solução injetável de Dextrose e Cloreto de Sódio

A Solução injetável de Dextrose e Cloreto de Sódio é uma solução estéril de Dextrose e Cloreto de Sódio em água para injetáveis. Contém de 95,0% até 105,0% da quantidade indicada no rótulo de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ e de NaCl. Não contém agentes antimicrobianos.

F-2.3-1 Especificações e Procedimentos de Controle

F-2.3.1.1 Embalagem e Conservação: Conservar em recipientes de dose única, de plástico ou vidro, este último preferencialmente do tipo I ou tipo II.

F-2.3.1.2 Rotulagem: O rótulo responderá a especificação no Regulamento Técnico para SPGV item 8.

F-2.3.2.3 Identificação: Responde ao ensaio de Identificação indicado em Dextrose ANEXO C-3.1. e aos ensaios para sódio (USP XXIII-191) e para Cloreto (USP XXIII-191).

F-2.3.1.4 Substâncias pirogênicas Optar-se-á por um dos seguintes ensaios:

a) Ensaio de pirogênio: Cumprir com os requisitos do ensaio de pirogênio (Anexo M-2). estabelecidos em Solução de Dextrose injetável.

b) Ensaio de endotoxinas bacterianas: Realizar-se-á de acordo com o descrito no "Ensaio de endotoxinas bacterianas" Anexo M.3. Não deverá conter mais de 10,0 UE/gramas de dextrose.

F-2.3.1.5 pH (USP XXIII-791): entre 3,5 e 6,5 determinado em uma alíquota diluída com água, se necessário, até uma concentração de 5% de dextrose.

F-2.3.1.6 5-Hidroxiacetilfurfural e substâncias relacionadas

Diluir um volume exatamente medido de solução, equivalente a 1,0 g de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ com água, até 500,0 ml. Determinar a absorbância desta solução em uma cela de 1 cm a 284 nm, com um espectrofotômetro adequado, usando água como branco: a absorbância será no máximo de 0,25.

F-2.3.1.7 Outros requisitos: Cumprir com os "Requisitos gerais para as SPGV" (F.3.1).

F-2.3.1.8 Doseamento de Dextrose: Transferir um volume exatamente medido de Solução injetável de Dextrose e Cloreto de Sódio, que contém de 2 a 5 g de dextrose, a um frasco volumétrico de 100 ml. Adicionar 0,2 ml de hidróxido de amônia 6N,

completar o volume com água, e misturar. Determinar a rotação angular em um tubo polarimétrico adequado a 25° (Ver Rotação óptica - USP XXIII-781). A rotação observada, em graus, multiplicada por 1,0425 A, onde A é a relação 200 dividido a longitude, em mm, de tubo polarimétrico empregado, representa o peso em g, de C₆H₁₂O₆.H₂O no volume de solução tomado.

F-2.3.1.9 Doseamento de Cloreto de Sódio. Transferir um volume exatamente medido de Solução Injetável de Dextrose e Cloreto de Sódio, equivalente a aproximadamente 90 mg de Cloreto de Sódio, para uma cápsula de porcelana, e adicionar 140 ml de água e 1 ml de diclorofluoresceína SR. Misturar e titular com nitrato de prata 0.1N SV até que haja precipitação do cloreto de prata, e a mistura, adquiram uma leve cor rosa. Cada ml de nitrato de prata 0,1 N é equivalente a 5,844 mg de NaCl.

F-2.4 ÁGUA ESTÉRIL PARA INJETÁVEIS

A água estéril para injetáveis é água para injetáveis esterilizada e adequadamente envasada. Não contém agentes antimicrobianos ou outras substâncias agregadas.

F-2.4.2 Especificações e Procedimentos de Controle

F-2.4.1.1 Embalagem e Conservação: Conservar em recipientes de dose única de plástico ou vidro, este último preferencialmente de tipo I ou tipo II.

F-2.4.1.2 Rotulagem: O rótulo responderá ao especificado no Regulamento Técnico para SPGV ponto 8.

F-2.4.1.3 Substâncias pirogênicas: Optar-se-á por um dos seguintes ensaios:

a) Ensaio de pirogênio: Cumprir com os requisitos do ensaio de pirogênio (Anexo M.2). NOTA: Isotonizar a água antes de sua injeção;

b) Ensaio de endotoxinas bacterianas: Realizar-se-á de acordo com o descrito em "Ensaio de endotoxinas bacterianas" Anexo XI.3. Não deverá conter mais de 0,25 UE/ml.

F-2.4.1.4 Esterilidade: Cumprir com os requerimentos de Ensaio de Esterilidade (Anexo M.4)

F-2.4.1.5 Partículas estranhas: cumprir com o ensaio de "Partículas estranhas" (F.3.1.10).

F-2.4.1.6 Amônia: Usar 100 ml de Água Estéril para injetáveis como solução de ensaio.

A 100 ml da solução de ensaio, adicionar 2 ml de iodeto mercúrico potássio alcalino SR: qualquer cor amarela produzida imediatamente não deve ser mais escura que a de um controle que contenha 30ug de NH₃ adicionado a Água para injetáveis (condutividade até 0,15 umho/cm a 25°C). Limite: 0,3 ppm.

F-2.4.1.7 Cloreto: A 20 ml em um tubo para comparação de cor, adicionar 5 gotas de ácido nítrico e 1 ml de nitrato de prata SR, e misturar suavemente: qualquer turvação

formada dentro de 10 minutos não deve ser maior que a produzida em um controle tratado em forma similar realizado com 20 ml de Água quimicamente pura (III.4.3.1.1) que contenha 10 ug de Cl (0.5 ppm) observando as soluções de uma para baixo sobre uma superfície escura com luz lateral.

F-2.4.1.8 Substâncias Oxidáveis: A 100 ml adicionar 10 ml de ácido sulfúrico 2N, e aquecer até ebulição. Para água Estéril para Injetável em recipientes de vidro de até 50 ml, adicionar 0,4 ml de permanganato de potássio 0,1 N e ferver durante 5 minutos; para volumes maiores, adicionar 0,2 ml de permanganato de potássio 0,1 N e ferver 5 minutos: a cor rosa não desaparece completamente.

F-2.4.1.9 Resíduo por evaporação: Proceder como indicado no ensaio de "Resíduos por evaporação" para Água para injetáveis (B-II 1.8). O limite para Água Estéril para Injetáveis é 0,002%.

F-2.4.1.10 Outros requisitos: Cumpre com os requisitos dos ensaios de: pH (USP XXIII-791): entre 5,0 e 7,0, determinado potenciométricamente em uma solução preparada por adição de 0,30 ml de solução saturada de cloreto de potássio a 100 ml da amostra a analisar.

Sulfato: a 100 ml adicionar 1 ml de cloreto de bário SR: não se produz turvação.

Cálcio: a 100 ml adicionar 2 ml de oxalato e amônia SR: não se produz turvação.

Dióxido de Carbono: a 25 ml adicionar 25 ml de hidróxido de cálcio TS. A mistura permanece clara.

Metais Pesados: ajustar 40 ml de Água estéril para injetáveis com ácido acético 1 N a um pH de 3,0 a 4,0 (usando um papel indicador de pH de pequena faixa), adicionar 10 ml de sulfeto de hidrogênio SR recentemente preparado e deixar descansar o líquido 10 minutos: a cor do líquido, quando se observa de cima para baixo sobre uma superfície branca, não deve ser mais escura que a cor de uma mistura de 50 ml da mesma água estéril para injetáveis com a mesma quantidade de ácido acético 1 N que se agrega à amostra usando-se tubos para comparação de cor para o ensaio.

F-2.5 SOLUÇÃO DE MANITOL INJETÁVEL

A Solução de Manitol injetável é uma solução estéril, que pode ser hipersaturada, de Manitol em Água para Injetáveis. Pode requerer aquecimento ou autoclavação antes de usar se tiver ocorrido cristalização. Contém de 95,0 % até 105,0% da quantidade rotulada de $C_6H_{14}O_6$. Não contém agentes antimicrobianos.

F-2.5.1 Especificações e Procedimentos de Controle

F-2.5.1.1 Embalagem e Conservação: Conservar em recipientes de dose única de plástico ou vidro, este último preferencialmente do tipo I ou tipo II.

F-2.5.1.2 Rotulagem: O rótulo responderá ao especificado no Regulamento Técnico para SPGV item 8.

F-2.5.1.3 Identificação: Evaporar e secar em um banho de vapor uma alíquota da solução injetável, e secar o resíduo a 105° durante 4 horas: o resíduo responde aos ensaios de Identificação que figuram em Manitol.

F-2.5.1.4 Rotação específica (USP XXIII-781): Transferir a um frasco volumétrico um volume exatamente medido da Solução injetável, equivalente a aproximadamente 1g de Manitol determinado por "Doseamento". Cumpre com os requisitos da prova para Rotação Específica para Manitol (C-3.15.1.5).

F-2.5.1.5 Substâncias pirogênicas: Cumpre com os requisitos do ensaio de Pirogênicos (M.2). NOTA: diluir, se necessário, com Água para Injetável para conter até 10% de $C_6H_{14}O_6$.

F-2.5.1.6 pH (USP XXIII-791): entre 4,5 e 7,0 determinado potenciométricamente, em uma solução preparada por adição de 0,30 ml de solução saturada de cloreto de potássio a 100 ml de solução injetável de Manitol, previamente diluída a uma concentração até 5%, se necessário.

F-2.5.1.7 Partículas estranhas: cumpre com o ensaio de "Partículas estranhas" (F-3.1.10)

F-2.5.1.8 Outros requerimentos: Cumpre com os "Requisitos gerais para as SPGV" (F-3.1).

F-2.5.1.9 Doseamento: Transferir um volume exatamente medido de Solução Injetável de Manitol, equivalente a aproximadamente 1g de manitol, a um balão volumétrico de 1000 ml. Adicionar água até completar o volume e misturar. Transferir 4,0 ml desta solução a um frasco cônico de 250 ml, e adicionar 50,0 ml de um reativo preparado, misturando 40 ml de ácido sulfúrico 2N com 60 ml de uma solução de periodato de potássio (1 em 1000) acidificada com 3 a 5 gotas de ácido sulfúrico. Aquecer a solução em banho de vapor durante 15 minutos. Esfriar à temperatura ambiente e adicionar 1g de iodeto de potássio. Deixar descansar 5 minutos e titular com o tiosulfato de sódio 0,02N SV, adicionando 3 ml de amido SR quando se aproximar o ponto final. Realizar a determinação em um branco, usando água em lugar de Solução de Manitol injetável, e considerar a diferença no volume consumido. Cada ml da diferença em volume de tiosulfato de sódio 0,02N consumido é equivalente a 0,3643 mg de $C_6H_{14}O_6$.

F-2.6. SOLUÇÃO DE LACTATO DE SÓDIO INJETÁVEL

A solução de Lactato de Sódio Injetável é uma Solução estéril de Lactato de Sódio em água para injetáveis, ou uma solução estéril de Ácido Láctico em Água para injetáveis preparada com a ajuda de Hidróxido de Sódio. Contém de 95,0% até 110,0% da quantidade indicada no rótulo de $C_3H_5NaO_3$.

F-2.6.1. Especificações e Procedimentos de Controle

F-2.6.1.1 Embalagem e Conservação: Conservar em recipientes de dose única de plástico ou vidro.

Este último preferencialmente de tipo I ou tipo II.

F-2.6.1.2 Rotulagem: O rótulo responderá ao especificado no Regulamento Técnico para SPGV item 8.

F-2.6.1.3 Identificação

A: Estender 2 ml da Solução injetável sobre 5 ml de uma solução 1 em 100 de catecol em ácido sulfúrico: produz-se uma cor vermelha profunda na zona de contato.

B: A 2 ml da solução injetável adicionar 5 ml de ácido sulfúrico 2N e 2 ml de permanganato de potássio SR e aquecer: desenvolve-se odor de acetaldeído.

F-2.6.1.4 Substâncias pirogênicas: Optar-se-á por um dos seguintes ensaios:

a) Ensaio de pirogênio: Cumpre com os requisitos do ensaio de pirogênio (Anexo M.2).
NOTA: Diluída, se necessário, com água para injetáveis a aproximadamente 0,16 M (20 mg por ml);

b) Ensaio de endotoxinas bacterianas: realizar-se-á de acordo com o descrito em "Ensaio de endotoxinas bacterianas" Anexo M.3. Não deverá conter mais de 2,0 UE/mEq.

F-2.6.1.5 pH (US XXIII-791): entre 6,0 e 7,3 diluindo uma alíquota da solução injetável com água se necessário, a aproximadamente 0,16 M (20 mg por ml).

F-2.6.1.6 Partículas estranhas: cumpre com ensaio de "Partículas estranhas" (F3.1.10).

F-2.6.1.7 Metais Pesados: (USP XXIII-231): Evaporar um volume da Solução Injetável, equivalente a 2,0 g de lactado de sódio, a 5 ml, e diluir ácido acético 1N a 25 ml.
Limite: 0,001%.

F-2.6.1.8 Outros Requisitos: Cumpre com o "Requisitos gerais para a SPGV" (F.3.1).

F-2.6.1.9 Doseamento: Pipetar dentro de um recipiente pequeno um volume de Solução de Lactato, de Sódio Injetável, equivalente a aproximadamente 300 mg de lactato de sódio, e evaporar e secar. Adicionar o resíduo 60 ml de uma mistura 1 em 5 de anidrido acético, em ácido acético glacial, e agitar até que o resíduo esteja completamente dissolvido. Titular com ácido perclórico 0,1N SV, determinado o ponto final potenciométricamente. Realizar a determinação em um branco e fazer qualquer correção que for necessária. Cada ml de ácido perclórico 0,1N é equivalente a 11,21 mg de $C_3H_5NaO_3$.

F-2.7 SOLUÇÃO DE RINGER INJETÁVEL

A Solução de Ringer injetável é uma solução estéril de Cloreto de Sódio, Cloreto de Potássio e Cloreto de Cálcio em Água para injetável. Contém de 95% até 105% da quantidade rotulada de NaCl, de 90% até 110% da quantidade rotulada de KCl e de 90% até 110% da quantidade rotulada de $CaCl_2 \cdot 2H_2O$. A Solução de Ringer injetável não contém agentes antimicrobianos.

Dissolver os três sais em água para injetável, filtrar até que a solução fique clara; colocar em recipientes adequadas e esterilizar.

F-2.7.1. Especificações e Procedimentos de Controle

F-2.7.1.1 Embalagem e Conservação: Conservar em recipientes de dose única de plástico ou vidro, este último preferencialmente de tipo I ou tipo II.

F-2.7.1.2 Rotulagem: O rótulo responderá ao especificado no Regulamento Técnico para SPGV ponto 8.

F-2.7.1.3 Identificação: Responde aos ensaios para Sódio (USP XXIII-191), e para cloreto (USP XXIII-191), e quando se concentra e metade de seu volume original, o ensaio de Cálcio (USP XXIII-191) e o ensaio de chama para Potássio (USP XXIII-191).

F-2.7.1.4 Substâncias pirogênicas: Optar-se-á por um dos seguintes ensaios:

a) Ensaio de pirogênio: Cumpre com os requisitos do ensaio de pirogênios (Anexo XI);

b) Ensaio de endotoxinas bacterianas: Realizar-se-á de acordo com descrição em "Ensaio de endotoxinas bacterianas" Anexo M. Não deverá conter mais de 0,5 EU/ml.

F-2.7.1.5 pH (USP XXIII-791): entre 5,0 e 7,5.

F-2.7.1.6 Metais Pesados (USP XXIII-232): Evaporar 67 ml a um volume em torno de 20 ml. Adicionar 2 ml de ácido acético 1 N, e diluir com água a 25 ml. Limite: 0,3 ppm.

F-2.7.1.7 Outros requisitos: Cumpre com os "Requisitos gerais para as SPGV" (F.3.1)

F-2.7.1.8 Doseamento de Cálcio: Pipetar 50 ml da Solução de Ringer Injetável em um recipiente de 250 ml, adicionar 15 ml de hidróxido de sódio 1N e 300 mg de azul de hidroxinaftol triturado; e titular imediatamente com etilenodiaminotetracetato dissódico 0,005 M SV a um ponto final azul profundo. Cada ml de etilenodiaminotetracetato dissódico 0,005 M é equivalente a 200,4 µg de Ca ++.

F-2.7.1.9 Doseamento de Potássio

Solução Estoque Padrão -

Dissolver 190 mg de cloreto de potássio, previamente seco a 105° C, durante 2 horas, em 50 ml de água. Transferir a um frasco volumétrico de 1000 ml e diluir com água até volume, e misturar. Cada ml desta solução contém 100 µg de potássio.

Preparação Padrão -

Dissolver 1,093 g de cloreto de sódio em 100,0 ml de água e transferir 10 ml desta solução a cada um dos cinco frascos volumétricos de 100 ml, que contém 10,0 ml de uma solução de um agente umectante não iônico adequado (1 em 500). Diluir o conteúdo de um dos frascos com água até completar o volume para obter um branco.

Ao restante dos frascos adicionar, respectivamente, 5,0; 10,0; 15,0 e 20,0 ml da Solução Estoque Padrão. Diluir com água até o volume e misturar.

Preparação de ensaio -

Pipetar 10 ml de Solução de Ringer injetável em um frasco volumétrico de 100 ml, adicionar 10,0 ml de uma solução de um agente umectante adequado (1 em 500), diluir com água até completar volume e misturar.

Gráfico Padrão -

Colocar um fotômetro de chama adequado em transmissão máxima de uma longitude de onda de aproximadamente 766 nm. Ajustar o instrumento a 0% de transmissão com o branco e a 100% de transmissão com a mais concentrada das preparações-padrão. Ler a porcentagem de transmissão das outras Preparações Padrão, e elaborar um gráfico das transmitâncias versus a concentração de potássio.

Procedimento -

Ajustar o instrumento como indicado em Gráfico Padrão, ler a porcentagem de transmitância da Preparação de prova e calcular o conteúdo de potássio, em mg por 100 ml, da Solução de Ringer Injetável.

F-2.7.1.10 Doseamento de Sódio

Solução Estoque Padrão

Dissolver 254,2 mg de Cloreto de Sódio, previamente seco a 105°C durante 2 horas, em 50 ml de água, transferir a um frasco volumétrico de 1000 ml, diluir com água até completar o volume e misturar. Cada ml desta solução contém 100 µg de sódio.

Preparações Padrão -

Transferir a cada um dos cinco frascos volumétricos de 100 ml, 10 ml de uma solução de um agente umectante não iônico adequado (1 em 500). Diluir o conteúdo de um dos frascos com água até completar o volume para obter um branco. Aos frascos restantes adicionar, respectivamente, 5,0; 10,0; 15,0 e 20,0 ml da Solução Estoque Padrão. Diluir com água até completar o volume e misturar.

Preparação de Ensaio

Pipetar 5 ml de Solução de Ringer Injetável em um frasco volumétrico de 1000 ml que contenha 100 ml de uma solução de um agente umectante adequado (1 em 500) diluir com água até completar o volume e misturar.

Procedimento

Proceder como indicado em Gráfico Padrão em Procedimento no Ensaio para Potássio colocando o fotômetro de chama em transmitância máxima a uma longitude de onda de aproximadamente 589 nm, em lugar de aproximadamente 766 nm. Calcular o conteúdo de sódio, em mg por 100 ml da Solução de Ringer injetável.

F-2.7.1.11 Doseamento de Cloreto: Pipetar 10 ml de Solução de Ringer Injetável para uma cápsula de porcelana e adicionar 140 ml de água e 1 ml de diclorofluoresceína SR. Misturar e titular com nitrato de prata SV 0,1N até que precipite e que o cloreto de prata e a mistura adquiram cor rosa fraco. Cada ml de nitrato de prata 0,1N é equivalente a 3,545 mg de Cl⁻.

F-2.8 SOLUÇÃO DE RINGER LACTATO INJETÁVEL

A solução de Ringer Lactato Injetável é uma solução estéril de Cloreto de Cálcio, Cloreto de Potássio, Cloreto de Sódio e Lactato de Sódio em Água para Injetáveis. Contendo de 95% até 105% de quantidade rotulada de NaCl, de 90% até 110% da quantidade rotulada de KCl, de 90% até 110% da quantidade rotulada de CaCl₂.2H₂O e de 90% e 110% da quantidade rotulada C₃H₅NaO₃. A Solução de Ringer Lactato Injetável não contém agentes antimicrobianos.

F-2.8.1 Especificações e procedimentos de Controle

F-2.8.1.1 Embalagem e Conservação: Conservar em recipientes de dose única de plástico ou vidro, este último preferencialmente do tipo I ou do tipo II.

F-2.8.1.2 Rotulagem: O rótulo responderá ao especificado no Regulamento Técnico para SPGV Item 8.

F-2.8.1.3 Identificação: Responde aos ensaios para Sódio (USP XXIII-191), para Cloreto (USP XXIII-191) e para lactato (USP XXIII-191) e quando está concentrada a metade de seu volume original, ao ensaio de Cálcio (USP XXIII-191) e ao ensaio de chama para Potássio (USP XXIII-191).

F-2.8.1.4 Substâncias pirogênicas: Optar-se-á por um dos seguintes ensaios:

a) Ensaio de pirogênio: Cumpre com os requisitos do ensaio de pirogênio (Anexo M);

b) Ensaio de endotoxinas bacterianas: Realizar-se-á de acordo ao descrito em "Ensaio de endotoxinas bacterianas" Anexo M.3. Não deverá conter mais de 0,5 EU/ml.

F-2.8.1.5 pH (USP XXIII-791) entre 6,0 e 7,5.

F-2.8.1.6 Metais Pesados(USP XXIII-231): Evaporar 67 ml a um volume de 20 ml, adicionar 2 ml de ácido acético 1 N, a seguir diluir com água a 25 ml. Limite: 0,3 ppm.

F-2.8.1.7 Outros requisitos: Cumpre com os "Requisitos gerais para a SPGV" (F.3.1).

F-2.8.1.8 Doseamento de Cálcio

Proceder com a Solução de Ringer Lactato Injetável como indicado no doseamento de Cálcio da Solução de Ringer Injetável.

F-2.8.1.9 Doseamento de Potássio

Proceder com a solução de Ringer Lactato Injetável como indicado no doseamento de Potássio da Solução de Ringer Injetável.

F-2.8.1.10 Doseamento de Sódio

Proceder com a Solução de Ringer Lactato Injetável como indicado no doseamento de Sódio da Solução de Ringer injetável.

F-2.8.1.11 Doseamento de Cloreto

Proceder com a Solução de Ringer Lactato Injetável como indicado no doseamento de Cloreto da Solução de Ringer Injetável.

F-2.8.1.12 Doseamento de lactato

Evaporar 50,0 ml de solução de Ringer Lactato Injetável em um cadinho ou placa adequada, e queimar suavemente até que esteja completamente carbonizado. Separar a massa bem queimada com um bastão de vidro, adicionar 25,0 ml de água e 25,0 ml de ácido sulfúrico 0,1N SV, e aquecer em banho de vapor durante 30 minutos, separando qualquer grumo com um bastão de vidro durante o aquecimento. Filtrar, lavar bem com água quente até que o último lavado seja neutro ao papel de tomassol. Em Seguida esfriar o filtrado (e lavados combinados), adicionar alaranjado de metila SR, e titular o excesso de ácido com hidróxido de sódio 0,1 N SV. Cada ml de ácido sulfúrico 0,1N é equivalente a 8,907 mg de $C_3H_5O_3$.

F-3 REQUISITOS GERAIS:

F-3.1 Requisitos gerais para as Soluções Parenterais de Grande Volume

F-3.1.1 Generalidades

Deve-se ter todos os cuidados na preparação de todas as SPGV, para evitar contaminação com microorganismos e materiais estranhos.

As boas práticas farmacêuticas requerem também que cada recipiente final de SPGV seja submetido individualmente a uma inspeção física, sempre que a natureza do recipiente permitir e que se exclua cada recipiente cujo conteúdo mostre evidência de contaminação com material estranho visível.

F-3.1.2 Água

A Água como matéria-prima para as Soluções Parenterais de Grande Volume deve ser a Água Para Injetáveis, que responda à definição e especificações estabelecidas no Anexo C, item C.2.

F-3.1.3 Substâncias agregadas

As Soluções Parenterais de Grande Volume não devem conter agentes antimicrobianos nem corantes.

As Soluções Parenterais de Grande Volume não deverão conter substâncias estabilizantes a menos que estejam especificadas na monografia correspondente.

F-3.1.4 Volume do envasamento

Os envasamentos de Soluções Parenterais de Grande Volume, deverão conter um ligeiro excesso até 2% do volume rotulado.

A medida do conteúdo do envasamento se efetuará colocando o mesmo em um recipiente calibrado e com graduação adequada.

Nos envasamentos em que não ocorrer escoamento sem ventilação, de pelo menos 90% do volume nominal, deverá constar no rótulo a seguinte advertência: "Deve-se administrar de forma asséptica com filtração do ar de ventilação".

F-3.1.5 Partículas estranhas

Todas as Soluções Parenterais de Grande Volume para infusão de uma dose devem cumprir com os limites de Partículas estranhas, estabelecidas no Ensaio de Partículas Estranhas (F.3.1.10).

Todas as unidade de Soluções Parenterais de Grande Volume devem estar livres de partículas que podem ser observadas em uma inspeção visual ou a olho nu.

NOTA: As Soluções Parenterais de Grande Volume envasadas e rotuladas para uso como solução para irrigação estão isentas dos requisitos do ensaio de partículas estranhas

F-3.1.6 Ensaio de esterilidade

As Soluções Parenterais de Grande Volume devem cumprir os requisitos estabelecidos em Ensaio de Esterilidade (Anexo M.4).

F-3.1.7 Rotulagem

Os rótulos deverão responder aos requisitos gerais estabelecidos no Documento Regulamento Técnico Soluções Parenterais de Grande Volume, item 8.

O envasamento deve ser rotulado de tal forma que, uma área de sua longitude, ou circunferência total fique descoberta, a fim de permitir a inspeção do conteúdo.

NOTA: Os recipientes com Soluções Parenterais de Grande Volume para diálises peritoneal e irrigação devem ser rotulados indicando que o conteúdo não é para uso por infusão intravenosa .

F-3.1.8 Embalagem e Conservação

Em nenhum caso as Soluções Parenterais de Grande Volume para infusão endovenosa deverão permitir a administração de volumes maiores de 1 litro.

As Soluções Parenterais de Grande Volume para irrigação, diálise ou nutrição parenteral, estão isentas da restrição de 1 litro dos requisitos anteriores em relação ao envasado.

F-3.1.9 Esterilização e segurança de esterilidade

F-3.1.9.1 Introdução

Dentro da definição restrita de esterilidade, uma amostra deve ser considerada estéril só quando há ausência completa de microorganismos viáveis nela. Contudo, esta definição absoluta não pode aplicar-se correntemente um lote inteiro do produto acabado devido às limitações no ensaio.

Uma esterilidade absoluta não pode ser praticamente demonstrada sem uma destruição Completa de cada produto acabado. A esterilidade de um suposto lote como estéril se define portanto em termos probabilísticos, onde a possibilidade de encontrar uma unidade de produto contaminado é aceitavelmente remota. Tal estado de segurança de esterilidade somente pode ser estabelecido através do uso de ciclos de esterilização adequados e subseqüentes processamento asséptico, se existente, sob adequadas boas prática de fabricação, e não confiando somente no ensaio de esterilidade. Os princípios básicos para validação e certificação do processo de esterilização são enumerados a seguir:

- (1) estabelecer que o equipamento para o processo possua capacidade de operar dentro dos parâmetro requeridos;
- (2) demonstrar que o equipamento e instrumentação críticos para o controle são capazes de operar dentro dos parâmetros estabelecidos para o equipamento de processo;
- (3) realizar ciclos repetidos que representem a classe operacional requerida do equipamento, empregando um produto real ou simulado. Demonstrar que os processos tenham sido realizados dentro dos limites estabelecidos no protocolo e finalmente que a probabilidade de sobrevida microbiana nos processos, repetidos completamente, não sejam maiores que os limites estabelecidos;
- (4) monitorar o processo validado durante a operação de rotina. Periodicamente, se necessário, certificar e requalificar os equipamentos e instrumentos;
- (5) completar os protocolos e documentar os passos anteriores.

Para cumprir com os limites corretamente aceitáveis e alcançados nos parâmetros de esterilização, é necessário empregar instrumentos e equipamentos adequados para controlar os parâmetros críticos como temperatura e tempo. Um aspecto importante do programa de validação em muitos procedimentos de esterilização implica no emprego de indicadores biológicos. O processo validado e certificado deverá revalidar-se periodicamente. Contudo o programa de revalidação não necessita necessariamente ser tão extenso como o programa original.

A continuação detalha um programa típico para um autoclave de vapor.

O passo de qualificação da instalação se realiza para estabelecer que os controles e outros instrumentos sejam adequadamente delineados e calibrados. Deve arquivar-se a documentação demonstrando a qualidade dos insumos, como vapor, água e ar. O passo de qualificação das operações tem por objetivo confirmar que a câmara vazia funciona dentro dos parâmetros de temperatura em todos os lugares-chaves da câmara indicados no protocolo.

Geralmente é apropriado desenvolver registros de perfil de calor, por exemplo, temperaturas simultâneas na câmara empregando múltiplos sensores de temperatura. Uma variação aceitável típica de temperatura na câmara vazia é de $\pm 1^{\circ}\text{C}$ quando a temperatura na câmara é no mínimo 121°C . O passo confirmatório do programa de validação é a esterilização real dos materiais ou produtos. Esta determinação requer o emprego de sensores de temperatura dentro das amostras dos produtos e uma das seguintes alternativas: amostras dos produtos aos quais se adicionam concentrações adequadas de microorganismos de prova apropriada, ou indicadores biológicos soltos na câmara da autoclave, completamente carregada, com a configuração operacional.

A efetividade da liberação do calor ou penetração dentro dos produtos reais e o tempo de exposição são os dois fatores principais que determinam a letalidade do processo de esterilização. O passo final do programa de validação requer a documentação dos dados de apoio desenvolvidos para executar o programa.

Geralmente se aceita que os produtos injetáveis com esterilização final, ou dispositivos críticos que se pretende que sejam estéreis quando se processa em autoclave, alcancem uma probabilidade de sobrevida microbiana de 10^{-6} , quer dizer, a segurança de que a probabilidade de encontrar microorganismos viáveis no produto esterilizado é menor que um em um milhão. Com produtos termoestáveis, a aproximação geralmente é exceder consideravelmente o tempo crítico necessário para alcançar uma probabilidade de sobrevida microbiana de 10^{-6} (Overkill).

Contudo, com um produto onde uma prolongada exposição ao calor pode afetar prejudicialmente, pode não ser fácil empregar este enfoque.

Neste último caso, o desenvolvimento do ciclo de esterilização depende muito do conhecimento da carga microbiana do produto, baseado no exame, em um período de tempo adequado, de um número considerável de lotes do produto pré-esterilizado.

NOTA: Para o desenvolvimento e validação do Ciclo de esterilização por vapor, referir-se ao Anexo VIII "Validação de ciclos de esterilização por vapor" deste documento.

NOTA: Para o desenvolvimento e validação do ciclo de esterilização por vapor, referir-se ao Anexo VIII "Validação de ciclos de esterilização por vapor" deste documento.

F-3.1.9.2 Ensaio de esterilidade de Lotes

Deve-se reconhecer que o ensaio de esterilidade de referência, poderia não detectar contaminação microbiana se esta estiver presente somente em uma pequena porcentagem dos produtos acabados no lote, devido a que o número especificado de unidades a tomar impõe um limite estatístico significativo sobre a utilidade dos resultados do ensaio. Todavia, esta limitação intrínseca deve ser aceita já que o conhecimento corrente não oferece alternativas não destrutivas para averiguar a

qualidade microbiológica de cada produto acabado no lote, e, não é uma opção factível aumentar o número de amostras significativas.

Os principais meios que apóiam que um lote de produto acabado supostamente estéril cumpre as especificações, consistem na documentação da produção real, o registro de esterilização do lote e os registros de validação adicionais que asseguram que o processo de esterilização possui a capacidade de inativar totalmente a carga microbiana estabelecida no produto, ou um desafio microbiológico maior.

Se considerar que os dados derivados dos estudos de validação da segurança de esterilidade do processo e dos controles do processo fornecem maior segurança de que o lote alcance a baixa probabilidade requerida de conter uma unidade contaminada (comparado com os resultados do ensaio de esterilidade das unidades acabadas amostradas de cada lote), qualquer procedimento de ensaio de esterilidade adotado pode ser mínimo. O ensaio de esterilidade geralmente se realiza diretamente depois da fabricação do lote como um ensaio de qualidade final do produto. Os ensaios de esterilidade empregados nesta forma de controle de manufatura não devem confundir-se com os descritos no Ensaio de Esterilidade (XI.4). Os detalhes do Procedimento podem ser os mesmos com respeito aos meios, inócuos e manipulação das amostras, porém o número de unidades e/ou tempo de incubação escolhido para o ensaio podem diferir. O número deve ser escolhido em relação ao propósito a servir, por exemplo, de acordo a se conceder maior ou menor segurança no ensaio de esterilidade no contexto de todas as medidas para segurança de esterilidade na fabricação. Também, tempos maiores na incubação fariam o ensaio mais sensível para os microorganismos de crescimento lento. Nos ensaios de promoção do crescimento para os meios, os microorganismos de crescimento lento, particularmente são isolados da carga microbiana do produto, deveriam incluir-se com as outras cepas de ensaio. Os resultados de esterilidade negativos ou satisfatórios servem somente como um aporte da evidência existente a respeito da qualidade do lote se todos os registros de produção correspondentes do lote estão em ordem, e se sabe que o processo de esterilização é efetivo.

F-3.1.9.3 Realização, observação e interpretação

As condições para o ensaio de esterilidade devem ser tais que não ofereçam um maior desafio microbiano aos produtos que se analisam que o de uma área de produção, para processamento asséptico. O processamento para o ensaio de esterilidade deveria ser realizado por indivíduos que tenham um alto nível de capacitação em técnicas assépticas. As grandes manipulações assépticas requeridas para realizar um ensaio de esterilidade podem resultar em uma probabilidade de contaminação não relacionada com o produto, da ordem de 10^{-3} . Um nível similar a eficiência geral de uma operação asséptica é comparável a probabilidade de sobrevida microbiana dos Produtos assepticamente processados. Este nível de probabilidade é significativamente maior que o geralmente atribuído a um processo de esterilização terminal, uma probabilidade de uma em um milhão ou 10^{-6} de sobrevida microbiana. Deveriam-se empregar periodicamente produtos acabados reconhecidamente estéreis, deveriam ampliar-se periodicamente como controles negativos, para assegurar a confiabilidade do procedimento do ensaio. Preferivelmente os técnicos que realizam o ensaio deveriam desconhecer que estão analisando controles negativos. Destes ensaios é desejável uma frequência de falsos positivos que não exceda a 2%.

Contudo para os produtos efetivamente esterilizados terminalmente, a menor probabilidade de sobrevida microbiana pode indicar o uso de um ensaio menos extenso que o procedimento especificado no Ensaio de esterilidade. Esta confiabilidade somada à segurança de esterilidade da esterilização terminal depende de um processo de esterilização validado e documentado.

O ensaio de esterilidade só, não é um substituto.

F-3.1.10 Ensaio de Partículas estranhas

F-3.1.10.1 Generalidades

Partículas estranhas são substâncias móveis insolúveis, diferentes de bolhas de gás, presentes não intencionalmente nas soluções parenterais.

As soluções parenterais de grande volume devem estar livres de partículas que podem ser observadas na inspeção visual. Nos seguintes ensaios, para injetáveis de grande volume, os resultados obtidos ao examinar uma unidade isolada ou um grupo de unidades não podem extrapolar com certeza a outras unidades que não tenham sido analisadas.

Devem elaborar-se planos de amostras estatisticamente válidos, baseados em um grupo conhecido de fatores operacionais dados. se quiser obter deduções válidas de dados observados para caracterizar o nível de Partículas Estranhas em um grande grupo de unidades.

F-3.1.10.2 Ensaio

Este ensaio para partículas estranhas é adequado para revelar a presença de partículas cujo eixo longitudinal, ou dimensão linear efetiva é de 10 µm ou superior. Podem ampliar-se procedimentos alternativos para medir partículas, sempre que os resultados obtidos sejam de confiabilidade equivalente.

Todavia, quando aparece uma diferença, ou em caso de uma dúvida, só é conclusivo o resultado obtido pelo procedimento dado neste Regulamento.

F-3.1.10.3 Procedimento

- Nota - Em todo este procedimento: usar luvas adequadas sem pó e material de vidro, equipos escrupulosamente limpos que tenham sido enxaguados sucessivamente com uma solução aquecida de detergentes, água quente, água e álcool isopropílico. Aplicar a água como um jato para frente através da superfície do objeto suspenso verticalmente, trabalhando lentamente de cima para baixo. Realizar o enxágüe com álcool isopropílico sob uma câmara de fluxo laminar equipada com filtros ultra-HEPA (ar particulado de alta eficiência). Deixar secar os objetos sob a câmara contracorrente das demais operações. Preferivelmente, colocar a câmara em uma sala separada com ar-condicionado, filtrado e mantido baixa pressão positiva a respeito da área circulante. Antes de concluir o ensaio, limpar a câmara de fluxo laminar (exceto a superfície dos filtros médios) com um solvente apropriado. Manter uma velocidade de fluxo de ar a 90 +/- 20 pies/minuto).

F-3.1.10.4 Equipamento e membrana filtrante

Usando pinças, retirar uma membrana reticulada de cor contrastante de seu envasamento. Lavar ambos os lados da membrana com uma corrente de água que tenha sido filtrada através de uma membrana adequada para eliminar partículas que tenham uma dimensão efetiva linear maior de 5 μm . Sustentar o filtro em posição vertical, e começar pela parte superior do lado sem reticulado, passando a corrente de trás para adiante através da superfície, trabalhando lentamente de cima para baixo de forma que as partículas se enxáguem passando para o filtro, e repetindo o processo sobre o lado reticulado. Colocar a membrana (o lado reticulado para cima) sobre a base do porta-filtro, e instalar o funil de filtração sobre a base sem deslizar o funil sobre o filtro de membrana. Inverter a unidade armada e lavar o interior do filtro aproximadamente 10 segundos com um lato de água filtrada. Deixar drenar a água, e colocar a unidade sobre o recipiente de filtração.

F-3.1.10.5 Realização

Misturar a solução invertendo o recipiente 20 vezes. Limpar profundamente a superfície externa do recipiente com um jato de água filtrada, e retirar o fechamento cuidadosamente evitando a contaminação do conteúdo. Transferir 25 ml da solução bem misturada no funil, deixar descansar 1 minuto e aplicar vácuo e filtrar. Retirar o vácuo suavemente, e lavar as paredes interiores do funil com um jato de 25 ml de água filtrada. Dirigir o jato de água filtrada de forma tal a lavar as paredes do funil deixando-as sem partículas que podem ficar sobre as paredes, evitando dirigir a corrente sobre a superfície do filtro. Depois que desaparecer a turbulência, filtrar com vácuo e enxaguar. Retirar suavemente a seção superior do equipo filtrante enquanto se mantém o vácuo, interromper o vácuo, e retirar com pinça a membrana. Fixar a membrana em uma placa de petri, usando uma película muito delgada de fixador, se necessário para manter o filtro plano em seu lugar. Deixar secar a membrana com a placa de petri semifechada. Colocar cuidadosamente a placa de petri sobre a platina do microscópio, e contar as partículas sobre o filtro como se descreve mais adiante.

F-3.1.10.6 Determinação

Examinar a membrana completa em um microscópio adequado com um aumento de 100 vezes com a luz incidente em um ângulo de 10° a 20° com a horizontal. Contar o número de partículas que tenham uma dimensão linear efetiva igual ou maior que 10 μm e igual ou maior que 25 μm . Realizar a determinação em um branco, usando um equipo e membrana filtrante como é indicado em Realizações de ensaio, começando com "lavar as paredes internas do filtro com um jato". Subtrair o total obtido no branco do total, não corrigido, obtido na amostra.

- Nota - Para as soluções que contêm dextrose, não enumerar material morfológicamente indistinto que mostre pouco ou nenhum relevo de superfície e que apresente um aspecto gelatinoso ou tipo película. Como em soluções este material consiste em unidades de ordem de 1 μm ou menos, e é provável que seja contado só depois de sua agregação ou deformação da membrana. A interpretação de sua contagem pode ser ajudada com a análise de uma amostra de solução com um contador eletrônico de partículas adequado.

F-3.1.10.7 Interpretação

Examinar amostras e branco em duplicata como se indicado. Se a determinação do branco dá mais de 5 partículas que têm dimensões linear efetiva de 25 µm ou mais, o resultado operacional não é satisfatório e o ensaio não é válido.

Os injetáveis de grande volume para infusão de uma dose cumprem com os requisitos do ensaio se contêm até 50 partículas por ml que sejam iguais ou maiores de 10 µm e até 5 partículas por ml que sejam iguais ou maiores de 25 µm em sua dimensão linear efetiva.

F-4 REAGENTES

F-4.1 Soluções - SR

Ver características, preparação e usos em: "Test Solution (TS)" em USP XXIII páginas 1786-1792.

F-4.2 Soluções - SV

Ver características, preparação e usos em: "Volumetric Solution (VS)" em USP XXIII páginas 1792-1798.

ANEXO G

TRANSPORTE DE SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME

G-1. OBJETIVO

G-2. DEFINIÇÕES

G-3. CONDIÇÕES GERAIS

G-1. OBJETIVO

Este Regulamento estabelece os procedimentos a serem observados, a fim de se evitar que as Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV) sofram alterações durante seu transporte. Na distribuição, nível primário, o cumprimento deste Regulamento é de responsabilidade do fabricante.

G-2. DEFINIÇÕES

G-2.1 Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV)

São soluções em base aquosa, estéreis, apirogênicas, acondicionadas em um recipiente único de 100 ml ou maior e esterilizadas terminalmente. Incluem-se nesta definição tanto as soluções para administração endovenosa quanto as destinadas à irrigação ou à diálise peritoneal. O termo "Parenteral de Grande Volume" não inclui nenhum produto de origem biológica.

G-2.2 Fabricante

Pessoa jurídica que elabora SPGV, com prévia autorização de funcionamento por parte da autoridade sanitária nacional competente.

G-2.3 Distribuidor

Pessoa jurídica que realiza fases de comercialização de SPGV

G-2.3.1 Distribuidor a nível primário

O que entrega em forma direta na cadeia de comercialização, promoção e investigação aplicada, desde o fabricante do produto até o primeiro receptor do mesmo.

G-2.4 Transportador

A empresa que realiza o transporte de SPGV (em caixa fechada).

G-3 Condições Gerais

G-3.1 O transporte de SPGV deve ser feito de maneira tal que não se afete a identidade, integridade ou pureza das mesmas.

G-3.2 A empresa transportadora deve oferecer condições que garantam a execução deste serviço, de acordo com a presente norma.

G-3.3 A pessoa responsável pelo transporte deve ser devidamente orientada e treinada para seguir as indicações desta Norma.

G-3.4 A carga, transporte, descarga e armazenamento dos produtos deve seguir as seguintes recomendações:

G-3.4.1 Os veículos ou depósitos devem estar perfeitamente limpos e isentos de qualquer sujeira ou odor;

G-3.4.2 Não se deve transportar ou depositar os produtos em ambientes úmidos, sem ventilação ou expostos ao sol;

G-3.4.3 As SPGV devem ser transportadas e depositadas sob condições tais de segurança que assegurem que não se afete sua integridade e qualidade. Em especial não devem ser transportadas com os produtos que se enumeram a seguir:

- a) alimentos e materiais perecíveis;
- b) solventes orgânicos;
- c) gases;
- d) substâncias corrosivas e/ou tóxicas;
- e) pesticidas, agrotóxicos;
- f) materiais radiativos;

G-3.4.4 respeitar o empilhamento máximo recomendado pelo fabricante;

G-3.4.5 empilhar os produtos de acordo com os símbolos presentes nas embalagens;

G-3.4.6 deve-se ter cuidado com as embalagens durante o transporte ou armazenamento dos produtos. Evitar jogar, utilizar como assento e caminhar sobre as mesmas, a fim de não danificá-las;

G-3.4.7 proteger as caixas da chuva e sol e do ataque de insetos e roedores;

G-3.5 Qualquer suspeita de danos nos produtos deve ser comunicado imediatamente ao fabricante, a fim de que se tome as providências necessárias;

G-3.6 A entrega de material deve ser realizada na presença de uma pessoa devidamente autorizada pelo estabelecimento para o recebimento do produto;

G-3.7 Em caso de acidente, o transportador deve comunicar imediatamente ao fabricante, a fim de que se tomem as providências necessárias.

ANEXO H

RECEBIMENTO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME

H-1. OBJETIVO

H-2. DEFINIÇÕES

H-3. CONDIÇÕES GERAIS

H-1. OBJETIVO

Este Regulamento estabelece os procedimentos de recebimento, armazenamento e distribuição de soluções parenterais de grande volume, com o objetivo de evitar que as mesmas sofram alterações durante tais operações.

H-2. DEFINIÇÕES

H-2.1 Solução parenteral de grande volume (SPGV).

São soluções em base aquosa, estéreis, apirogênicas, acondicionadas em um recipiente único de 100 ml ou maior e esterilizadas terminalmente. Incluem-se nesta definição tanto as soluções para administração endovenosa quanto as destinadas à irrigação ou à diálise peritoneal. O termo "Parenteral de Grande Volume" não inclui nenhum produto de origem biológica.

H-2.2 Fabricante

Pessoa jurídica que elabora SPGV com a prévia autorização de funcionamento por parte da Autoridade Sanitária Nacional Competente.

H-2.3 Distribuidor

Pessoa jurídica que realiza fases de comercialização de SPGV.

H-2.4 Transportador

A empresa que realiza o transporte de SPGV (em caixa fechada).

H-2.5 Lote

Conjunto de SPGV que se produz em um ciclo de fabricação, cuja característica essencial é a homogeneidade.

H-2.6 Número de lote

Designação impressa no rótulo de cada unidade do produto, constituída por combinações de letras, números ou símbolos, que permita identificar o lote a que esta pertença e, em caso de necessidade localizar e repassar todas as operações de produção, inspeção e controle praticadas durante a fabricação, acondicionamento, armazenamento e distribuição do mesmo.

H-2.7 Quarentena

Retenção temporária de um lote de produto com a proibição de usá-lo até que o mesmo seja aprovado pelo Controle de Qualidade.

H-3. CONDIÇÕES GERAIS

H-3.1 Recebimento

H-3.1.1 A recepção da SPGV deve estar orientada por procedimentos escritos que incluam diretrizes específicas com respeito a cada produto, em um todo de acordo com as recomendações desta Norma.

H-3.1.2 A recepção deve ser efetuada por pessoa devidamente habilitada e treinada quanto às características do produto, de maneira a avaliar suas condições.

H-3.1.3 O responsável pelo recebimento deve consignar e anotar na fatura:

- a) nome do(s) produto(s);
- b) nome do fabricante;
- c) número do lote;
- d) nome do transportador;
- e) número de placa do veículo;
- f) tipo de veículo (fechado, aberto com cobertura, furgão);

- g) condições higiênicas;
- h) condições da carga;
- i) data e hora de chegada.

H-3.1.4 Levar-se-ão em conta as seguintes observações na descarga do material:

- a) evitar golpes que possam ocasionar danos ao produto;
- b) verificar e separar os produtos de acordo com seus números de lote, para facilitar seu armazenamento;
- c) inspecionar visualmente algumas unidades para verificar a integridade das mesmas.

H-3.1.5 Em caso de que o veículo seja considerado inadequado ou que os produtos apresentem danos em sua embalagem externa, a carga deve ser posta em quarentena devidamente identificada e o comprador deverá comunicar por escrito o ocorrido ao fabricante ou distribuidor e enviar a cópia à Autoridade Sanitária, se considerar necessário.

H-3.2 Armazenamento

H-3.2.1 O armazenamento de SPGV deve estar orientado por procedimentos escritos que incluam indicações específicas para cada produto, de acordo com as recomendações deste Regulamento.

H-3.2.2 O lugar de armazenamento deve ter capacidade suficiente para permitir a separação seletiva e ordenada dos produtos e a rotação de estoques.

H-3.2.3 A área de armazenamento deve estar seca, ventilada, protegida de sol e limpa.

H-3.2.4 O armazenamento dos produtos deve ser realizado em condições adequadas de temperatura, umidade e iluminação de acordo com as instruções do fabricante, de maneira a não afetar a identidade e qualidade do produto.

H-3.2.5 O empilhamento das caixas deve ser separado de modo a facilitar a limpeza e seguir as instruções do fabricante quanto ao máximo de caixas a empilhar.

H-3.2.6 O armazenamento deve ser ordenado de maneira que permita individualizar cada lote e dispensar os mesmos em ordem cronológica de suas datas de vencimento.

H-3.3 Distribuição

H-3.3.1 A distribuição de SPGV deve ser orientada por procedimentos escritos que incluam instruções específicas para cada produto, conforme as recomendações deste Regulamento.

H-3.3.2 Antes da distribuição deve-se:

- a) identificar o número de lote e sua data de vencimento;
- b) inspecionar visualmente cada unidade a ser dispensada, e verificar o aspecto da solução e a integridade do recipiente;
- c) transportar o material de forma adequada, evitando comprometer a embalagem e sem retirar a proteção plástica ou de cartolina;
- d) criar um registro de distribuição por lote e área de uso.

Em caso de haver observações de reações adversas ou outras, separar o lote e comunicar imediatamente, por escrito, ao fabricante ou distribuidor e à Autoridade Sanitária se considerar necessário.

ANEXO I

VALIDAÇÃO DO PROCESSO DE ESTERILIZAÇÃO POR VAPOR

I-1. OBJETIVO

I-2. DEFINIÇÕES

I-3. CONDIÇÕES GERAIS

I-4. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

I-5. CRITÉRIOS PARA REVALIDAÇÃO

I-6. RECERTIFICAÇÃO

I-1. OBJETIVO

Esta norma estabelece as condições exigidas para validar um ciclo de esterilização por calor úmido de modo a garantir a eficiência do processo, quer dizer, garantir uma probabilidade de sobrevivência microbiana não superior a 1×10^{-6} (menos de uma unidade não estéril por cada milhão de unidades) para produtos parenterais esterilizados terminalmente.

I-2. DEFINIÇÕES

Para efeitos desta Norma, são adotadas as seguintes definições:

I-2.1 Validação: Programa formal para comprovar a eficiência e reprodutibilidade de uma técnica, operação ou processo.

I-2.2 Validação de ciclos de esterilização: Procedimento que confirma que a letalidade do ciclo é suficiente para garantir uma probabilidade de sobrevivência microbiana não superior a 1×10^{-6} .

I-2.3 Protocolo: Documento contendo uma descrição do programa a seguir na evolução do processo de esterilização.

I-2.4 Certificação: Função administrativa na qual se realiza a revisão e a aprovação do processo, como etapa final do programa de validação.

I-2.5 Esterilização terminal: Procedimento aplicado a recipientes fechados que contêm SPGV, garantindo uma probabilidade de sobrevivência microbiana não superior a 1×10^{-6} no produto.

I-2.6 Esterilidade: A ausência de microorganismos viáveis. Supõe-se que os produtos que cumprem os critérios de esterilização terminal estão estéreis.

I-2.7 Biocarga pré-esterilização: Número de microorganismos viáveis presentes no produto, envasado e fechado, antes da esterilização.

I-2.8 Indicador biológico: É um sistema contendo microorganismos de concentração e resistência térmica conhecidas, do qual se pode antecipar uma taxa de mortalidade previsível quando exposto a parâmetros físicos específicos.

I-2.9 Qualificação: Parte do programa de validação, onde o controle dos parâmetros físicos do sistema de esterilização é avaliado para demonstrar sua adequação para realizar o que foi proposto no processo projetado.

I-2.10 Requalificação: Repetição de uma parte ou de todos os requisitos de qualificação para reavaliar a utilidade do processo.

I-2.11 Estudo de distribuição de calor: Estudo para documentar que a distribuição do meio esterilizante no interior da câmara garanta que todos os recipientes recebam uma quantidade aceitável e uniforme de calor, durante o processo de esterilização.

I-2.12 Estudo de penetração do calor: Estudo para assegurar que o recipiente menos aquecido no interior da carga seja suficientemente exposto ao calor letal.

I-2.13 Valor "D": Tempo, expresso em minutos, à determinada temperatura, necessário para conseguir uma redução logarítmica (ou de 90%) no número de microorganismos.

I-2.14 Valor "z": Número de graus de temperatura necessários, sob condições específicas, para conseguir uma redução logarítmica (ou de 90%) no valor "D".

I-2.15 Valor de "F_{zt}": Tempo equivalente a uma temperatura t e dado a um produto com o propósito de sua esterilização, para um valor específico de z.

I-2.16 Valor de F₀: Tempo equivalente a 121°C e dado a um produto com o propósito de sua esterilização, para um valor de z = 10.

I-3. Condições Gerais

I-3.1 Este documento fixa os procedimentos a seguir para a qualificação e validação do processo de esterilização das SPGV, de modo a garantir sua eficiência.

I-3.2 A esterilização requer uma abordagem multidisciplinar, integrando programas microbiológicos, físicos e de engenharia, para garantir a esterilidade, sem comprometer a qualidade total do produto.

Características das soluções tais como potência, composição química, pH, ausência de partículas, não devem ser adversamente afetadas pelo processo de esterilização.

I-3.3 Uma SPGV está definida como estéril se sofrer uma esterilização terminal. A eficiência da esterilização terminal pode ser estabelecida por uso de indicadores biológicos apropriados e métodos físicos que relacionem a resistência térmica da biocarga de pré-esterilização ao ciclo de esterilização terminal. Neste caso, a resistência ao calor e a biocarga de pré-esterilização devem ser conhecidas e monitoradas.

I-4 CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

I-4.1 Estudos de pré-validação

São um grupo de atividades pré-estabelecidas em procedimentos escritos, que devem ser completadas e documentadas antes que se inicie a validação do ciclo de esterilização.

Os estudos de pré-validação envolvem:

I-4.1.1 Definição dos parâmetros físicos do ciclo, os critérios de controle e os limites de tolerância.

Estes limites devem ser estabelecidos para garantir que se alcance os requisitos mínimos para a letalidade, e que não ocorram efeitos adversos no produto.

I-4.1.2 Documentação adequada de cada operação.

I-4.1.3 Calibração, contra padrões certificados, de todos os equipamentos e instrumentos de medição usados na pré-validação.

I-4.1.4 Determinação das características do produto que podem ser afetadas por influência do processo de esterilização, tais como:

- a) integridade física do recipiente de SPGV durante e depois do processo;
- b) avaliações microbiológicas do sistema de fechamento do recipiente;
- c) estabilidade do produto sob condições de tempo e temperatura.

I-4.1.5 Definição da configuração das cargas e estabelecimentos da densidade da carga para que exista condições uniformemente reprodutíveis de transferência de calor.

I-4.2 Validação

I-4.2.1 Introdução

A validação da esterilização é necessária nas seguintes situações:

- a) para a confirmação da eficiência do processo empregado;
- b) com cada troca das condições de um ciclo;
- c) ao instalar um novo equipamento.

Deverão ser realizados estudos de validação, nos quais todos os critérios de aceitação descritos no protocolo devem ser cumpridos:

A validação deve incluir:

- a) toda a documentação dos equipamentos;
- b) a preparação do protocolo;
- c) os ensaios de classificação para demonstrar a adequação do processo e, portanto, a certificação final.

I-4.2.2 Protocolo de validação

O protocolo de validação da esterilização deve ser preparado com a participação dos técnicos especializados em engenharia, produção e Controle de Qualidade de produtos.

O protocolo deve conter:

I-4.2.2.1 Especificações e identificação do equipamento, produto e processo de esterilização a ser qualificado.

I-4.2.2.2 Especificação do tipo de equipamento a usar para a coleta de dados, método de calibração e intervalos de tempo na coleta de dados:

I-4.2.2.3 Critérios de aceitação para:

- a) Ciclo de esterilização;
- b) Distribuição e penetração de calor;
- c) Controle e desempenho de indicadores biológicos;
- d) Aprovação do processo de esterilização.

I-4.2.3 Qualificação dos equipamentos e instalações

O programa de qualificação deve ser estabelecido antes do uso rotineiro do sistema de esterilização novo ou modificado. A finalidade é assegurar que o equipamento seja capaz de reproduzir os parâmetros dentro dos limites estabelecidos para as especificações do processo.

A qualificação dos equipamento deve incluir a descrição e/ou desenhos, projetos, diagrama de fluxos de:

- a) Câmara de esterilização;
- b) Sistema de encanamento;
- c) Sistema de instrumentação (os instrumentos usados devem ser calibrados contra padrões certificados).

I-4.2.4 Métodos

Identificam os procedimentos básicos para a definição dos ciclos de esterilização em função da termorresistência dos produtos a serem esterilizados.

I-4.2.4.1. Método de probabilidade de sobrevida

- a) Fundamentos e indicações:

O método da probabilidade de sobrevida estabelece os parâmetros do ciclo com base no número de microorganismos que se encontram presentes normalmente no produto a ser esterilizado e em sua resistência térmica.

A combinação destes dados determina a quantidade mínima de calor necessário para reduzir a biocarga de pré-esterilização a uma probabilidade de sobrevida microbiana não superior a 1×10^{-6} .

Geralmente este critério é empregado quando se desenvolve e se validam ciclos de esterilização para produtos termossensíveis. Entretanto, se é aprovado, podem ser empregados para materiais termoestáveis.

- b) Etapas do método de probabilidade de sobrevida:

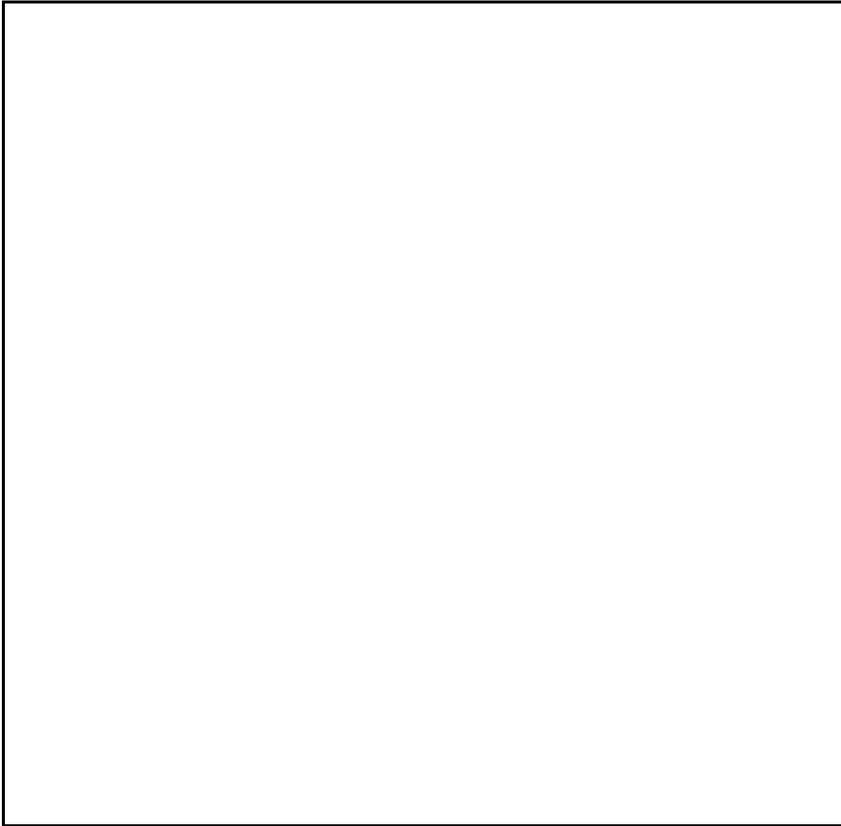


I-4.2.4.2 Método de sobremorte ("overkill")

a) Fundamentos e indicações:

O método de sobremorte estabelece pelo menos a mesma probabilidade de sobrevivência microbiana (não superior a 10^{-6}), sem levar em conta o número de microorganismos viáveis-biocarga e sua resistência térmica. Este método é amplamente empregado quando se esterilizam materiais termoestáveis.

b) Etapas do método de sobremorte.



I-4.3 Estudos de laboratório

I-4.3.1 Estudos de biocarga de pré-esterilização

Consiste na determinação do número de microorganismos associados com o produto. O número e a frequência dos lotes analisados devem ser determinados pelo fabricante com base na variação do número de microorganismos de lote a lote, em potencial crescimento microbiano antes da esterilização e a variação estacional da biocarga.

As contagens microbianas (determinação de número de unidades formadoras de colônias-ufc) de SPGV devem ser realizadas em áreas adequadas para ensaios microbiológicos (fluxo laminar), conforme a seguinte metodologia:

- a) Filtrar um volume adequado da SPGV, contido no recipiente final, através de um filtro de membrana de 0,45 micra (o método de contagem de colônias em placa pode ser utilizado quando o número de microorganismos na solução seja elevado);
- b) Inocular as membranas com um meio de cultivo não seletivo adequado (Soybean Casein Digest Agar, Tryptone Glicose Extract Agar, Eugon Agar) a 30°C-35°C no mínimo de 72 (setenta e duas) horas;
- c) Calcular o número de unidades formadoras de colônias (ufc) por recipientes de SPGV.

I-4.3.2 Estudo de Resistência Térmica (RT) dos microorganismos

Nos produtos termolábeis, o estudo da RT dos microorganismos associados com o produto e definidos no estudo da biocarga de pré-esterilização é necessário para determinar o tempo mínimo de esterilização, para uma redução decimal da biocarga a determinada temperatura (Valor D), de modo a oferecer uma garantia aceitável para o processo. Os microorganismos resistentes devem ser aqueles periodicamente isolados de vários produtos, que por meio de ensaio de seleção demonstram ser resistentes ao calor

I-4.3.2.1 Sistemas para a determinação da RT dos microorganismos

Existem diversos tipos de aparatos para a determinação precisa e reprodutível da RT dos microorganismos. Os mais simples são:

a) Banho de azeite ou glicerol: Ampolas vedadas ou tubos capilares contendo a suspensão líquida dos microorganismos se submergem em banho de azeite ou glicerol a uma determinada temperatura, constante, por um tempo também determinado.

b) Retorta em miniatura ou autoclave: Vários tipos de amostras (suspensão em ampolas, tiras de papel inoculadas, esporos inoculados em veículos sólidos, ou produtos inoculados) podem ser expostos dentro da câmara, que pode ministrar fases rápidas de aquecimento e esfriamento durante o período de exposição.

I-4.3.2.2 Ensaio de seleção de RT para a biocarga de um produto.

O objetivo dos ensaios de seleção é selecionar os microorganismos resistentes para os quais o valor D deve ser determinado:

a) Dar um choque térmico na solução durante 10 a 15 (dez a quinze) minutos a 80°C-100°C, para eliminar células vegetativas e estimular a esporulação dos microorganismos;

b) Utilizar a suspensão de esporos resultantes para a determinação do valor D.

I-4.3.3 Determinação do valor D (redução decimal de biocarga, a determinada temperatura).

I-4.3.3.1 Metodologia:

a) Com as formas esporuladas obtidas nos ensaios de seleção, inocular amostras de SPGV, em duplicata, com um número conhecido de esporos ou utilizar tiras de papel ou veículos sólidos contendo também um número conhecido de esporos;

b) Preparar controles positivos para determinar o número de esporos na suspensão (ou tira, etc.) a ser analisada. O número de esporos necessários será baseado no esquema de cada experimento, porém geralmente está em ordem de (10^4) a (10^7) esporos por amostras;

c) Expor pelo menos 05 (cinco) amostras a uma temperatura especificada durante, pelo menos 3 (três) intervalos de tempo diferentes, para determinar o número de sobreviventes (Cálculo do valor D).

I-4.3.3.2 Cálculo do valor D

O valor D ou tempo de redução decimal, a uma determinada temperatura é o tempo necessário para inativar 90% da população microbiana do produto e pode ser calculado por curvas de sobrevida (contagem ufc) ou pelo método de frações negativas.

a) Cálculo por curvas de sobrevida (contagem de ufc).

a1) Com os dados de sobrevida, realizar uma curva semilogarítmica, colocando em um gráfico o logaritmo do número de sobreviventes (no eixo y) e o tempo de aquecimento a uma determinada temperatura (no eixo x).

a2) Ajustar a reta de regressão linear, seguindo uma equação de $y = a + bx$

Considerando:

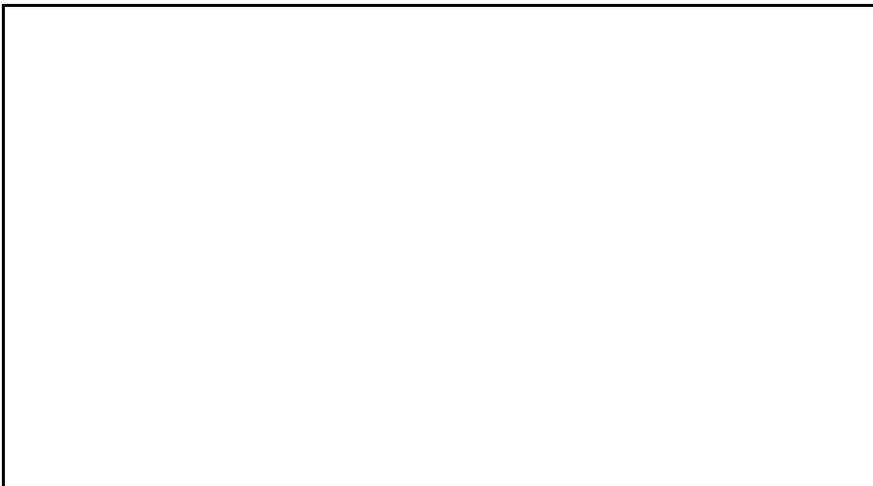
$y = \log_{10}$ do número de sobrevivente no tempo x.

x = tempo de aquecimento a uma temperatura determinada.

a = intersecção do eixo y a tempo 0.

b = inclinação da reta.

O valor D é a recíproca negativa da inclinação da reta.



Tempo (minutos)

Fig. 1 - Curva de sobrevida

b) Cálculo por método de frações negativas.

b1) Pelo menos 10 (dez) amostras inoculadas com o mesmo número de esporos são aquecidas a uma temperatura determinada durante, pelo menos 3 (três) intervalos de tempos diferentes.

b2) Logo após o aquecimento, as amostras são incubadas em meio adequado (Soybean Casein Digest Medium, Thioglycolate Fluid, etc) a uma temperatura ideal para o crescimento dos microorganismos, no mínimo de 7 (sete) dias.

b3) Após 7(sete) dias de incubação registrar a fração das amostras negativas (sem crescimento) sendo:

U = tempo de exposição a temperatura especificada.

A = concentração inicial de microorganismos na amostra.

B = $2.303 \log_{10} (n/q)$.

n = número total de amostras inoculadas.

q = número total de amostras negativas após a esterilização.



I-4.3.4 Determinação do valor z (número de graus de temperatura necessários para obter uma redução logarítmica do valor D).

O valor z, se define como o número de graus de temperatura necessários para mudar o valor D em um fator de 10; é útil para realizar cálculos que permitam a comparação da letalidade dos esporos a diferentes temperaturas.

Para fins de cálculo, quando envolve a resistência térmica dos microorganismos naturais, é apropriado pressupor um valor $z = 10^{\circ}\text{C}$.

Quando se utilizam indicadores biológicos para medir a letalidade durante a validação, deve-se verificar o valor z dos mesmos, já que podem existir discrepâncias entre os valores de F_0 determinados por sensores de temperatura (F_0 pressupõe um $z = 10^{\circ}\text{C}$) e valores de F determinados por indicadores biológicos quando o valor z dos indicadores varia significativamente de 10°C .

I-4.3.5. Cálculo da probabilidade de sobrevivência e do valor F mínimo necessário para a esterilização: usando os dados da biocarga e os valores D e Z

O valor usado para representar a biocarga, é geralmente o número máximo de microorganismos (contagem total por recipiente) encontrado em um dado produto. Quando existe preocupação pelos efeitos adversos de um aquecimento excessivo, é aceitável considerar a biocarga como um número máximo de bactérias formadoras de esporos por recipiente de produto. Os valores D usados nos cálculos do processo são geralmente aqueles obtidos nos microorganismos mais resistentes isolados em um produto, pressupondo-se que toda a população esteja constituída pelo microorganismos mais resistentes ao calor.

I-4.3.5.1. Determinação da probabilidade de sobrevivência.

Quando se conhece o valor F para um ciclo de esterilização, a probabilidade de sobrevida microbiana para este ciclo é calculada através da seguinte fórmula:



onde:

B = probabilidade de sobrevida (nível máximo aceitável para a probabilidade de sobrevida = 1×10^{-6}).

A = biocarga do produto.

D = tempo necessário para reduzir em 90% a população de microorganismos mais resistentes encontrados em um produto.

F = letalidade mínima necessária, pressupondo $z = 10^\circ\text{C}$ expressa como o número de minutos em que o recipiente mais frio na carga deve ser aquecido à temperatura especificada.

I-4.3.5.2 Determinação do valor F mínimo necessário

Quando se conhece a biocarga do produto, a resistência dos microorganismos naturais e o nível máximo de sobre vida microbiana aceitável, F se calcula pela seguinte fórmula:

$$F = D (\log_{10} A - \log_{10} B)$$

B = nível máximo aceitável para a probabilidade de sobrevida

I-4.3.5.3 Determinação do tempo de exposição.

O tempo de exposição de um ciclo de esterilização necessário para fornecer o valor F mínimo exigido pode ser determinado da seguinte maneira:

Estabelecer o ponto frio da carga por sensores de temperatura e ajustar o tempo de esterilização, de modo que o recipiente mais frio esteja à temperatura de exposição pelo tempo especificado. Isto não considera a letalidade adicional recebida pelo produto durante as fases de aquecimento e esfriamento do ciclo de esterilização.

I-4.4 Estudos industriais

A validação de um novo processo de esterilização devido às novas condições do ciclo ou novos equipamentos, inclui estudos de classificação nos quais se devem cumprir todos os critérios de aceitação descritos no protocolo. Cada câmara de esterilização (autoclave) de produção deve ser qualificada. Quando uma série de autoclaves idênticas tenha sido qualificada para um mesmo ciclo de esterilização, poder-se-á biovalidar novos produtos em qualquer das autoclaves idênticas.

Se um produto novo puder ser esterilizado usando um ciclo previamente qualificado por sua semelhança a um produto já qualificado, o produto novo pode ser qualificado por equivalência só para ser esterilizado empregando aquelas autoclaves qualificadas.

I-4.4.1 Estudos de distribuição de calor

I-4.4.1.1 Introdução

Estes estudos devem ser realizados em toda autoclave para cada configuração de carga e para cada tamanho de recipiente a não ser que se estabeleça um tamanho particular que represente o tamanho menos ideal. Deve-se realizar estudos suficientes para confirmar que a distribuição de calor é uniforme e reproduzível em toda a câmara. Cada estudo deve empregar um mínimo de 10 (dez) sensores de temperatura (calibrados antes e depois de seu uso nos estudos) que serão expostos em meio esterilizante dentro do autoclave.

Os estudos de distribuição de calor deverão repetir sempre que exista qualquer alteração na configuração da carga ou qualquer modificação no autoclave que possa alterar a distribuição de calor.

I-4.4.1.2 Colocação de sensores de temperatura na carga

Deve-se distribuir um número adequado de sensores de temperatura no espaço geométrico do autoclave para que as zonas verticais e horizontais fiquem representadas. Colocar um dos sensores de temperatura em posição próxima ao sensor de temperatura do registrador do autoclave. Cada sensor deve ser situado em posição definida e deve permanecer nesta posição durante todo o estudo, assegurado por dispositivos de fixação e não deve estar apoiado sobre os produtos ou as superfícies internas da autoclave.

4.4.1.3 Critérios de aceitação dos estudos de distribuição de calor

- a) Não devem apresentar variações de temperatura superior a 2°C acima ou abaixo da média das temperaturas de todos os sensores, durante o período em que as cargas permaneçam à temperatura de exposição.
- b) Os sensores de temperatura devem ser calibrados antes e depois de cada estudo e os resultados das calibrações não devem apresentar variações de temperaturas de $\pm 0,5^\circ\text{C}$ com respeito ao termômetro de referência.
- c) Os parâmetros operacionais do ciclo de esterilização devem obedecer às especificações do protocolo.
- d) A diferença de temperatura entre o sensor do registrador de temperatura da autoclave e do sensor em estudo não deve variar mais de 1,0°C.
- e) Deve haver pelo menos 9 (nove) sensores funcionando corretamente durante o estudo.

I-4.4.2 Estudos de penetração de Calor

I-4.4.2.1 Introdução

Os estudos de penetração de calor são realizados para assegurar que os envasamentos mais frios, dentro de uma determinada configuração de carga, estejam expostos

consistentemente a suficiente letalidade térmica. Devem ser realizados em cada câmara usando pelo menos as configurações de carga máxima e mínima. Realizar o estudo em envasamentos de diferentes tipos e tamanhos. O envasamento deve conter o volume de enchimento máximo com uma solução com características de aquecimento tão lento como a de aquecimento mais lento entre as soluções a esterilizar.

I-4.4.2.2 Colocação dos sensores de temperatura na carga

a) Em cada estudo se deve empregar no mínimo 10 (dez) recipientes com um sensor de temperatura submerso em solução, situada no setor de carga previamente determinado.

b) Para cada estudo podem-se usar 10 (dez) envasamentos inoculados com um indicador biológico que podem ser os mesmos 10 (dez) envasamentos com sensores ou unidades diferentes, colocados em posição adjacentes aos sensores de temperatura.

c) Realizar um número suficiente de estudos de penetração de calor para determinar se o valor de F_0 pré-estabelecido se reproduz consistentemente através de toda a autoclave.

Os dados empregados para calcular o valor F_0 devem ser obtidos na etapa do ciclo de esterilização onde a temperatura no interior do autoclave está estabilizada e tenha alcançado os valores especificados no protocolo, de acordo com o estabelecido nos estudos de distribuição de calor.

d) Deve-se fixar o sensor de temperatura ao recipiente cheio com solução, de modo que possa submergir no líquido sem tocar nas paredes do recipiente. Dado que cada recipiente possui características próprias, o fabricante deve desenvolver dispositivos funcionais que garantam que o sensor tenha boa colocação, além de permanecer imobilizado em posição pré-estabelecida dentro da autoclave, durante os estudos. As unidades com sensores não devem apresentar vazamentos.

e) Distribuir as 10 (dez) unidades com sensores no espaço geométrico interior da autoclave, variando as posições de estudo em estudo, de modo a detectar possíveis setores de aquecimento lento. Recomenda-se o emprego de um programa de computação para calcular a posição sem previsão dos sensores.

I-4.4.2.3 Critérios de aceitação dos estudos de penetração de calor

a) Os sensores de temperatura devem ser calibrados antes e depois de cada estudo e os resultados das calibrações não devem apresentar variações de temperatura de $\pm 0,5^\circ\text{C}$ com respeito ao termômetro de referência.

b) Deve-se cumprir com parâmetros de operação de ciclo de esterilização de acordo com o especificado no protocolo.

c) Devem funcionar corretamente pelo menos 9 (nove) sensores durante o estudo.

d) Os recipientes com sensores de temperatura não devem apresentar vazamentos durante o estudo.

95	0.002	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
96	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.004	0.004	0.004	0.004
97	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.005	0.005	0.005
98	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006	0.006
99	0.006	0.006	0.006	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.008
100	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.009	0.009	0.009	0.009	0.010
101	0.010	0.010	0.010	0.010	0.011	0.011	0.011	0.011	0.012	0.012
102	0.012	0.013	0.013	0.013	0.013	0.014	0.014	0.014	0.015	0.015
103	0.015	0.016	0.016	0.017	0.017	0.017	0.018	0.018	0.019	0.019
104	0.019	0.020	0.020	0.021	0.021	0.022	0.022	0.023	0.023	0.024
105	0.024	0.025	0.026	0.026	0.027	0.027	0.028	0.029	0.029	0.030
106	0.031	0.032	0.032	0.033	0.034	0.035	0.035	0.036	0.037	0.038
107	0.039	0.040	0.041	0.042	0.043	0.044	0.045	0.046	0.047	0.048
108	0.049	0.050	0.051	0.052	0.054	0.055	0.056	0.057	0.059	0.060
109	0.062	0.063	0.064	0.066	0.067	0.069	0.071	0.072	0.074	0.076
110	0.077	0.079	0.081	0.083	0.085	0.087	0.089	0.091	0.093	0.095
111	0.097	0.100	0.102	0.104	0.107	0.109	0.112	0.115	0.117	0.120
112	0.123	0.126	0.128	0.131	0.135	0.138	0.141	0.144	0.148	0.151
113	0.154	0.158	0.162	0.166	0.169	0.173	0.177	0.182	0.186	0.190
114	0.194	0.199	0.204	0.208	0.213	0.218	0.223	0.229	0.234	0.239
115	0.245	0.251	0.256	0.262	0.268	0.275	0.281	0.288	0.294	0.301
116	0.308	0.315	0.323	0.330	0.338	0.346	0.354	0.362	0.371	0.379
117	0.388	0.397	0.406	0.416	0.425	0.435	0.446	0.456	0.467	0.477
118	0.489	0.500	0.512	0.523	0.536	0.548	0.561	0.574	0.587	0.601
119	0.615	0.629	0.644	0.659	0.674	0.690	0.706	0.723	0.739	0.757
120	0.774	0.792	0.811	0.830	0.849	0.869	0.889	0.910	0.931	0.953
121	0.975	0.997	1.021	1.044	1.069	1.094	1.119	1.145	1.172	1.199
122	1.227	1.256	1.285	1.315	1.346	1.377	1.409	1.442	1.475	1.510
123	1.545	1.581	1.618	1.655	1.694	1.733	1.774	1.815	1.857	1.901
124	1.945	1.990	2.037	2.084	2.133	2.182	2.233	2.285	2.338	2.393
125	2.448	2.505	2.564	2.624	2.685	2.747	2.811	2.877	2.944	3.012
126	3.082	3.154	3.228	3.303	3.380	3.459	3.539	3.622	3.706	3.792
127	3.881	3.971	4.063	4.158	4.255	4.354	4.455	4.559	4.665	4.774
128	4.885	4.999	5.116	5.235	5.357	5.481	5.609	5.740	5.873	6.010
129	6.150	6.293	6.440	6.590	6.744	6.901	7.061	7.226	7.394	7.566

130	7.743	7.923	8.108	8.296	8.490	8.687	8.890	9.097	9.309	9.526
131	9.747	9.974	10.207	10.445	10.688	10.937	11.192	11.452	11.719	11.992
132	12.271	12.557	12.850	13.149	13.455	13.769	14.089	14.418	14.753	15.097
133	15.449	15.808	16.177	16.554	16.939	17.334	17.737	18.151	18.573	19.006
134	19.449	19.902	20.365	20.840	21.325	21.822	22.330	22.850	23.382	23.927

I-4.5 Biovalidação pelo método de probabilidade de sobrevivência

I-4.5.1 Introdução

O método estabelece os parâmetros do ciclo com base no número de microorganismos presentes no produto antes da esterilização (biocarga) e a resistência térmica dos referidos microorganismos.

A combinação do número e da resistência térmica determinará a quantidade de calor requerida para alcançar a probabilidade de sobrevivência microbiana no produto a um valor não superior a 10^{-6} microorganismos. Geralmente este método se emprega na validação de ciclos de esterilização de produtos termolábeis.

I-4.5.2 Os estudos microbiológicos para a biovalidação devem incluir:

- a) Programa de monitoração microbiológica ambiental.
- b) Programa de monitoração de biocarga pré-esterilização e de determinação da resistência térmica do microorganismos.
- c) Estudos de laboratório dos valores de D e Z dos bioindicadores.
- d) Avaliação dos dados microbiológicos com o objetivo de assegurar que a letalidade do processo responde às especificações projetadas para a esterilização.

I-4.5.3 Metodologia

I-4.5.3.1 Preparação dos recipientes inoculados com bioindicador na carga de esterilização.

- a) Usar 10 (dez) recipientes cheio com solução recentemente preparada, e inocular cada um deles com a suspensão de esporos na magnitude aproximada a 10^6 e 10^7 .

Os microorganismos a serem utilizados como bioindicadores devem ser selecionados a partir da biocarga de pré-esterilização com base em sua resistência ao calor.

- b) Os sensores de temperatura devem ser colocados nos recipientes inoculados ou em posições adjacentes aos mesmos.

I-4.5.3.2 Preparação e contagem dos controles positivos

- a) Preparar 2 (dois) recipientes inoculados de modo similar ao indicado em 4.5.31(a) para controle positivo.
- b) homogeneizar a solução dentro dos recipientes, agitando vigorosamente por 3 (três) a 5 (cinco) minutos.
- c) Pipetar 1,0 ml de amostras e efetuar uma série de diluições 1:10 em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% até obter uma concentração final de aproximadamente 30-300 esporos por ml. Inocular as diluições em triplicata, em placa de petri com meio de cultura e incubar por 24 (vinte e quatro) horas -72 (setenta e duas) horas.
- d) Efetuar a contagem de unidades formadoras de colônias (UFC).

NOTA: Os meios de cultura a serem utilizados e as condições do ensaio e incubação dependerão do tipo de microorganismo utilizado como bioindicador.

I-4.5.3.3 Ensaio dos recipientes inoculados

- a) Recolher os recipientes inoculados e esterilizados imediatamente depois de completado o ciclo de esterilização;
- b) Considerar os recipientes como amostras para ensaio de esterilidade, efetuando o ensaio por método de filtração por membrana em um ambiente adequado.
- c) Incubar durante 7 (sete) dias a membrana em meio de cultura e condições medicadas para os microorganismos utilizados como bioindicadores.
- d) Efetuar a contagem de UFC ou utilizar o método de frações negativas a fim de determinar o número de sobreviventes.

I-4.5.3.4. Avaliação dos resultados

Determinar a letalidade efetiva do ciclo de esterilização mediante a seguinte equação:

$$F^z_t = D^z_t (\log_{10}A - \log_{10}B)$$

Onde:

D^z_t = valor determinado previamente por estudos do laboratório para o bioindicador empregado.

A = número de esporos inoculados por recipiente.

B = número de microorganismos sobreviventes por recipiente.

Quando se utiliza o método de fração negativa.

$$B = 2.303 \log_{10} (n/q).$$

Onde:

n = número total de recipientes inoculados .

q = número de recipientes inoculados negativos.

I-4.6 Calibração dos indicadores biológicos para o método de sobremorte

I-4.6.1 Introdução

Os indicadores biológicos são utilizados na validação para medir a letalidade produzida pelo ciclo de esterilização de maneira a assegurar que a probabilidade de sobrevivência microbiana seja não superior a 1×10^{-6} . Os indicadores biológicos que são utilizados devem ser calibrados antes de seu uso, sejam de origem comercial ou preparados em laboratório.

Quando a letalidade do ciclo seja suficiente para produzir 12 log de redução em microorganismos que tenham um valor D de 1(um) minuto, não será necessário efetuar estudos rotineiros de biocarga nem de resistência térmica em produtos isolados.

I-4.6.2 Microorganismos utilizados como indicadores biológicos.

Devido à sua elevada resistência a calor utilizam-se freqüentemente como microorganismos de prova tanto em *Clostridium sporogenes* como em *Bacillus stearothermophilus*.

O número e resistência térmica da população de esporos são critérios importantes na seleção de indicadores biológicos para o processo de esterilização por vapor.

I-4.6.3 Tipos de suporte

O tipo de suporte é um fator importante na determinação dos valores D e Z dos indicadores biológicos por poder afetar a resistência dos mesmos;

Freqüentemente são utilizados os seguintes tipos de suporte:

- a) microorganismos suspensos em solução.
- b) tiras de papel.
- c) material da mesma composição que a do produto a ser esterilizado.

Os valores de D e Z devem ser determinados utilizando o mesmo tipo de suporte usado para controlar o ciclo de esterilização.

I-4.6.4 Determinação de valor D (redução decimal de indicador biológico)

I-4.6.4.1 Metodologia

a) Inocular amostras de SPGV, por duplicata, com uma suspensão que contenha um número conhecido de esporos do indicador biológico selecionado.

b) Preparar controles positivos para determinar o número de esporos na suspensão (ou tira, etc.) a ser ensaiada. O número de esporos necessários deverá basear-se no esquema de cada experiência, porém, geralmente a ordem é de 10^4 a 10^7 esporos por amostras.

c) Expor pelo menos 5 (cinco) amostras a uma temperatura determinada por, pelo menos 3 (três) intervalos de tempo diferentes, a fim de determinar o número de sobreviventes (cálculo do valor D).

I-4.6.4.2 Cálculo

O valor D, ou tempo de redução decimal, à determinada temperatura, é o tempo necessário para inativar 90% da população microbiana do produto por método de fração negativa, de acordo a descrição em 4.3.3.2 (a) e (b) desta norma.

I-4.6.5 Determinação do valor de Z (número de grau de temperatura necessários para obter a redução logaritmica do valor D).

Define-se o valor de Z como o número de grau de temperatura necessários para trocar o valor de D por um fator de 10. Pode-se determinar mediante o estabelecido no ponto 4.3.4 desta norma.

I-4.6.6 Determinação do valor F_0

Recomenda-se o uso de *Bacillus stearothermophilus* como indicador biológico para ciclos de esterilização de produtos resistentes ao calor, devido à sua elevada resistência térmica. O valor D destes indicadores biológicos deve ser maior de 1 (um) minuto.

$$F_0 = D_{121} (\log_{10}A - \log_{10}B)$$

Onde:

F_0 = Tempo a 121°C necessário para reduzir em 90% a população de microorganismos.

A = Concentração inicial de esporos por recipientes.

B = Nível máximo aceitável para uma probabilidade de sobrevida de 1×10^{-6} .

I-4.7 Biovalidação por método de sobremorte ("overkill")

I-4.7.1 Introdução

O método estabelece os parâmetros do ciclo com base na resistência térmica dos indicadores biológicos utilizados no processo de validação e a concentração de esporos presentes no suporte utilizado no ensaio.

Devido à sua elevada resistência térmica se utilizam freqüentemente como indicadores biológicos o Cl, sporogenes e o B.stearothermophilus. Também se podem utilizar outras espécies bacterianas formadoras de esporos, sempre que sejam devidamente calibradas.

I-4.7.2 Os estudos microbiológicos para biovalidação devem incluir:

- a) Suporte inoculado com um volume conhecido de uma suspensão calibrada de esporos.
- b) Controles positivos para verificar o conteúdo inicial.
- c) Estudos microbiológicos a efetuar durante os ensaios de penetração de calor em 10 (dez) pontos da autoclave, de maneira a assegurar que se achem representados os pontos frios da autoclave.
- d) Carga padrão idêntica à especificada para o uso rotineiro da produção.

I-4.7.3 Metodologia

I-4.7.3.1 Ensaio do produto com indicadores biológicos.

- a) Inocular com o indicador biológico 10(dez) recipientes que contenham o produto.
- b) Retirar os recipientes inoculados imediatamente depois de esterilizados.
- c) Considerar os recipientes como amostras para ensaio de esterilidade e realizar os ensaios em um ambiente adequado.
- d) Inocular em um meio de cultura apropriado para o crescimento de microorganismos (Trypticase Soy Broth) colocar à temperatura ideal para seu crescimento e deixar por um período não inferior a 72 (setenta e duas) horas.
- e) Registrar o número de indicadores biológicos com resultados positivos e negativos enquanto ao desenvolvimento dos microorganismos.

I-4.7.3.2 Avaliação dos resultados

Calcular a letalidade efetiva do ciclo de esterilização mediante a equação.

$$F^z_t = D^z_t(\log_{10}A - \log_{10}B)$$

Onde:

D^z_t = Valor previamente determinado por estudos de laboratório para o indicador biológico utilizado.

A = número de esporos inoculados por recipiente.

B = número de microorganismos sobreviventes por recipiente.

Quando se utiliza o método de fração negativa deve-se usar a seguinte equação:

$$B = 2.303 \log_{10} (n/q)$$

Onde:

n = número total de recipientes inoculados

q = número de recipientes inoculados negativos quanto ao crescimento de microorganismos.

I-4.8 Critérios de aceitação da biovalidação

I-4.8.1 Considera-se aceitável o estudo de penetração de calor quando, depois dos requisitos estabelecidos em I-4.4.2.3, todas as unidades inoculadas submetidas ao ensaio de esterilidade não mostraram crescimento de microorganismos.

I-4.8.2 Se ocorrer a presença de um falso positivo pode-se aceitar a biovalidação, caso seja demonstrado logo após ensaio microbiológico, que o microorganismo positivo é diferente do utilizado como indicador biológico.

I-4.8.3 A contagem de microorganismos dos recipientes de controle deve ser igual, ou maior de 4×10^5 .

I-4.8.4 Pelo menos 9 (nove) unidades das inoculadas devem estar íntegras (sem perda de solução).

4.9 Condições de carga de autoclave

Os estudos de qualificação devem utilizar a carga máxima e mínima da autoclave. Se os resultados obtidos mostrarem variações significativas na distribuição de calor, também deverão ser efetuados estudos com cargas intermediárias.

I-4.10 Modificações nos produtos e/ou seu recipiente

I-4.10.1 Será requerida uma nova validação se houver mudanças significativas no recipiente.

I-4.10.2 Também se requer novos estudos de validação que confirmem a eficácia do processo, em caso de haver troca na composição, viscosidade, volume da solução ou da capacidade do recipiente que poderá afetar os valores de transferência do calor.

I-4.11 Avaliação dos resultados

A documentação, incluindo protocolos, dados obtidos dos instrumentos, procedimentos, validação e classificação, deve ser revisada pelo responsável pela Garantia de Qualidade que aprovará, por meio de uma certificação formal a validação do processo para esterilizar com segurança os produtos especificados no protocolo. No caso em que os dados não sejam considerados suficientemente confiáveis, deve-se solicitar novos estudos antes da liberação do processo em etapa de validação.

I-5 Critérios para a revalidação

I-5.1 Deve-se planejar um estudo simples de qualificação periódica com o objetivo de detectar mudanças inadvertidas. O período de tempo deve ser determinado pelas características do processo de produção.

I-5.2 Nos intervalos de tempo que se especificarem devem-se, requalificar equipamentos e procedimentos, empregando métodos de engenharia ou microbiológicos.

I-5.3 Depois de efetuar qualquer modificação no equipamento deve-se efetuar um estudo simples de qualificação a fim de demonstrar que o processo de esterilização não foi alterado.

I-5.3.1 A manutenção regular preventiva ou corretiva ou a reposição de partes equivalentes não obrigam a novos estudos de revalidação.

I-5.3.2 Se a manutenção implicar em componentes eletrônicos ou de controle, deverá ser efetuada uma revalidação, a menos que se possa demonstrar que não se produzirão alterações significativas como resultado da manutenção.

I-5.4 Se não efetuar uma revalidação por alguma das razões expostas, deverá ser realizada a mesma com intervalos não superiores a um ano.

I-6 Recertificação

Deverá ser efetuada ao longo de cada estudo de revalidação, com o objetivo de revisar, documentar e aprovar os estudos efetuados.

ANEXO J

TAMPAS DE ELASTÔMERO PARA SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME

J-1. OBJETIVO

J-2. CONDIÇÕES GERAIS

J-3. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

J-4. MÉTODOS DE ANÁLISES

J-5. ACEITAÇÃO E REJEIÇÃO

J-1 OBJETIVO

Este Regulamento fixa as condições exigíveis relativas aos aspectos físicos, químicos e biológicos para elastômeros naturais ou sintéticos, utilizados como tampas de recipientes contendo SPGV.

J-2 CONDIÇÕES GERAIS

Um tampão de elastômero natural ou sintético para recipientes com SPGV deve:

- a) estar sujeito a exigências especiais, principalmente no que se refere aos componentes solúveis, devido a seu contato com medicamentos das mais diversas composições;
- b) ser analisado pelo fabricante, quanto à possibilidade de desprender seus componentes e a incompatibilidade com o produto;
- c) ser usado uma única vez;
- d) ter a garantia do fabricante de que todas as peças de uma entrega tenham sido fabricadas com material da mesma formulação e que apresente as mesmas propriedades. Cada lote deve ser examinado separadamente;
- e) estar livre de matérias estranhas, pó, fibras, partículas de elastômero, pigmentos e de qualquer substância que possa ceder, em particular, substâncias tóxicas, pirogênicas, de ação bacteriostática ou bactericida e hemolíticas;
- f) ser armazenado a temperatura entre 0°C e 30°C ao abrigo da luz e da radiação ultravioleta;
- g) ser lavado, antes do uso, de acordo com as instruções específicas previstas pelo fabricante e que dependam do material com o qual foi fabricado.

J-3 CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

J-3.1 REQUISITOS FÍSICOS

J-3.1.1 Cor

A cor de cada lote de tampas de elastômero deve ser uniforme.

J-3.1.2 Dureza

A dureza "Shore", de acordo com o método descrito no item J-4.3.2, não deve variar de $\pm 15\%$ do padrão, dentro do período de aplicação, garantido pelo fabricante e sem a influência de outras substâncias.

J-3.1.3 Fragmentação

Somente para tampas que possuam um lugar para ser perfurado com agulhas hipodérmicas. Deve apresentar, como máximo, uma média de 5 fragmentos por tampa de elastômero, de acordo com o método descrito em 4.3.3.

NOTA - O aparecimento de fragmentos depende de numerosas particularidades, inclusive o do modo de punção. Mesmo utilizando uma agulha hipodérmica nova, com boa ponta e bem polida, podem-se produzir fragmentos.

J-3.1.4 Penetrabilidade

Somente para tampas que possuam um lugar para perfurar com agulha hipodérmica. A força necessária para obter a penetração de uma agulha hipodérmica em tampas de elastômero não deve ser superior a 1000g, de acordo com o método descrito em J.4.34.

J-3.1.5 Compatibilidade com produtos injetáveis

Realizar o ensaio somente com cada produto novo segundo o indicado no J-4.3.5.

J-3.1.6 Embalagem e identificação

As tampas devem ser embaladas, limpas, protegidas de pó e de luz, identificadas com um rótulo que indique:

- a) declaração do conteúdo;
- b) data de fabricação;
- c) número de lote;
- d) identificação do fabricante.

J-3.2 Requisitos químicos

As tampas de elastômero utilizados no recipiente de SPGV devem cumprir as exigências da Tabela I.

TABELA I

ANÁLISES	ESPECIFICAÇÕES
Aspecto da solução extrativa	Passa o ensaio
Metais pesados	Máximo 2.0 ppm
Amônia	Máximo 2.0 ppm
Cloretos	Máximo 4.0 ppm
Sulfetos voláteis	Máximo 0,154 mg Na ₂ S / 20 cm ²
Zinco solúvel	Máximo 5,0 ppm
Substâncias redutoras	Máximo 1.5 ml de Na ₂ S ₂ O ₃ 0,01 N / 10 ml
Acidez ou alcalinidade	Máximo 0,8ml HCl 0,01 N ou 0,3 ml NaOH 0,01N / 20 ml
Resíduo seco	Máximo 4 mg / 100 ml de extrativo
Absorvância	Máximo 0,2 entre 220 e 360 nm

J-3.3 Requisitos biológicos

a) Substâncias pirogênicas: as tampas de elastômeros não devem liberar às soluções substâncias capazes de exercer efeitos pirogênicos.

Requisito para o ensaio de pirogênio: negativo.

Limite para o ensaio de endotoxinas bacterianas: menor a 0.5 UE/ml.

b) Toxicidade: as tampas de elastômeros não devem liberar as soluções substâncias capazes de exercer efeitos tóxicos.

c) Ação bacteriostática ou bactericida: as tampas de elastômero não devem ter ação bacteriostática ou bactericida.

J-4 Métodos de Análises

J-4.1 Periodicidade

Os ensaios devem ser realizados sobre cada lote, a menos que exista um programa formal de certificação do fornecedor no qual a periodicidade está definida.

J-4.2 Amostragem

As tampas de elastômero devem ser amostradas, lote a lote, segundo um método estatístico $n + 1$, onde n é igual ao número de envasamentos e em quantidade suficiente para, como mínimo, poder realizar duas repetições de ensaios físicos, químicos e biológicos.

J-4.3 Ensaio físicos

As amostras destinadas a ensaios físicos devem ser lavadas duas vezes com água deionizada, esterilizadas durante 30 minutos em vapor de água saturada a pressão a $121^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, colocados na estufa a 60°C no máximo durante 60 minutos e guardados em frascos de vidro fechados até o início dos ensaios.

J-4.3.1 Cor

Examinar as amostras logo após esfriar, observando a presença de manchas ou descoloração.

J-4.3.2 Dureza

Examinar a dureza do elastômero, realizando as leituras com um Durômetro em partes planas, ou seções especiais da tampa. Em caso de ser necessário a leitura, deve-se fazer sobre uma superfície plana com uma espessura de 6,25 mm obtida por superposição de uma quantidade suficiente de pedaços planos cortados. O durômetro deve ser calibrado com frequência com um bloco padrão fornecido para cada instrumento.

J-4.3.3 Fragmentação

a) Encher até a metade com água livre de partículas, 20 frascos e tampá-los de forma apropriada com tampas em ensaio.

b) Usando uma agulha hipodérmica 21G (0,813 mm x 38 mm) e de ponta normal, perfurar 5

vezes na face da tampa, com uma velocidade de 20 ± 1 cm/min assegurando que as 5 perfurações estão dentro de um círculo de 5 mm de diâmetro e tão equidistantes umas das outras como seja possível.

c) Logo após a 5ª perfuração, sem retirar a agulha da tampa, conectar à agulha uma seringa hipodérmica limpa, contendo cerca de 1 ml de água livre de partículas e injetar a água no frasco.

d) Retirar a agulha e examinar cuidadosamente para verificar se a ponta do bisel ficou despontada. Se isto for evidente, descartar o frasco e seu conteúdo, substituí-lo por um novo.

e) Repetir o ensaio sobre os outros frascos tampados, usando uma agulha nova para cada tampa.

f) Filtrar a água de cada frasco, através de um filtro Buchner usando papel de filtro de cor contrastante (se a tampa do ensaio for branca, o papel de filtro deverá ser tingido com uma cor contrastante, por exemplo com azul de metileno).

g) Contar o número de fragmentos sem ajuda artificial (como por exemplo lentes de aumento).

J-4.3.4 Penetrabilidade

Tampar 5 frascos com as tampas a serem ensaiados. Penetrar, em cada um deles uma agulha hipodérmica 21G (0,813 mm x 38 mm) a uma velocidade de 20 ± 1 cm/min, usando um dispositivo para medir o esforço de penetração, com uma precisão de ± 25 g para uma leitura de 1000g.

Assegurar que a penetração da agulha esteja na posição perpendicular a superfície da tampa. Registrar a força máxima para cada penetração.

J-4.3.5 Compatibilidade com produtos injetáveis (somente para produtos novos ou formulações novas da tampa).

a) Para a preparação das amostras de ensaio, empregar como mínimo 32 e como máximo 50 tampas preparadas de acordo com o indicado em 4.3. para cada produto injetável com o qual se pretenda ensaiar sua compatibilidade e usar frascos do mesmo tipo em que normalmente se emprega com o produto.

b) Preparar o mesmo número de frascos controle com tampas lavadas, autoclavadas e previamente aprovadas.

c) Encher os frascos com a solução com a qual vão ser usados, nas condições normais de envasamento dos produtos.

d) Fechar os frascos adequadamente e examinar para verificar se apresentam qualquer alteração (por exemplo cor, turbidez, etc). Se o exame não for satisfatório, descartá-lo e preparar novas amostras.

e) Esterilizar os frascos nas condições recomendadas para o produto, colocando a metade delas em posição invertida.

f) Manter os frascos com a metade em posição invertida, nas condições de armazenamento indicadas e inspecionar visualmente a cada um dos períodos recomendados, na tabela seguinte, para observar a presença de qualquer alteração visível.

Condições de Armazenamento	Número de amostras de ensaio e controle	Inspeção (*) (meses)
4°C (geladeira)	4+4	1, 3, 6, 9 e 12
25°C	8+8	1, 3, 6, 9 e 12
38°C	8+8	1, 3, 6, 9 e 12
38°C/16 h e 4°C/8 h alternadamente, a 90% - 100% de UR	8+8	1, 3, 6, 9 e 12
50°C ou outra temperatura conveniente	4+4	1, 2 e 3

(*) Inspeção nos intervalos logo após o início do ensaio.

Observações:

1. O armazenamento a 25°C e 38°C é de suma importância para a avaliação da compatibilidade das tampas com os produtos.

2. O armazenamento a 50°C ou temperaturas mais altas tem importância só nos casos em que a incompatibilidade só pode ser evidenciada a temperatura acima de 38°C e pode ser usado como um ensaio acelerado.

3. O armazenamento a 4°C não é importante para a avaliação da compatibilidade, mas é útil para avaliar se a aparência inicial sofre alguma alteração por ação da temperatura.

4. O armazenamento com alto teor de umidade (90%-100% de HR) está incluído pelo possível efeito adverso na penetrabilidade e fragmentação das tampas em ensaio.

g) Avaliar a solução de produto ensaiado, para verificar se continua cumprindo suas especificações (potência, toxicidade, conteúdo bacteriostático, etc.), ao mesmo nível que os frascos de controle.

h) Inspecionar as tampas observando descoloração, porosidade, inchaço ou qualquer outra indicação de deterioração.

As tampas devem ser ensaiadas também quanto à penetrabilidade e fragmentação.

Se as tampas se apresentaram descoloridas após o contato com o líquido devem ser reensaiadas logo após uma noite de repouso para secagem.

A ocorrência de qualquer das anormalidades citadas deve ser considerada como evidência de incompatibilidade entre a tampa e o produto.

J-4.3.6 Embalagem e identificação

A embalagem e identificação das tampas no momento de seu recebimento deve cumprir com os requisitos indicados em J-3.1.6.

J-4.4 Ensaio químicos

Os ensaios químicos se farão de acordo com o estabelecido na edição vigente da Farmacopéia Européia.

J-4.5 Ensaio biológicos

J-4.5.1 Substâncias pirogênicas

Utilizar a metodologia descrita no Anexo M "Ensaio biológicos", Ensaio de pirogênio e Ensaio de endotoxinas bacterianas.

Pode-se realizar qualquer dos ensaios.

J-4.5.1.1 Preparação das amostras para o ensaio de pirogênio

a) Usar uma quantidade de amostras correspondente a uma superfície total de 100 cm² +/- 5 cm² para preparar 200 ml de solução extrativa.

b) Colocar as amostras em um frasco previamente lavado com água para injetáveis, estéril e apirogênica. Adicionar 200 ml de solução fisiológica de cloreto de sódio e tampar o frasco adequadamente.

Extrair durante 30 minutos a 121°C +/- 2°C.

c) Esfriar à temperatura ambiente e levar ao volume originalmente contido no frasco, com água para injetáveis estéril e apirogênica.

J-4.5.2 Ensaio de toxicidade

As tampas de elastômero devem ser submetidas aos ensaios de reatividade biológica de acordo com o indicado no Anexo M Ensaio de reatividade biológica.

J-4.5.2.1 Preparação de amostras para o ensaio de reatividade biológica "in vitro"

a) Usar uma quantidade de amostra correspondente a uma superfície total de 100 cm² +/- 5 cm² para preparar 200 ml de solução extrativa.

b) Colocar as amostras em um frasco e lavar duas vezes com água para injetáveis estéril e apirogênica a 60°C, deixando escorrer as águas de lavagem. Adicionar 200 ml de solução fisiológica de cloreto de sódio. Tampar os frascos com papel de alumínio e extrair durante 30 minutos a 121°C +/- 2°C.

c) Esfriar a temperatura ambiente e levar ao volume originalmente contido no frasco, com água para injetáveis estéril e apirogênica.

J-4.5.3 Ensaio para verificar a atividade bacteriostática ou bactericida

J-4.5.3.1 Preparação da amostra

a) Usar uma quantidade de amostra correspondente a uma superfície total de 100 cm² +/- 5cm² para preparar 200 ml de solução extrativa.

b) Colocar as amostras, previamente lavadas (duas vezes) com água para injetáveis estéril e apirogênica a 60°C em um frasco, previamente esterilizado, com 200 ml de uma solução fisiológica de cloreto de sódio, estéril e apirogênica. Rapidamente extrair, durante 30 minutos a 121°C +/- 2°C.

Observação: O líquido deve ser incolor e não deve apresentar turbidez.

J-4.5.3.2 Procedimento para o ensaio

a) Misturar 5 ml da amostra (solução de ensaio) com 5 ml de caldo de carne (caldo nutriente) de concentração dupla em um tubo de ensaio previamente esterilizado.

b) Preparar uma solução controle, misturando 5 ml de caldo de carne, com 5 ml de água para injetável estéril em um tubo de ensaio previamente esterilizado.

c) Inocular ambos os tubos de ensaio com 0,2 ml de um cultivo de *Micrococcus Pirogenes* var. *aureus* de uma antigüidade de 16 horas, diluído em proporção 10:10.000.

Incubar a 37°C durante 72 horas.

d) Após incubação o conteúdo dos dois tubos de ensaio deve apresentar um evidente crescimento das bactérias de ensaio.

e) Comprovar o crescimento de bactérias de ensaio mediante a realização de um subcultivo em meio de cultura apropriado.

Interpretação: O crescimento de germes indica ausência de atividade bacteriostática ou bactericida na amostra.

J-5 Aceitação ou Rejeição

As tampas de elastômeros serão aceitas sempre que cumprirem as exigências deste Regulamento, em caso contrário serão rejeitadas.

ANEXO L

ESTABILIDADE

L-1 OBJETIVO

L-2 DEFINIÇÕES

L-3 MÉTODOS

L-4 DETERMINAÇÃO DO PERÍODO DE VIDA ÚTIL POR MÉTODO DE ESTABILIDADE ACELERADA

L-5 CONSIDERAÇÕES GERAIS

L-1 OBJETIVO

Este Regulamento estabelece linhas gerais para os estudos de estabilidade e critérios para a determinação do período de vida útil (data de vencimento) das SPGV.

L-2 DEFINIÇÕES

Para fins deste Regulamento são adotadas as seguintes definições:

L-2.1 Estabilidade

É capacidade de um produto de manter suas características originais conforme as suas especificações de pureza, qualidade e potência.

O estudo da estabilidade se realiza em uma fase prévia da comercialização de um produto novo, ou quando se efetuaram mudanças no processo de elaboração.

L-2.1.1 Características do produto

a) Características físicas: devem conservar as propriedades físicas tais como: aspecto, limpidez, ausência de partículas estranhas, pH e hermeticidade.

b) Características químicas: A degradação de seus princípios ativos não deve superar a 10% e não deve apresentar substâncias estranhas na composição do produto.

c) Características biológicas: o medicamento deve manter-se estéril, livre de pirogênio e atóxico.

L-2.2 Período de vida útil

É o tempo (em dias, meses e anos) durante o qual um medicamento se mantém, na totalidade de seu período de armazenamento e de uso, dentro dos limites especificados e com as mesmas propriedades e características que possui no momento da fabricação.

L-3. Métodos

L-3.1 Estabilidade natural

Consiste em manter um produto a uma temperatura de 25°C +/- 1°C, em condições de umidade e exposição a luz conhecidas, controlando as características físicas, químicas e biológicas inicialmente e a intervalos regulares, durante um período de

tempo determinado. Através deste estudo se determinará o período de vida útil pressuposto, que estará limitado ao tempo durante o qual se mantenham as características físicas, químicas e biológicas do produto, encontrando-se a concentração dos princípios ativos dentro das especificações da monografia.

L-3.2 Estabilidade acelerada

Utiliza-se este método para estimar o período de vida útil até quando se completar os estudos de estabilidade natural.

Consiste em manter grupos de amostras de SPGV a temperaturas elevadas, controlando as características físicas, químicas e biológicas inicialmente e conforme a periodicidade que se sugere na seguinte tabela.

Temperatura °C	Período (dias)
40	30
	60
	90
50	10
	20
	30
60	3
	7
	10

L-4 Determinação do período de vida útil por método de estabilidade acelerada.

O período de vida útil se estabelece inicialmente por meio dos resultados obtidos no estudo de estabilidade acelerada, tendo-se em conta a velocidade de reação (decomposição) e a ordem de reação.

L-4.1 Determinação da ordem de reação por método gráfico

Representar graficamente os valores experimentais obtidos das concentrações em função do tempo, requerido para alcançá-las.

Quando se obtém uma reta ao graficar concentrações versus tempo, a reação é de ordem 0. Se para obter uma reta é necessário representar o logaritmo da concentração remanescente em função ao tempo, a reação é de primeira ordem. Se é necessário representar o inverso da concentração, em função do tempo, para obter uma relação linear, a reação é de segunda ordem.

L-4.2 Determinação da velocidade de reação (decomposição).

A equação de Arrhenius mostra a influência da temperatura sobre a velocidade de reação (decomposição).



Onde:

K = Constante da velocidade de reação (decomposição)

A = Fator de frequência

E = Energia de ativação

R = Constante dos gases perfeitos ($1.987 \text{ cal. mol}^{-1}\text{K}^{-1}$)

T = Temperatura absoluta ($^{\circ}\text{K}$)

A constante dependerá da ordem de reação.

Para a reação de ordem zero a constante é $\log A + 0.30103 - \log C_0$

Para a reação de primeira ordem a constante é $\log A - \log 0.693$

Para a reação de segunda ordem a constante é $\log a + \log A$

Onde: C_0 = a metade da concentração inicial

a = concentração inicial

Cálculo de K pelo método gráfico.

Construir um gráfico representando na ordenada os valores de $\log K$ e em abcissa $1/T \cdot 10^3$ obtendo-se por simples extrapolação o valor de $\log K$ a 25°C .

L-4.3 Cálculo para determinação de período de vida útilTM.

Considerando uma reação da ordem zero.



Onde:

X_0 = Concentração inicial de produto

X = Concentração final aceitável (90%)

K = Constante de velocidade de reação (decomposição) a $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$

Considerando uma reação de primeira ordem.



Considerando uma reação de segunda ordem:



Com a aplicação de uma das fórmulas acima citadas, obtém-se o período de vida útil expresso em dias.

L-5 Considerações gerais

1. Os métodos de doseamento devem ser suficientemente específicos e sensíveis como para poder detectar uma eventual degradação dos princípios ativos.
2. Deverá ser utilizado um número adequado de lotes e amostras para permitir a obtenção de dados estatisticamente válidos.
3. Deverá se verificar que ao longo do período de vida útil proposto não aparecem substâncias originadas no envasamento em quantidade tais que afetem as características físicas químicas e biológicas do produto.
4. Deve-se ter em conta que os métodos de cálculo para determinar o período de vida útil só consideram as características químicas do princípio ativo.

ANEXO M

ENSAIOS BIOLÓGICOS

M-1 OBJETIVO

M-2 ENSAIO DE PIROGÊNIOS

M-3 ENSAIO DE ENDOTOXINA BACTERIANA

M-4 ENSAIO DE ESTERILIDADE

M-5 ENSAIOS DE REATIVIDADE BIOLÓGICA

M-5.1 - "IN VITRO"

M-5.2 - "IN VIVO"

M-6 Ensaio de contaminação microbiana

M-1 OBJETIVO

Este Regulamento estabelece os procedimentos para a realização dos ensaios biológicos aplicados ao controle das SPGV.

M-2 Ensaio de Pirogênios

M-2.1 Condições gerais

O ensaio de pirogênios se fundamenta na medida da variação da temperatura corporal dos coelhos que são inoculados, por via endovenosa, com uma solução estéril da substância em análise.

Para os produtos que requerem uma preparação preliminar, ou que necessitem de condições especiais de administração, seguir as recomendações das monografias específicas.

M-2.2 Materiais e diluentes

Utilizar seringas, agulhas e material de vidro apirogênico (tratados a 250°C por um tempo mínimo de 30 minutos ou a 200°C, durante um mínimo de uma hora). Preparar todos os diluentes e soluções de lavagem de materiais com água estéril e apirogênica.

M-2.3 Controle, seleção a preparação dos animais

a) Organizar uma ficha própria para cada animal, registrando:

Idade;

Sexo;

Peso encontrado semanalmente, e no dia anterior de sua utilização para ensaio;

Data em que o animal foi submetido ao último ensaio, e resultado do mesmo.

b) Utilizar animais com um peso corporal não inferior a 1,5 kg, com veias auriculares boas e pouco ramificadas, alimentados com ração isenta de antibióticos e que não perderam peso durante a semana. Os animais que nunca tenham sido utilizados para esta prova deverão submeter-se a um período de adaptação e prévio controle. Para isto deverão ser colocados por duas horas diárias na caixa de contenção durante uma semana. Durante a semana seguinte se registrará sua temperatura aos 60 e 120 minutos, após terem sido colocados na caixa de contenção. Finalmente se realizará uma prova com Solução Fisiológica apirogênica, não devendo observar-se aumentos de temperatura superiores a 0,6°C.

c) Não utilizar animais para ensaio de pirogênios com um intervalo menor do que 3 (três) dias. No caso de haver apresentado uma reação pirogênica, não voltar a utilizá-lo no mínimo com 14 (quatorze) dias.

d) Os coelhos destinados ao ensaio de pirogênios que não tiverem perdido peso na semana, são agrupados em grupos de 3 (três), preferencialmente do mesmo sexo e acomodados em boxes apropriados. Estes serão instalados em um ambiente livre de perturbações de qualquer espécie que possam excitá-los e a uma temperatura que não apresente diferenças de +/- 2°C com relação a temperatura ambiente onde se encontram alojados os animais (20-23°C). Deve ser suspensa sua alimentação 12 horas antes do início do ensaio, podendo, entretanto, ter acesso a água.

e) Registro da temperatura: utilizar termômetro clínico, ou qualquer outro sensor de temperatura, calibrado, para assegurar uma precisão de +/- 0,1 °C e que tenha sido provado para determinar que a leitura máxima se alcança em menos de 5 minutos. O

sensor de temperatura deverá ser introduzido no reto do animal em teste, até uma profundidade não menos de 7,5 cm. Se o sensor de temperatura deve permanecer no reto durante todo o período de registro, deve-se imobilizar o coelho mediante uma caixa de contenção folgada, que lhe permita adotar uma postura natural. Quando se emprega um termômetro clínico, deixar transcorrer o tempo necessário (previamente determinado) para que alcance a temperatura máxima, antes de proceder a leitura.

f) Os animais selecionados para o ensaio devem apresentar uma temperatura corporal não superior a 39,8°C, podendo-se tomar 2 (duas) medidas de temperatura 30 e 60 minutos antes da realização do ensaio, para verificar a constância de temperatura.

g) Os animais de um mesmo grupo de ensaio não devem apresentar uma variação de temperatura maior que 1°C um do outro.

h) Os animais que apresentarem variações de temperatura de +/- 0,2°C, não devem ser usados no ensaio para pirogênio.

i) A média das temperaturas registradas é considerada a temperatura de controle.

M-2.4 Amostragem e preparação da amostra para o ensaio

Proceder conforme o indicado nas monografias e nos Regulamentos específicos para Soluções Parenterais de Grande Volume.

M-2.5 Procedimento para ensaio

a) Em condições assépticas, transferir a solução em ensaio a seringas e mantê-las em estufa a 37°C até a hora do ensaio.

b) Para fazer ressaltar melhor as veias auriculares e ao mesmo tempo promover sua assepsia, friccioná-las com um algodão embebido em solução alcoólica.

c) Ajustar o volume a ser injetado de acordo com o peso do animal (10 ml de solução em teste por kg de peso corporal).

d) Injetar a solução em teste pela veia marginal de uma das orelhas dos coelhos, com um fluxo de 3 ml por minuto.

e) Ao finalizar a injeção, retirar a seringa e comprimir o lugar da injeção com um algodão seco, para estancar o sangue e evitar a formação de um hematoma.

f) Registrar a temperatura a 1 (uma), 2 (duas) e 3 (três) horas posteriores a injeção. Um decréscimo de temperatura deverá ser registrado como zero.

M-2.6 Interpretação do Ensaio

a) A temperatura máxima para cada coelho é considerada como sua resposta. Quando as temperaturas medidas logo após a injeção forem inferiores a temperatura de controle, a resposta equivale a uma elevação de temperatura zero.

b) Se nenhum dos 3 (três) coelhos apresentarem elevações de temperatura de 0,5°C ou mais, sobre suas respectivas temperaturas de controle, o material de ensaio cumpre os requisitos com relação a ausência de pirogênios.

c) Se algum coelho apresentar um aumento de temperatura de 0,5°C ou mais, o ensaio deverá ser repetido usando 5 (cinco) diferentes animais.

d) Se não mais de 3 (três) dos 8 (oito) coelhos apresentar elevações de temperatura de 0,5°C ou mais, e se a soma das elevações das temperaturas dos 8 (oito) animais não exceder aos 3,3°C, o material em ensaio cumpre os requisitos com relação a ausência de pirogênios.

M-3 ENSAIO DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS

M-3.1 Objetivo

O seguinte ensaio se estabelece para estimar a concentração das endotoxinas bacterianas que podem estar presentes na amostra do produto a analisar.

M-3.2 Generalidades

Utiliza-se para isto o reativo Lisado de Amebócitos de Limulus (LAL) que tenha sido obtido do lisado de extratos aquosos dos amebócitos circulantes no carangueijo ferradura "Limulus polyphemus", preparado e caracterizado para ser usado como reativo do LAL por formação de um gel.

A determinação do ponto final da reação se faz com diluições a partir do material de ensaio em comparação direta com diluições paralelas de uma endotoxina de referência, e as quantidades de endotoxina se expressam em Unidades de Endotoxina.

Alternativamente pode se empregar outros métodos. Os mais conhecidos são: turbidimétricos e colorimétricos (incluindo determinações cinéticas). Estes ensaios requerem o estabelecimento de uma curva de regressão padrão e o conteúdo de endotoxina do material em ensaio determinam-se por interpolação na mesma.

Os procedimentos incluem a incubação durante um tempo de reação pré-selecionada da endotoxina, e as soluções de controle com reativo LAL e a leitura da absorbância espectrofotométrica da luz a uma longitude de onda adequada.

No caso do procedimento turbidimétrico, a leitura se faz imediatamente no final do período de incubação ou na determinação cinética (turbidimétrico e colorimétrico).

A absorbância se mede durante todo o período de reação e os valores de velocidade se determinam a partir destas leituras.

No procedimento colorimétrico de ponto final, a reação cessa no final do tempo pré-selecionado, por adição, antes da leitura, de uma quantidade apropriada de agente que detenha a reação enzimática.

M-3.3 Padrões de referência

M-3.3.1 Endotoxina padrão de referência (RSE)

A endotoxina padrão de referência (RSE) é a endotoxina que tem uma potência definida em Unidades de Endotoxina (EU) por frasco, e que será reconstituída de acordo com as instruções do rótulo. Emprega-se este concentrado para efetuar as diluições seriadas adequadas. Conserva-se em geladeira por não mais de 14 dias. Leva-se a temperatura ambiente, se necessário, e se agita em Vortex até 5 minutos antes de usar. Agita-se cada diluição no Vortex durante não menos de 1 (um) minuto antes de efetuar a diluição seguinte. Não se deve armazenar as diluições.

M-3.3.2 Endotoxina padrão de controle (CSE)

Uma endotoxina padrão de controle (CSE) é uma preparação de endotoxina distinta da RSE que tenha sido padronizada contra a RSE. Se uma CSE é uma preparação ainda não caracterizada adequadamente, sua avaliação deve incluir parâmetros, que a caracterizem tanto por qualidade de endotoxina e comportamento (tal como reação em coelho), quanto por adequabilidade do material para servir como uma referência (tal como uniformidade e estabilidade).

Deve-se incluir procedimentos detalhados para suas pesagens e/ou reconstituição e uso, para assegurar uniformidade no comportamento.

A padronização de uma CSE contra a RSE usando um reativo LAL e o procedimento de coagulação em tubo se podem efetuar ensaiando um mínimo de 1 frasco da CSE e um frasco da RSE como se assinala no "Procedimento para o ensaio", mas usando os tubos em quadruplicata em cada nível da série de diluições para a RSE e quadruplicadas similarmente para cada frasco.

O antilogaritmo da diferença entre a média do \log_{10} do ponto final da RSE e a média do \log_{10} do ponto final da CSE é a potência padronizada da CSE que, então se deve converter e expressar em Unidades/nanograma sob condições de secagem estabelecidas para a CSE, ou em unidades por frasco, o que seja mais apropriado. Padroniza-se cada lote novo de CSE antes de seu uso no ensaio.

A calibração de uma CSE em termo da RSE realiza-se com o lote específico de Reativo LAL e o procedimento de ensaio com o qual se vai trabalhar.

Uma CSE adequada tem uma potência de não menos de 2 Unidades de Endotoxina por nanograma e não mais de 50 Unidades de Endotoxina quando se encontra a granel, sob condições uniformes de secagem estabelecidas.

M-3.4 Ensaios preparatórios

Confirmar a sensibilidade rotulada do reativo LAL, a utilizar.

Tratar os recipientes e utensílios a empregar de modo a destruir endotoxinas superficiais estranhas, que podem estar presentes, por exemplo, esquentando-os em estufa a 250°C durante 30 minutos ou 180°C durante 3 horas. A validação dos resultados dos ensaios para endotoxinas bacterianas requer uma demonstração adequada de que as amostras do produto ou de soluções, lavados ou extratos destes aos quais se vai aplicar o ensaio, não inibam ou intensifiquem a reação ou interfiram de qualquer outra maneira no ensaio. A validação se realiza pelo ensaio de Inibição ou

intensificação, incluindo controles negativos apropriados. Deve-se repetir a validação se mudar a fonte do reativo LAL ou o método de fabricação ou da formulação do produto.

M-3.4.1 Ensaio de Sensibilidade

Deve-se confirmar a sensibilidade do reativo LAL usando 1 frasco por lote e 1 frasco de endotoxina. Preparar uma série de diluições de Endotoxina (RSE ou CSE) com concentrações de 0,25 ? 0,5 ? 1 ? 2 ? em quadruplicado onde ? é a sensibilidade rotulada no Reativo LAL em EU/ml. Incluir os controles negativos. A média geométrica das concentrações no ponto final (ver "Cálculo e Interpretação") deve ser maior ou igual a 0,5 lâmbda e menor ou igual a 2 lâmbda.

M-3.4 Ensaio de Inibição ou intensificação

Realiza-se o ensaio sobre aliquotas da amostra ou sobre uma diluição que não exceda a Máxima Diluição Válida, nas quais não exista endotoxina detectável. Realiza-se o ensaio, sobre a amostra sem adição de endotoxina, e com adição de endotoxina para dar concentrações finais de 2,0 ? 1,0 ? 0,5 ? 0,25 ? como se indica abaixo no "Procedimento para Ensaio ", mas usando não menos de quatro réplicas por amostra sem adição e com adição de endotoxina.

Em paralelo ensaia-se por duplicado, as mesmas concentrações de endotoxina, em água e também controles negativos não tratados. Calcula-se a média geométrica do ponto final da concentração da endotoxina para a amostra como se descreve em "Cálculo e Interpretação". O ensaio é válido para o produto se a média geométrica do ponto final da concentração na amostra é maior ou igual a 0,5 ? e menor ou igual a 2,0 ?.

Se o resultado obtido para as amostras as quais se haja agregado endotoxina, está fora do limite especificado, o produto é inadequado para ensaios de endotoxinas bacterianas. Em caso de injeções ou soluções para administração parenteral, podem-se adequar diluindo-as adequadamente.

Repete-se o ensaio para inibição ou intensificação usando as amostras diluídas por um fator que não exceda a máxima diluição válida.

Para subseqüentes determinações de endotoxinas nas amostras de ensaio se emprega a diluição que não exceda a máxima diluição válida e seja suficiente para superar a inibição ou intensificação. Se, sob as condições do ensaio de inibição ou intensificação são detectáveis endotoxinas endógenas nas amostras não tratadas, as mesmas podem, adequar-se, removendo a endotoxina presente por ultrafiltração ou por uma diluição apropriada.

Dilui-se a amostra não tratada (como se indica, quando seja factível, para sua administração ou uso) a um nível que não exceda a máxima diluição válida na qual nenhuma endotoxina é detectável.

Repete-se o ensaio de inibição ou intensificação usando a amostra nestas diluições.

M-3.4.3 Máxima Diluição Válida (MVD)

A máxima diluição válida é apropriada.

a) para injetáveis.

b) para soluções para administração parenteral na forma reconstituída ou diluída para administração.

c) quando seja aplicável, a quantidade de drogas por peso, se o volume do produto puder variar em função da sua dose.

Quando se especifica a concentração limite de endotoxina na monografia individual em termos de volume (em EU/ml) divide-se o limite por λ que é a sensibilidade indicada na etiqueta (em EU/ml) do lisado empregado no ensaio, para obter o fator MVD.

Quando a concentração limite de endotoxina é especificada em termos de massa das unidades de droga ativa (em EU/mg) ou em (EU/unidade) multiplica-se o limite pela concentração (em mg/ml ou u/ml) da droga na solução ensaiada, ou da droga reconstituída de acordo com as instruções que aparecem no rótulo e se divide o produto da multiplicação por λ , para obter o fator MVD. O fator MVD assim obtido é o fator de diluição limite para a preparação para que o ensaio seja válido.

M-3.5 Procedimento para o ensaio

Ao preparar e realizar o ensaio, deve-se tomar precauções ao manipular as amostras para evitar uma contaminação bacteriana grosseira.

Para validar o ensaio para um produto, ou determinações de limite de endotoxina, ou para propósitos especiais onde se especifique, o ensaio das amostras realiza-se quantitativamente para determinar pontos finais de resposta por leitura de gel coagulado. Fazem-se diversas diluições da amostra e da endotoxina padrão, selecionam-se as diluições de modo que correspondam a uma série geométrica na qual cada uma delas seja maior que a mais próxima inferior em uma relação constante. A menos que se tenham dados que o permita, não armazenar endotoxina diluídas porque perdem atividade por absorção. No ensaio deve incorporar-se controles negativos e positivos. Para cada nível da série de diluições da amostra em ensaio deve operar-se pelo menos por duplicado. Seja que o ensaio se empregue como um ensaio limite ou com uma determinação quantitativa deve-se realizar em paralelo uma série duplicada de tubos de reação de diluição de endotoxina padrão. Cada grupo de tubos de reação deve incluir uma série de diluição de endotoxina padrão, e que deverá ser incubada simultaneamente nas mesmas condições ambientais.

M-3.5.1 Preparação

Posto que a forma e quantidade por frasco da endotoxina padrão e o reativo LAL pode variar, a reconstituição e/ou diluição do conteúdo deverá efetuar-se como indicado no rótulo.

O pH da mistura da amostra e do reativo LAL deverá estar entre 6,0 a 7,5 a menos que se indique outra coisa.

Pode-se ajustar o pH por adição de hidróxido de sódio ou ácido clorídrico, ou reguladores adequados, livres de endotoxina.

M-3.5.2 Procedimento

A tubos de ensaio de 10 mm x 75 mm se adicionam alíquotas do reativo LAL reconstituído apropriadamente e os volumes especificados da amostra, padrão de endotoxina, controles negativos e um controle positivo do produto que consiste no produto, ou soluções ou lavados ou extratos destes aos quais a RSE (ou uma CSE padronizada) tenha sido adicionada a uma concentração de endotoxina de 2 ? para aquele reativo LAL. Ver ensaio de confirmação da sensibilidade do reativo LAL.

Agita-se cada um suavemente para misturar e se coloca em um dispositivo para incubar, tal como um banho-maria ou block calefador, registrando exatamente a hora. Incuba-se cada tubo, sem agitá-lo por 60 minutos +/- 2 minutos a 37+ °C +/- 1°C e se retira cuidadosamente para sua observação.

A reação positiva é caracterizada pela formação de um gel firme que se mantém quando se inverte o tubo a 180°. Registra-se tal resultado como positivo (+).

Um resultado negativo é caracterizado pela ausência de tal gel ou por formação de um gel viscoso que não mantém sua integridade. Registra-se tal resultado como negativo (-).

Manipulam-se os tubos com cuidado e evita-se submetê-los a vibrações indesejadas, porque podem resultar falsos negativos.

O ensaio não é válido se o controle positivo do produto der negativo, ou o padrão de endotoxina não mostrar que a concentração do ponto final está dentro de +/- uma diluição ao meio a partir da sensibilidade indicada em etiqueta do reativo LAL, ou se algum controle negativo dá positivo.

M-3.6 Cálculo e interpretação

3.6.1 Cálculo da média geométrica

O ponto final é a última diluição positiva em uma série de concentrações decrescentes de endotoxinas, amostra ou amostra que se tenha adicionado com endotoxina. Registrar a concentração (E) em cada ponto final, para cada série replicada de diluições.

Determinar o logaritmo de cada concentração ponto final (e) e calcular a média geométrica das concentrações ponto final usando a seguinte fórmula:

Média geométrica das concentrações ponto final = anti log (Se/f)

Onde: Se é a soma dos logaritmos da série de diluição da amostra ponto final e f é o número de replicas por cada uma.

M-3.6.2 Cálculo do conteúdo de endotoxina

Calcular a concentração de endotoxina (em unidades por ml ou em unidades por g ou por mg) no produto que se ensaia, pela fórmula.



? = sensibilidade impressa em rótulo de lisado utilizado em ensaio expresso em EU/ml.

U = antilog (Se/f)

e = o \log_{10} dos fatores de diluições do ponto final, expressos em frações decimal.

f = o número de réplicas de tubos de reação lido no ponto final para a amostra ensaiada.

M-3.6.3 Interpretação

O produto cumpre os requisitos do ensaio quando a concentração de endotoxina não é maior que a especificada na monografia individual.

M-4 Ensaio de esterilidade

M-4.1 Condições gerais

Os seguintes procedimentos são aplicáveis para determinar se uma Solução Parenteral de Grande Volume estéril, cumpre com os requisitos estabelecidos na monografia individual com respeito ao ensaio de Esterilidade.

Para o uso dos procedimentos do ensaio de esterilidade como parte do Controle de Qualidade no processo de fabricação, ver F.3.1.9 Esterilização e Segurança de Esterilidade.

Considerando a possibilidade de que os resultados positivos possam ser devido a técnicas assépticas defeituosas ou a contaminação ambiental no ensaio, incluem-se algumas medidas em Interpretação dos Resultados dos Ensaios de Esterilidade para um ensaio de duas etapas.

Podem-se empregar procedimentos alternativos para demonstrar que uma Solução Parenteral de Grande Volume é estéril, assegurando que os resultados obtidos são ao menos de confiabilidade equivalente.

No caso de uma controvérsia quando se obtenha evidência de contaminação microbiana pelo procedimento dado nesta Norma, o resultado obtido é conclusivo de que o produto não cumpre com os requisitos do ensaio.

Em forma similar, em caso de não evidenciar contaminação microbiana pelo procedimento dado nesta Norma, o produto cumpre com os requisitos do ensaio. Para informação adicional, ver F-3.1.9 Esterilização e Segurança de Esterilidade.

M-4.2 Meios de Cultura

Os meios para os ensaios podem ser preparados como se descreve mais adiante, ou utilizar misturas desidratadas que dão formulações similares que podem ser usadas considerando que, quando se reconstituem como indica o fabricante ou distribuidor, tem propriedades de promoção do crescimento iguais ou superiores aos obtidos das fórmulas citadas nesta Norma.

I. MEIO FLUIDO DE TIOGLICOLATO

L - Cistina.....	0,5 g
Cloreto de sódio.....	2,5 g
Dextrose monohidratada.....	5,5 g
Agar, granulado (o conteúdo de umidade não excede 15%)....	0,75 g
Extrato de Levedura (solúvel em água).....	5,0 g
Digesto pancreático de Caseína.....	15,0 g
Tioglicolato de Sódio.....	0,5 g
ou Acido Tioglicólico.....	0,3 ml
Solução de Resazurina Sódica (1 em 1000), recentemente preparada.....	1,0 ml
Água.....	1000 ml

pH depois da esterilização: 7,1 +/- 0,2

Misturar e aquecer até dissolução. Ajustar a solução com hidróxido de sódio 1N de forma que, após a esterilização, tenha um pH 7,1 +/- 0,2. Filtrar enquanto quente por um papel de filtro se necessário.

Colocar o meio em recipientes adequados, que ofereça uma relação superfície - profundidade de forma que não mais que a metade superior do meio sofra uma troca de cor indicativa da captação de oxigênio ao final do período de incubação. Esterilizar em autoclave. Se mais do que um terço superior adquire uma cor rosa, pode-se recuperar o meio uma vez por aquecimento em um banho de vapor ou com vapor fluente até que desapareça a cor rosa. Quando estiver preparado para uso, não mais do que o décimo superior do meio deve ter uma cor rosa.

Usar Meio Fluido de Tioglicolato, incubando-o em condições aeróbicas.

II. MEIO DE SEMENTE DE SOJA - CASEÍNA

Digesto pancreático de Caseína.....	17,0 g
Digesto papaico de farinha de semente de Soja.....	3,0 g

Cloreto de Sódio..... 5,0 g
 Fosfato de potássio dibásico..... 2,5 g
 Dextrose monohidratada..... 2,5 g
 Água.....1000 ml

pH depois da esterilização: 7,3 +/- 0,2

Dissolver os sólidos em água, aquecer ligeiramente até a dissolução. Esfriar a solução a temperatura ambiente e ajustar com hidróxido de sódio 1N, se necessário para obter um pH de 7,3 +/- 0,2 depois da esterilização. Filtrar se necessário, e colocá-lo em recipientes adequados. Esterilizar por vapor.

Usar Meio de Digesto de semente de Soja-Caseína incubando-o sob condições aeróbicas.

M-4.3 Ensaio de promoção de crescimento

Confirmar a esterilidade de cada lote de meio por incubação de recipientes representativos, a temperatura e tempo especificados no ensaio.

Analisar cada carga autoclavada de cada lote de meio sobre suas propriedades de promoção de crescimento inoculando separadamente recipientes de ensaios de cada meio por duplicata com 10 a 100 microorganismos viáveis de cada uma das cepas que figuram na Tabela adjunta, e incubando de acordo com as condições especificadas. Os meios de ensaio são satisfatórios se aparecem uma clara evidência de crescimento em todos os recipientes com meios inoculados dentro dos 7 dias. Os ensaios podem ser realizados simultaneamente com o uso dos meios de ensaio para análises de esterilidade. A prova de esterilidade é considerada não válida se o meio de ensaio mostra resposta de crescimento inadequado.

Se um meio recentemente preparado não for usado dentro dos 2 (dois) dias, conservá-lo no escuro, preferencialmente entre 2° e 25°.

Os meios terminados, caso se conservem em recipientes não herméticos podem ser usados não mais de um mês, assegurando que são analisados dentro da semana de uso e que cumprem os requerimentos de cor do indicador. Se for conservado em recipientes fechados adequadamente, os meios podem ser usados até um ano, assegurando que se realiza uma análise de promoção de crescimento cada três meses e que cumpre com os requisitos de cor do indicador.

Meio	Microorganismos de ensaio*	Incubação T(°C)
Tioglicolato fluido	(1) <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC Nr. 6633) +	30 a 35
	(2) <i>Candida albicans</i> (ATCC Nr. 10231)	30 a 35 A+
	(3) <i>Bacteroides vulgatus</i> (ATCC	30 a 35

	Nr. 8482) ++	
Digesto de semente de soja-caseína	(1) Bacillus subtilis (ATCC Nr. 6633) + (2) Candida albicans (ATCC Nr. 10231)	20 a 25 20 a 25 A+

T (°C): Temperatura (°C)

- A+: aeróbicas

* De American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852.

Nota: Deve-se empregar as técnicas de manutenção dos lotes de cultura de forma que os microorganismos viáveis usados para a inoculação não tenham mais de cinco repiques das culturas ATCC.

Nota: Deve-se empregar as técnicas de manutenção dos lotes de cultura de forma que os microorganismos viáveis usados para a inoculação não tenham mais de cinco repiques das culturas ATCC.

+ Se não, se deseja um organismo formador de esporos, usar *Micrococcus luteus* (ATCC Nr. 9341) às temperaturas de inoculação indicadas na Tabela.

++ Se deseja um organismo formador de esporos, usar *Clostridium sporogenes* (ATCC Nr. 11437) na temperatura de incubação indicada na Tabela.

M-4.4 Procedimento para o ensaio.

Utiliza-se a técnica de filtração por membrana, empregando a quantidade de unidades, volume de solução e meio de cultura, indicados na Tabela.



VM: Volume mínimo de cada meio.

A: Volume mínimo tomado de cada recipiente para cada meio.

M-4.4.1 Equipamentos

Uma unidade de filtração por membrana adequada consiste em um equipamento que facilita a manipulação asséptica dos produtos a analisar e que permite retirar a membrana processada assépticamente para a inoculação em meio adequado ou um equipamento onde possam ser agregados meios estéreis ao filtro fechado e incubar a membrana em "in situ".

Uma membrana geralmente aceitável para a prova de esterilidade tem uma porosidade nominal de 0,45 +/- 0,02 μ , um diâmetro de aproximadamente 47 mm e uma velocidade de fluxo de 55 a 75 ml de água por minuto a uma pressão de 70 cm de mercúrio.

A unidade completa pode armar-se e esteriliza-se com as membranas em seu lugar antes de usar-se em ensaio, ou as membranas podem ser esterilizadas separadamente por qualquer modo que mantenha as características de comportamento do filtro e assegurar a esterilidade do filtro e equipamento.

M-4.4.2 Procedimento

Transferir assépticamente os volumes requeridos para ambos os meios, como indicado na Tabela de quantidade, seja diretamente em um ou dois equipamentos de filtração, por membrana separados, ou em um recipiente estéril para fazer um pool antes de transferir. Se o volume de líquido é de 100 ml até 500 ml, transferir assépticamente conteúdo completo não menos de 10 recipientes através de cada um dos equipamentos de filtros, ou não menos de 10 recipientes quando se usa somente um equipamento de filtro. Se o volume do líquido em produto é mais de 500 ml, transferir assépticamente não menos de 500 ml de cada não menos de 10 recipientes, através de cada um dos equipamentos, ou não menos de 20 recipientes quando usa-se somente um equipamento de filtro. Imediatamente passar cada amostra através do filtro com ajuda de vácuo ou pressão.

Em alguns casos quando o líquido é altamente viscoso e não rapidamente filtrável através de uma ou duas membranas, podem necessitar mais de dois equipamentos de filtros nestes casos, a metade do número de membranas usadas se incubam em cada meio, considerando que se cumpra com os volumes e requisitos para o número de envasamentos por meio.

Se o produto é bacteriostático ou fungistático, enxaguar as membranas com três porções de 100 ml de líquido de lavado A.

Nota: Líquido de lavado A.

Dissolver 1g de Digesto Péptico de Tecido Animal (Peptona Bacteriológica), em quantidade suficiente de água para atingir a 1 litro. Clarificar por filtração, ou centrifugado e ajustar o pH a 7,1 +/- 0,2. Fracionar em quantidade de 100 ml e esterilizar por vapor.

Retirar assepticamente as membranas do suporte, cortá-las pela metade (se somente usar uma) submergir a membrana, ou a sua metade em 100 ml de Meio de Digesto de Semente de Soja- Caseína, e incubar entre 20° e 25° não menos de 7 dias. Em forma similar, submergir a outra membrana, ou a outra metade em 100 ml de Meio Fluido de Tioglicolato e incubar entre 30° e 35° não menos de 7 dias.

M-4.5 Interpretação dos resultados

M-4.5.1 Primeiro Passo

Nos intervalos indicados durante e na conclusão do período de incubação, examinar o conteúdo de todos os recipientes para observar crescimento microbiano, assim como o

desenvolvimento de turbidez e/ou crescimento de superfície. Se não se observar crescimento, o produto analisado cumpre com os requisitos do ensaio de esterilidade.

Se houver crescimento, porém a revisão do lugar onde se realiza o ensaio de esterilidade, dos materiais usados, dos procedimentos de ensaio e dos controles negativos, indica que pode haver uma técnica inadequada ou um mal manejo asséptico no ensaio. O Primeiro Passo é declarado inválido e deve ser repetido.

Se for observado crescimento microbiano, porém não há evidência que invalide o primeiro passo do ensaio, proceder com o segundo passo.

M-4.5.2 Segundo Passo

O número mínimo de amostras exigidas é o dobro do número analisado em Primeiro Passo. Os volumes mínimos analisados de cada amostra e os meios e períodos de incubação são os mesmos que os indicados para o Primeiro Passo. Se não houver crescimento microbiano, o produto analisado cumpre os requisitos do ensaio de esterilidade. Se houver crescimento microbiano, o resultado assim obtido é conclusivo de que o produto analisado não cumpre com os requisitos do ensaio de esterilidade.

Entretanto, caso se possa demonstrar que o Segundo Passo, for invalidado devido a uma técnica asséptica defeituosa ou inadequada na realização de ensaio, o Segundo Passo pode ser repetido.

Nota: Toda vez que houver crescimento microbiano, proceder-se-á o seu isolamento e identificação. Em caso de ser encontrado o mesmo microorganismo em mais de um ensaio, sem importar o passo da análise, considerar-se-á que o produto analisado não cumpre com os requisitos do Ensaio de Esterilidade.

M-5 ENSAIOS DE REATIVIDADE BIOLÓGICA

Estabelece-se a continuação dos tipos de ensaios de reatividade biológica "in vitro" e "in vivo".

O cumprimento do ensaio "in vitro" exime a realização do ensaio "in vivo". Pode-se observar o primeiro e efetuar somente o ensaio "in vivo".

M-5.1 Ensaio de reatividade biológica "in vitro"

M-5.1.1 Condições Gerais

O seguinte ensaio é aplicado para determinar a reatividade biológica de cultivos de células de mamíferos depois do contato com plásticos elastoméricos e outros materiais poliméricos.

É essencial dispor de superfície específica para extração.

Quando a superfície da amostra não pode ser determinada, utilizar 0,1g de elastômero, ou 0,2 g de material plástico, ou outro material por cada ml de líquido de extração.

Também é essencial ter cuidado na preparação das amostras, para evitar contaminação com microorganismos ou outros materiais estranhos.

M-5.1.2 Padrão de referência

Padrão de referência para controles negativos de plásticos USP.

Padrão de referência de sólidos de biorreação positiva USP.

Padrão de referência de extratos de biorreação positiva USP.

M-5.1.3 Preparação do cultivo celular

Preparar múltiplos cultivos de fibroblastos de mamífero L-929 (linha celular ATCC CCL 1, Clon NCTC 929) em meio essencial mínimo, suplementado com soro, com uma densidade de semeadura de aproximadamente 10 células por ml. Incubar os cultivos a 37°C +/- 1°C até 24 horas em uma atmosfera de 5 +/- 1% de dióxido de carbono em ar, até obter uma monocapa, com uma confluência maior de 80%.

Examinar os cultivos preparados sob o microscópio para assegurar monocapas uniformes, quase confluentes.

(NOTA: a reprodutibilidade dos ensaios de reatividade biológica "in vitro" depende da obtenção de uma densidade de cultivo uniforme).

M-5.1.4 Solventes de extração

Usar solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%. Também podem ser utilizados meios de cultura de células de mamífero sem soro, ou meios de cultivo de células de mamífero suplementados com soro. Usa-se meio suplementado com soro quando a extração é realizada a 37°C durante 24 horas.

M-5.1.5 Aparatos

Autoclave

Empregar um autoclave capaz de manter uma temperatura de 121°C +/- 2°C, equipado com um termômetro, um manômetro, uma válvula, uma bandeja adequada para acomodar os recipientes de prova acima do nível da água, e um sistema de esfriamento de água que permita o esfriamento dos recipientes de ensaio até aproximadamente 20°C, mas não abaixo dos 20°C, imediatamente depois do ciclo de aquecimento.

Estufa

Utilizar uma estufa (preferencialmente um modelo de convecção mecânica), que mantenha as temperaturas de operação na categoria de 50°C a 70°C, dentro de +/- 2°C.

Estufa de Cultivo

Utilizar uma estufa de cultivo capaz de manter uma temperatura a $37,7 \pm 1^\circ\text{C}$ e uma atmosfera de $5 \pm 1\%$ de dióxido de carbono em ar.

Nota: Caso se utilize tubos com tampa, não é necessário manter uma atmosfera de dióxido de carbono na estufa de cultivo.

Envasamentos de extração

Utilizar somente envasamentos como ampolas ou tubos de cultivo com tampa à rosca, ou seu equivalente, de vidro Tipo 1. Caso se usem tubos de cultivo ou seu equivalente, fecha-se com a tampa a rosca com uma cobertura elastomérica adequada. A superfície exposta da cobertura elastomérica deve estar totalmente protegida com um disco sólido inerte de 50 a 75 μm de espessura. Pode ser fabricado um disco adequado a partir de politetrafluoretileno.

Preparação do aparato

Limpar cuidadosamente todo o material de vidro com mistura sulfocrômica e se necessário com ácido nítrico aquecido, e seguido de enxágüe prolongado com água estéril para injetáveis. Esterilizar os envasamentos e equipamentos utilizados para a extração, transferência ou administração do material de prova e secá-los por um processo adequado. Caso se use óxido de etileno como agente esterilizante, deixá-los não menos de 48 horas para uma desgaseificação completa.

M-5.1.6 Procedimento

Preparação da amostra para os extratos.

Seguir o procedimento indicado em no item M-5.2.2 Preparação das amostras.

Preparação dos extratos.

Seguir o procedimento indicado no item M-5.2.2.3 Preparação do Extrato, usando solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% ou meio de cultura de células de mamífero, sem soro, como solventes de extração.

Nota: Se a extração se realiza a 37° durante 24 horas, em uma estufa de cultivo, usar o meio de cultura celular suplementado com soro.

M-5.1.7 Ensaio de difusão em Agar

Neste ensaio a capa de Agar atua como um apoio para proteger as células de danos mecânicos, enquanto que permite a difusão de produtos químicos extraíveis das amostras poliméricas. Os extratos de materiais que devem ser analisados se aplicam a um pedaço de papel de filtro.

M-5.1.7.1 Preparação das amostras

Usar extratos preparados em forma direta, ou usar porções de amostras de ensaio que tenham superfícies achatadas até 100 mm^2 de superfície.

M-5.1.7.2 Procedimento

Preparar as monocapas em placas de 60 mm de diâmetro, usando 7 ml de Preparação de cultivo celular. Aspirar o meio de cultura das monocapas e reemplacá-las com meio de cultura suplementado com soro que contenha 2% de Agar.

Colocar as superfícies achatadas da Preparação da amostra, Controle de plásticos negativo USP (para ter um controle negativo), e um Extrato de Biorreação Positiva USP, ou um Sólido Biorreações Positiva USP (para ter um Controle Positivo) em cultivos por duplicado em contato com a superfície de Agar solidificada. Incubar todos os cultivos até 24 horas a 37°C +/- 1°C, preferivelmente em uma estufa de cultivo umidificada contendo 5 +/- 1% de dióxido de carbono. Examinar em cada cultivo a reatividade em toro de cada amostra, Controle Negativo e Controle Positivo, sob microscópio, usando corantes citoquímicos, se desejar.

M-5.1.8 Interpretação dos resultados

A reatividade biológica (degeneração e má formação celular) descreve e qualifica em uma escala de 0 a 4 (ver Tabela 1). Medir as respostas obtidas com o Controle Negativo e o Controle Positivo. O ensaio é Válido se a resposta observada em padrão de referência corresponde ao grau de reatividade biológica assinalado em cada um deles.

Medir a resposta obtida da Preparação da amostra.

A amostra cumpre com os requisitos do ensaio se em nenhum dos cultivos de células expostas ela, foi observada mais que uma reatividade leve (Grau 2).

Repetir o ensaio se não se confirmar sua validade.

TABELA 1

GRAUS DE REATIVIDADE PARA O ENSAIO DE DIFUSÃO EM AGAR

Grau	Reatividade	Descrição da zona de Reatividade
0	Nenhuma	Não há zona detectável ao redor ou debaixo da amostra
1	Fraca	Zona limitada a área debaixo da amostra
2	Leve	Zona que se estende menos de 0,5 cm, além da amostra
3	Moderada	Zona que se estende de 0,5 a 1,0 cm além da amostra
4	Severa	Zona que se estende mais de 1,0 cm desde a amostra, porém não inclui o disco completo

M-5.2 Ensaio de reatividade biológica "in vivo"

M-5.2.1 Condições gerais

Os seguintes ensaios são empregados para determinar a resposta biológica de animais, frente a materiais plásticos e outros materiais poliméricos, utilizados no envasamento das SPGV, através da injeção de extratos preparados a partir do material em ensaio.

M-5.2.2 Preparação da amostra

M-5.2.2.1 Quantidade de amostra

Espessura do material plástico (mm)	Quantidade de amostra para cada 20 ml de solução extrativa	Subdivisão (mm)
< 0,5	120 cm ² de superfície total (combinadas ambas as fases)	50 x 3
0,5 a 1	60 cm ² de superfície total (combinadas ambas as fases)	50 x 3

M-5.2.2.2 Soluções extrativas

Solução fisiológica para injetável.

Solução 120 de álcool em solução fisiológica para injetável.

M-5.2.2.3 Preparação do extrato

Colocar a amostra subdividida em um frasco de vidro limpo e estéril de 100 ml de capacidade. Lavar duas vezes com aproximadamente 70 ml de água para injetáveis, agitando por 30 segundos em cada lavada e eliminando completamente a água de lavagem. Adicionar o frasco de vidro contendo a amostra, 20 ml de solução extrativa. Em paralelo, preparar um controle negativo do mesmo modo, sem a amostra em ensaio. Para cada solução extrativa requerida no ensaio, preparar um extrato com a amostra em ensaio e um de extrato controle negativo. Realizar a extração por aquecimento em autoclave a 121°C, durante 60 minutos ou em estufa a 70°C durante 24 horas, ou a 50°C, durante 72 horas. As condições de extração não devem causar alterações físicas como fusão, ou aglutinação dos pedaços de material plástico, pois isto provocará uma redução da área superficial. Uma leve aderência pode ser tolerada.

Esfriar a temperatura ambiente até 22°C. Agitar vigorosamente por alguns minutos e, transferir, imediatamente, cada extrato a um recipiente seco e estéril em forma asséptica. Armazenar os extratos a uma temperatura entre 22 e 30°C, e utilizá-los dentro de 24 horas no máximo.

M-5.2.3 Ensaio de injeção sistêmica intravenosa

M-5.2.3.1. Procedimento

Utilizar ratos albinos, saudáveis, não utilizados anteriormente em ensaios, e com peso entre 17 e 23 gramas. Para cada grupo de ensaio, utilizar ratos de uma mesma origem. Fornecer água e alimentos apropriados para animais de laboratório.

Inocular cada extrato e seu correspondente controle negativo em cada grupo de cinco ratos, em quantidade e vias de administração que se detalha a seguir.

Solução extrativa	Doses/quilo de peso corporal	Via	Velocidade de inoculação (mL/seg)
Solução fisiológica	50 ml	EV	0,1
Solução 1:20 de álcool em solução fisiológica	50 ml	EV	0,1

Nota: EV = endovenosa

M-5.2.3.2 Interpretação

Depois da inoculação, observar os animais 4, 24, 48 e 72 horas. Se durante o período de observação nenhum dos animais inoculados com o extrato da amostra apresentam um grau de reação maior que os animais inoculados com extrato controle, a amostra é considerada satisfatória no que se refere ao ensaio.

Se algum animal injetado com o extrato de amostra apresentar um leve sinal de toxicidade, e não mais de um animal apresentar graves sintomas de toxicidade ou morte, repetir o ensaio utilizando grupos de 10 ratos cada um.

Depois de repetir o ensaio a amostra é considerada satisfatória se nenhum dos animais injetados com o extrato da amostra apresenta um grau de reação maior que o observado nos animais injetados com o extrato controle.

M-5.2.4 Ensaio intracutâneo

M-5.2.4.1 Procedimento

Utilizar coelhos albinos saudáveis, de pele sensível e não utilizados, anteriormente, em ensaios. Os coelhos devem ser cuidadosamente raspados no dia do ensaio, em ambos os lados da coluna vertebral, e sua pele deve estar livre de irritação ou traumas.

Remover os pelos soltos por meio de aspiração e se necessário, limpar a pele com algodão embebido com álcool diluído a 70% e deixar secar antes de iniciar a inoculação.

Agitar vigorosamente cada extrato armazenado segundo o descrito no item M.5.1 antes de preparar as doses a serem inoculadas.

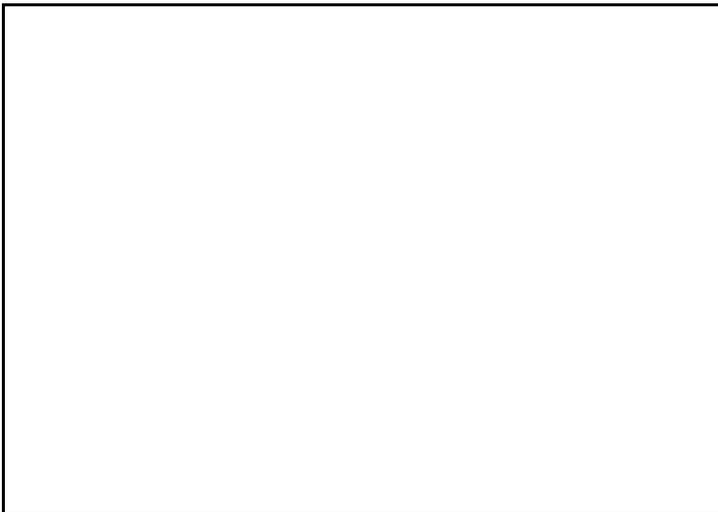
Inocular, por via intradérmica 0,2 ml de extrato da amostra em cada um dos 10 pontos de inoculação de um lado da coluna vertebral, em dois coelhos. Do mesmo modo, injetar 0,2 ml de extrato controle correspondente a 5 pontos do outro lado da coluna vertebral destes mesmos coelhos.

M-5.2.4.2 Interpretação

Examinar os lugares inoculados 24, 48 e 72 horas depois da inoculação para comprovar a presença de uma reação do tecido tal como eritema, edema ou necrose. Evitar tocar os pontos de inoculação durante a manipulação e observação do animal.

Para facilitar a observação passar somente um algodão embebido com álcool diluído a 70% sobre a pele do animal.

Classifica-se as reações do extrato da amostra em relação com o extrato controle, de acordo com a seguinte escala numérica:



O resultado médio do extrato da amostra não deve ser maior que o resultado médio do extrato controle. No caso de a média ser superior ou igual, repetir o ensaio. Usar extrato recente em outros três animais. O critério de aceitação é o mesmo.

M-6 Ensaio de contaminação microbiana

M-6.1. Considerações gerais

Este ensaio é utilizado para determinar o número total de microorganismos e/ou a presença de microorganismos indesejáveis em produtos não estéreis.

M-6.2. Contagem total de microorganismos aeróbicos viáveis.

Determinar a contagem total de aeróbicos viáveis pelo método de filtração por membrana, ou método de contagem em placa, ou pelo método de diluição seriada segundo se determina.

Realizar a determinação sob condições determinadas como para evitar a contaminação acidental do produto a serem examinados. As precauções tomadas para evitar a contaminação devem ser tais que não afetem nenhum microorganismo que deva ser revelado no ensaio.

A menos que se estabeleça de outra maneira, usar 10g ou 10ml do produto a examinar, tomados com as precauções referidas anteriormente. Para obter a

quantidade requerida, misturar várias porções elegidas aleatoriamente a partir do material a granel, ou do conteúdo de número suficiente de recipientes.

Dependendo da natureza do produto a ser examinado, diluir, dissolver, suspender ou emulsionar usando um líquido adequado. Eliminar qualquer propriedade antimicrobiana do produto a examinar por diluição, neutralização ou filtração.

Devem ser utilizados graus adequados de diluição de forma que o número de unidades formadoras de colônias esteja dentro dos limites assegurados para o método utilizado.

M-6.2.1. Preparação do produto

Produtos solúveis em água

Dissolver ou diluir 10g ou 10ml do produto a examinar em solução tampão cloreto de sódio-peptona pH 7,0 (6.4.1) ou outro líquido adequado que demonstrará não possuir atividade antimicrobiana nas condições do teste, ajustar o volume a 100ml com o mesmo líquido. Se necessário ajustar aproximadamente pH 7. Obs.: Pelas características de alguns produtos pode-se necessitar do uso de maiores volumes.

Produtos não graxos insolúveis em água.

Suspender 10g ou 10ml do produto a examinar em solução tampão cloreto de sódio-peptona pH 7,0 ou outro líquido adequado, que tenha demonstrado não ter nenhuma atividade antimicrobiana em condições do ensaio diluir a 100 ml com o mesmo líquido. Se necessário, dividir o produto e examinar e homogenizar a suspensão mecanicamente. Pode-se adicionar um agente tensoativo adequado como 0,1 por cento m/V de polisorbato 80, para ajudar a suspensão de substâncias pouco umectáveis. Se necessário ajustar a suspensão aproximadamente pH 7. Obs.: Pelas características de alguns produtos pode-se necessitar do uso de maiores volumes.

Produtos graxos

Homogeneizar 10g ou 10 ml do produto a examinar com 5g de polisorbato 20, ou polisorbato 80, e aquecer não mais de 40°C se necessário. Misturar cuidadosamente enquanto se mantém a temperatura em banho-maria ou em um forno.

Adicionar 85 ml de solução tampão cloreto de sódio-peptona pH 7,0, aquecida até 40°C se necessário. Manter esta temperatura por um tempo mais curto possível, para a formação de uma emulsão e em qualquer caso durante até 30 minutos. Se necessário ajustar a emulsão aproximadamente pH 7. Obs.: Para alguns produtos, pode ser necessário aquecer até 45°C durante o menor tempo possível.

M-6.2.2 Procedimento para o ensaio

M-6.2.2.1 Filtração por membrana.

Usar membranas filtrantes que tenham um tamanho de poro nominal até 0,45 µm e cuja efetividade para reter bactérias tenha sido estabelecida. Os filtros de nitrato de celulose, por exemplo, são utilizados para soluções aquosas, oleosa e levemente

alcoólicas, e os filtros de acetato de celulose, por exemplo, para soluções fortemente alcoólicas.

O método que se descreve considera que se usam membranas de aproximadamente 50 mm de diâmetro. Caso se usem filtros de um diâmetro diferente, aos volumes da diluição e de lavado devem ser ajustados. O aparato de filtração e as membranas devem ser esterilizados por meios apropriados. O aparato deve ser desenhado de forma que a solução a examinar possa introduzir-se e filtrar-se sobre condições assépticas e deve permitir a remoção da membrana para logo transferi-la ao meio de cultura. Transferir 10 ml ou a quantidade de cada diluição representando 1g do produto a ser examinado a cada uma das membranas filtrantes e filtrar imediatamente.

Se necessário diluir o produto preparado, de forma tal que possa esperar uma contagem de colônias entre 10 a 100. Lavar cada membrana passando através do filtro ao menos três porções, cada uma de aproximadamente 100 ml, de um líquido adequado com solução tampão de cloreto de sódio-peptona pH 7,0.

Para substâncias graxas este líquido pode conter um agente tensoativo como polisorbato 20, ou polisorbato 80. Transferir uma das membranas filtrantes, destinada principalmente para a enumeração das bactérias, a superfície de uma placa de agar B e a outra, destinada principalmente para a enumeração de fungos, a superfície de uma placa de agar C. Incubar a placa de agar B a 30°C - 35°C, durante cinco dias, e a placa de agar C a 20°C - 25°C, durante 5 dias, a menos que se obtenha uma contagem mais confiável em um tempo mais curto. Contar o número de colônias que se desenvolva. Calcular o número de microorganismos por grama ou por mililitro do produto a examinar e, se necessário contar as bactérias e fungos separadamente.

M-6.2.2.2 Contagem em placa

Para bactérias

Usando placas de Petri de 9 cm a 10 cm de diâmetro, adicionar à cada placa uma mistura de 1 ml de produto já preparado para seu exame em a) e aproximadamente 15 ml de agar B fundido, até 45°C. Como opção alternativa, distribuir o produto preparado sobre a superfície do meio solidificado em uma placa Petri do mesmo diâmetro. Se necessário, diluir o produto preparado como descrito antes, de forma que pode ser esperada uma contagem de colônias de até 300. Preparar ao menos duas destas placas de Petri usando a mesma diluição e incubar a 30°C - 35°C, durante 5 dias, a menos que se obtenha uma contagem mais confiável em um tempo mais curto. Contar o número de colônias que se desenvolve. Calcular os resultados, usando placas com maior número de colônias, mas considerando 300 colônias por placa como o máximo aceitável com uma boa avaliação.

Para fungos

Usando placas de Petri de 9 cm a 10 cm de diâmetro, adicionar a cada placa uma mistura de 1 ml do produto já preparado para seu exame em a) aproximadamente 15 ml de agar C fundido, até 45°C. Como opção alternativa, distribuir o produto preparado sobre a superfície do meio solidificado em uma placa de Petri do mesmo diâmetro. Se necessário, diluir o produto preparado como descrito anteriormente de forma que possa esperar-se uma contagem de colônias de até 100. Preparar ao menos

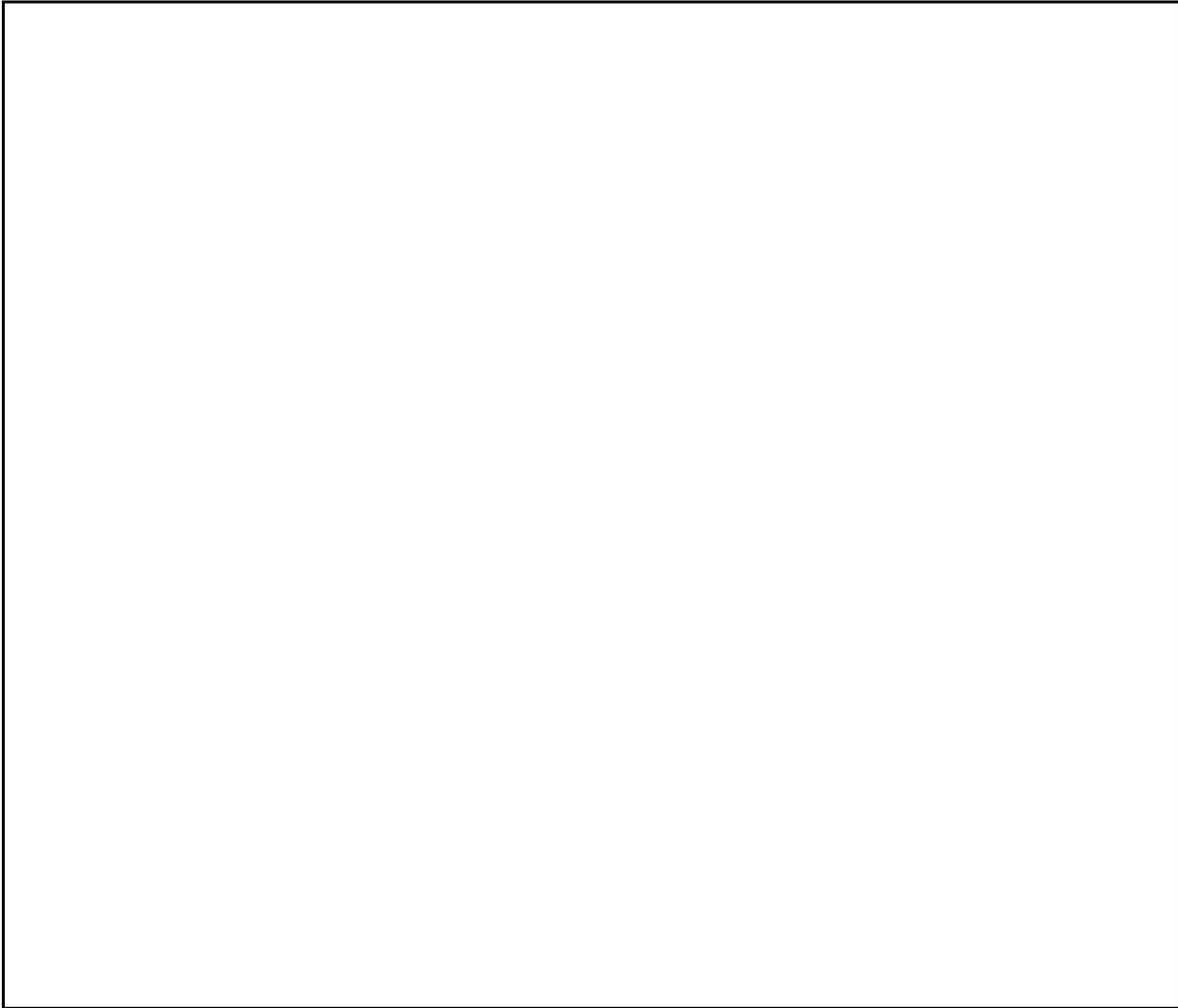
duas destas placas usando a mesma diluição e incubar a 20°C - 25°C, durante 5 dias, a menos que se obtenha uma contagem mais confiável em um tempo mais curto. Contar as colônias que se desenvolveram. Calcular os resultados usando placas com até 100 colônias.

M-6.2.2.3 Diluição Seriada

Preparar um série de doze tubos, cada um contendo entre 9 ml a 10 ml de caldo A. A cada um dos primeiros três tubos, adicionar um ml do produto diluído, dissolvido e homogeneizado na proporção 1 em 10, como anteriormente descrito. Aos três tubos seguintes, adicionar 1 ml de uma diluição 1 em 100 do produto, e aos três tubos seguintes adicionar 1 ml de uma diluição 1 em 1000 do produto. Aos últimos dos três tubos, adicionar 1 ml do diluente. Incubar os tubos a 30°C - 35°C, ao menos durante 5 dias. Os últimos três tubos não devem mostrar crescimento microbiano. Se a leitura dos resultados é difícil ou incerta devido a natureza do produto a examinar, subcultivar, em um meio líquido, ou sólido e ler os resultados depois de outro período de incubação. Determinar o número mais provável de microorganismos por grama, ou por mililitro do produto a examinar, a partir da Tabela I.

TABELA I

Número mais provável de microorganismos



M-6.2.3 Efetividade dos meios de cultura e validade dos métodos de contagem

Quando for necessário, operar da seguinte forma: fazer crescer as seguintes cepas de ensaio, separadamente, em tubos contendo Caldo A a 30°C - 35°C, durante 18 horas, a 24 horas ou, para *Candida albicans*, a 20°C - 25°C, durante 48 horas.



Diluir porções de cada um dos cultivos, usando solução tampão de cloreto de sódio-peptona pH 7,0 para fazer suspensões de ensaio contendo em torno de 100 microorganismos viáveis por mililitro.

Usar a suspensão de cada um dos microorganismos separadamente com controle dos métodos de contagem em presença e ausência dos produtos a examinar, se necessário.

Quando se ensaia o método não se deve obter para qualquer dos organismos de ensaio, uma contagem que difere em mais de um fator de 10 do valor calculado para o inócuo. Para ensaiar a esterilidade do meio e do diluente e da condição asséptica do ensaio, realizar o método de contagem total de aeróbicos viáveis, usando solução tampão de cloreto de sódio-peptona pH 7,0 como preparação de ensaio. Não deve haver crescimento de microorganismos.

M-6.2.4 Interpretação dos resultados

Estabelecido um limite, o mesmo estará indicado na monografia individual correspondente. Quando o limite é indicado em forma exponencial deverá ser interpretado da seguinte maneira:

10^2 microorganismos - limite máximo de aceitação: 5×10^2 ;

10^3 microorganismos - limite máximo de aceitação: 5×10^3 ; etc.

M-6.3 Ensaio para a procura de microorganismos específicos

M-6.3.1 Enterobactérias e outras bactérias Gram negativas

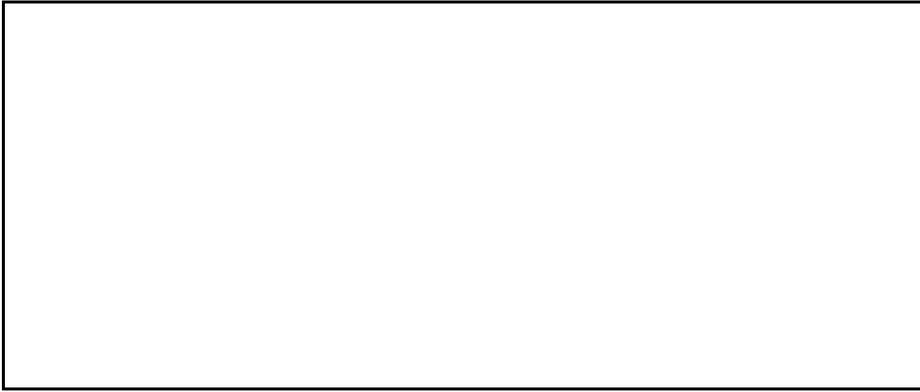
M-6.3.1.1 Detecção de bactérias

Preparar o produto a examinar como se descreve em 6.2.1, mas usando caldo D em lugar de soluções tampão de cloreto de sódio-peptona pH 7,0. Homogeneizar e incubar a 35°C - 37°C durante um tempo suficiente para reviver as bactérias, mas não tanto para permitir a multiplicação dos organismos (geralmente 2 horas, mas não mais de 5 horas). Agitar o recipiente, transferir a quantidade do conteúdo (homogeneizado a) correspondente a 1g ou 1 ml do produto a 100 ml de Caldo de enriquecimento E, e incubar a 35°C - 37°C durante 18 horas a 48 horas. Subcultivar em placas de agar F. Incubar a 35°C - 37°C , durante 18 horas a 24 horas. O produto passa no ensaio se não houver crescimento de colônias de bactérias gram negativas em nenhuma placa.

M-6.3.1.2 Avaliação quantitativa

Inocular quantidades adequadas de Caldo de enriquecimento E com o (homogeneizado a) e/ou diluições deste, contendo respectivamente 1,0g, 0,1g e 0,01g ou 1,0 ml, 0,1ml e 0,01ml do produto a examinar. Incubar a 35°C - 37°C , durante 24 horas a 48 horas. Subcultivar cada um dos cultivos em uma placa de agar F para obter um isolamento seletivo. Incubar a 35°C - 37°C durante 18 horas a 24 horas. O crescimento de colônias bem desenvolvidas, geralmente vermelhas e avermelhadas, de bactérias gram negativas, constitui um resultado positivo. Registrar a menor quantidade de produto que dá um resultado positivo e a maior quantidade que dá um resultado negativo. Determinar a partir da Tabela II o número provável de bactérias.

TABELA II



M-6.3.2 Escherichia coli

Transferir a quantidade do cultivo em caldo D, preparado e incubado para o ensaio para enterobactérias e outras bactérias gram negativas, que represente 1g ou 1ml de produto inicial a 100 ml de caldo G, e incubar a 43°C - 45°C durante 18 horas a 24 horas. Subcultivar em agar H e incubar a 43°C - 45°C durante 18 horas a 24 horas. O crescimento de colônias vermelhas, geralmente não mucóides de bastonetes gram negativos, às vezes rodeados por uma zona de precipitação avermelhada, indica a possível presença de E.coli. Isto pode ser confirmado pela formação de indol a 44 ± 0,5°C e por outras reações bioquímicas. O produto passa o ensaio se essas colônias não são vistas ou se as reações bioquímicas confirmatórias são negativas.

M-6.3.3 Salmonela

Incubar uma quantidade que represente 10g ou 10 ml do produto, em caldo D a 35°C -37°C, durante 5 horas a 24 horas, para o enriquecimento. Transferir 10 ml do cultivo de enriquecimento a 100 ml de caldo I e incubar 42°C - 43°C, durante 18 horas a 24 horas. Subcultivar em ao menos dois diferentes meios de agar escolhido entre, agar J, agar K e agar L. Incubar a 35°C - 37°C, durante 24 horas a 48 horas. A provável presença de salmonelas está indicada pelo crescimento de cultivos que tem o seguinte aspecto:

agar J:

colônias bem desenvolvidas, incolores.

agar K:

colônias bem desenvolvidas, vermelhas, com, ou sem centros negros.

agar L:

colônias pequenas, transparentes, incolores ou rosas, a branco opaco, geralmente rodeados de uma zona rosa ou vermelha.

Transferir separadamente algumas das colônias em suspeita a um agar M, em tubos, usando inoculação de superfície e profunda. A presença de salmonelas é provisoriamente confirmada se numa inoculação profunda, mas não em cultura de superfície tenha uma troca de cor desde vermelho a amarelo e geralmente formação de gás, com ou sem produção de sulfeto de hidrogênio no agar. A confirmação precisa

pode ser realizada pelos ensaios bioquímicos e sorológicos adequados. O produto passa o ensaio se os cultivos do tipo descrito não aparecem ou se os ensaios confirmatórios bioquímicos e sorológicos são negativos.

M-6.3.4. *Pseudomonas aeruginosa*

Inocular 100 ml de caldo A com 10 ml do produto preparado para seu exame em 6.2.1 (Preparação do produto), ou a quantidade do mesmo que representa a 1g ou 1 ml do produto inicial. Misturar e incubar a 35°C - 37°C, durante 24 horas a 48 horas.

Subcultivar em uma placa de agar N e incubar a 35°C - 37°C, durante 24 horas a 48 horas. Se não se detecta crescimento de microorganismos, o produto passa no ensaio. Se ocorre crescimento de colônias de bastonetes gram negativos, geralmente com uma fluorescência esverdeada realizar um ensaio de oxidase e analisar o crescimento em caldo A a 42°C. O produto passa o ensaio se os cultivos do tipo descrito não aparecerem ou se o ensaio bioquímico confirmatório é negativo.

M-6.3.5 *Staphylococcus aureus*

Preparar um cultivo de enriquecimento como se descreve para *Ps. aeruginosa*. Subcultivar em um meio adequado como placas de agar O. Incubar a 35°C - 37°C, durante 24 horas a 48 horas. Se não se detecta crescimento de microorganismos, o produto passa o teste. Colônias negras de cocos gram positivos geralmente rodeados de zonas claras podem indicar a presença de *S. aureus*. Para os cocos catalase positivos, a confirmação pode ser efetuada por exemplo por ensaios de coagulase e desoxiribonuclease. O produto passa no ensaio se os cultivos do tipo descrito não aparecerem ou se os ensaios bioquímicos confirmatórios são negativos.

M-6.3.6 Propriedades nutritivas e seletivas dos meios e validade do ensaio para microorganismos específicos.

Quando for necessário operar da seguinte maneira: Fazer crescer a seguinte cepas de ensaio separadamente em tubos que contém os meios indicados a 30°C - 35°C, durante 18 horas a 24 horas.



(1) Não se recomenda número de cepa. Pode usar-se também uma salmonella não patogênica para o homem como *Salmonella abony* (NCTC 6017,CIT 80.39).

Diluir porções de cada um dos cultivos usando solução tampão de cloreto de sódio-peptona pH 7,0 para fazer suspensões de ensaio que contenham aproximadamente 1000 microorganismos viáveis por mililitro. Misturar volumes iguais de cada suspensão e usar 0,4 ml (aproximadamente 100 microorganismos de cada cepa) como um inóculo nos ensaios para *E.coli*, salmonelas, *Ps.aeruginosa* e *S.aureus*, em presença e ausência

do produto a ser examinado se necessário. Quando se ensaia o método deve obter-se um resultado positivo para o respectivo microorganismo.

M-6.4 Solução e meios de cultura recomendados

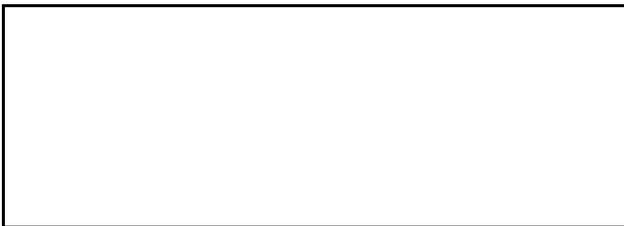
A seguinte solução e meios de cultura encontram-se satisfatórios aos efeitos para os quais se recomenda o ensaio para contaminação microbiana. Podem utilizar-se outros desde que tenham similares propriedades nutritivas e seletivas para os microorganismos a analisar.

M-6.4.1 Solução tamponada de cloreto de sódio-peptona pH 7,0



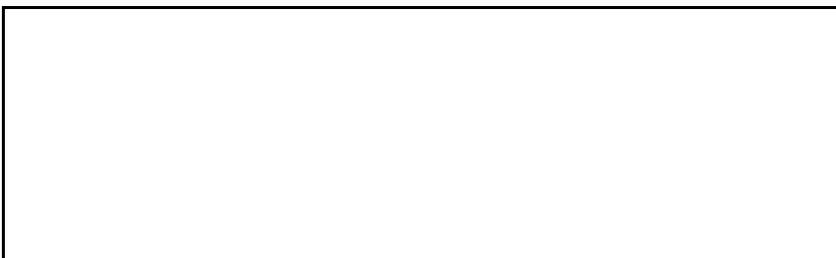
Pode ser adicionado 0,1 por cento m/V a 1.0 por cento m/V de polisorbato 20 ou 80. Esterilizar por aquecimento em um autoclave a 121°C, durante 15 minutos.

M-6.4.2 Caldo A (meio digesto de caseína semente de soja)



Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $7,3 \pm 0,2$. Esterilizar por calor em um autoclave a 121°C durante 15 minutos.

M-6.4.3 Agar B (agar digesto e caseína semente de soja)



Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $7,3 \pm 0,2$. Esterilizar por calor em um autoclave a 121°C durante 15 minutos.

M-6.4.4 Agar C (Agar Sabouraud-dextrose com antibióticos)



Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $5,6 \pm 0,2$. Esterilizar por calor em um autoclave a 121°C durante 15 minutos. Imediatamente antes de seu uso agregar 0,10 g de benzilpenicilina sódica e 0,10 g de tetraciclina por litro de meio como solução estéreis, alternativamente, agregar 50 mg de cloranfenicol por litro de meio antes da esterilização.

M-6.4.5 Caldo D (Caldo Lactosado).



Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $6,0 \pm 0,2$. Esterilizar por calor em um autoclave a 121°C durante 15 minutos e esfriar imediatamente.

M-6.4.6 Caldo de enriquecimento E (Caldo de enriquecimento de Enterobactérias-Mossel).



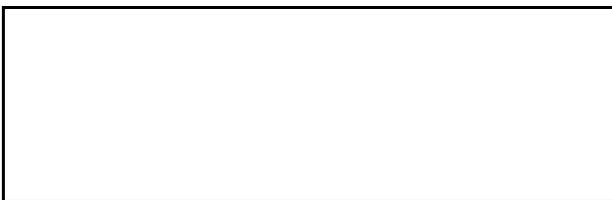
Ajustar o pH de forma que depois do aquecimento seja de $7,2 \pm 0,2$. Aquecer a 100°C durante 30 minutos e esfriar imediatamente.

M-6.4.7 Agar F (Cristal violeta, vermelho neutro, agar bilis com dextrose)



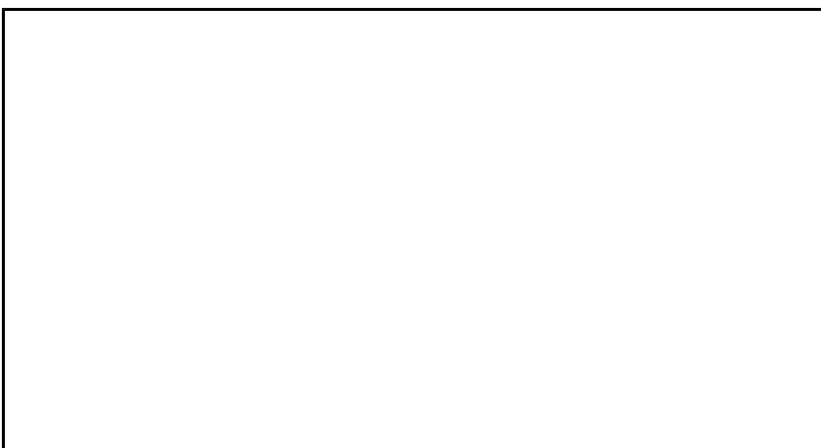
Ajustar o pH de forma que depois do aquecimento seja $7,4 \pm 0,2$. Aquecer até ebulição: não aquecer em autoclave.

M-6.4.8 Agar G (Caldo MacConkey)



Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $7,3 \pm 0,2$. Esterilizar por calor em um autoclave a 121°C durante 15 minutos.

M-6.4.9 Agar H (Agar MacConkey)



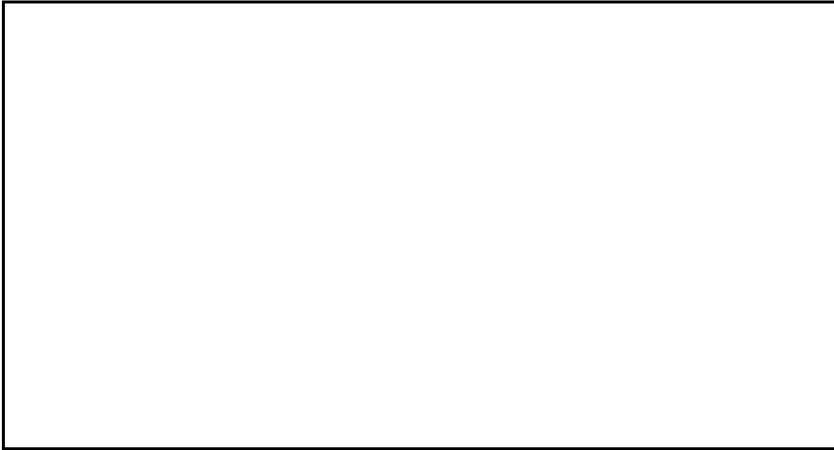
Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $7,1 \pm 0,2$. Ferver durante 1 minuto com agitação constante, em seguida, esterilizar por aquecimento em um autoclave a 121°C , durante 15 minutos.

M-6.4.10 Caldo I (Caldo de tetrionato bilis verde brilhante)



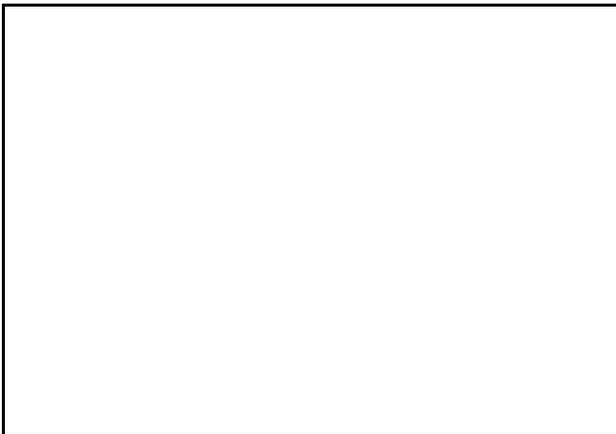
Ajustar o pH de forma que depois de aquecido seja de $7,0 \pm 0,2$. Aquecer até ebulição. Não aquecer.

M-6.4.11 Agar J (Agar desoxicolato citrato)



Ajustar o pH de forma que depois do aquecimento seja de $7,3 \pm 0,1$. Aquecer suavemente até ebulição e ferver durante 1 minuto. Esfriar a 50°C , e verter em placas de Petri. Não aquecer em autoclave.

M-6.4.12 Agar K (Agar xilose, lisina, desoxicolato)



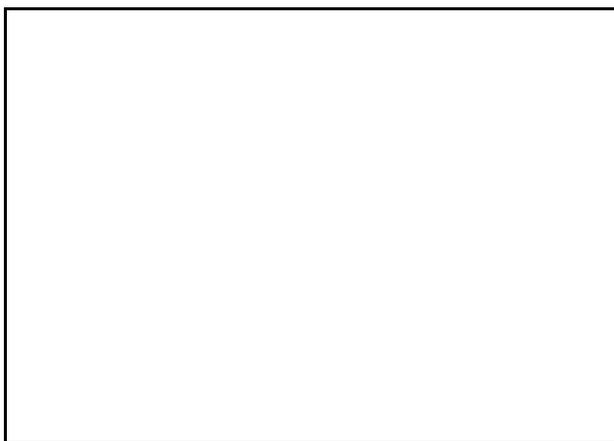
Ajustar o pH de forma que depois do aquecimento seja de $7,4 \pm 0,2$. Aquecer até ebulição e esfriar a 50°C e verter em placas de Petri. Não aquecer em autoclave.

M-6.4.13 Agar L (Agar verde brilhante-vermelho fenol-lactose-sacarose)



Aquecer a ebulição durante 1 minuto. Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $6,9 \pm 0,2$. Imediatamente antes de usar esterilizar por calor em um autoclave a 121°C durante 15 minutos, esfriar a 50°C e verter em placas de Petri.

M-6.4.14 Agar M (Agar triplo açúcar ferro)



Aquecer até ebulição durante 1 minuto com agitação. Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $7,4 \pm 0,2$. Encher tubos até um terço de sua altura, esterilizar por calor em um autoclave a 121°C , durante 15 minutos e deixar esfriar em uma posição que de uma porção profunda e uma superfície pendente.

M-6.4.15 Agar N (Agar cetrimida)



Aquecer até ebulição durante 1 minuto com agitação. Ajustar o pH de forma que depois da esterilização seja de $7,1 \pm 0,2$. Esterilizar por calor em autoclave a 121°C durante 15 minutos.

M-6.4.16 Agar O (Agar Baird-Parker)



Aquecer a ebulição durante 1 minuto, e agitar freqüentemente. Ajustar o pH de 0,2. Esterilizar por calor em forma que depois da esterilização seja de $6,8 \pm$ autoclave a 121°C durante 15 minutos. Esfriar a 45°C a 50°C e adicionar 10 ml de uma solução estéril a 1 por cento m/V de telurito de potássio e 50 ml de uma emulsão de gema de ovo.

