LEGISLAÇÃO RELACIONADA AOS PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

Brasília, DF / 2012

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO
SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA
DEPARTAMENTO DE FISCALIZAÇÃO DE INSUMOS PECUÁRIOS

LEGISLAÇÃO RELACIONADA AOS PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

Brasília, DF
2012

© 2012 Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Todos os direitos reservados.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do autor.

Tiragem: WEB
Ano 2012

Elaboração, distribuição, informações:
MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO
Secretaria de Defesa Agropecuária
Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários
Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários
Esplanada dos Ministérios, Bloco D, 4° andar, anexo A sala 439
CEP: 70043-900, Brasília – DF
Tel.: (61) 3218-2611
Fax.: (61) 3323-5936
www.agricultura.gov.br
e-mail: dfip@agricultura.gov.br
Central de Relacionamento: 0800 704 1995
Coordenação Editorial: Assessoria de Comunicação Socia

Equipe Técnica
Maralice Aparecida Batista de Oliveira Cotta

Catalogação na Fonte
Biblioteca Nacional de Agricultura – BINAGRI

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.
Legislação relacionada aos produtos de uso veterinário / Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. – Brasília: MAPA/ACS, 2012.
401 p.

ISBN 978-85-7991-067-8

1. Produtos de uso veterinário – Legislação. Agricultura. 2. Resíduo. 3. Poluente. I. Secretaria de Defesa Agropecuária. II. Departamento de fiscalização de insumos pecuários. III. Título.

AGRIS Q03
CDU 631.879

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 8

DECRETO LEI 10

DECRETO-LEI N° 467, DE 13 DE FEVEREIRO DE 1969 11

Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabricam e dá outras providências..... 11

DECRETO..... 13

DECRETO Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004 14

Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências..... 14

INSTRUÇÕES NORMATIVAS 55

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 4, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2008 ...56

Aprova as Normas Técnicas para a Fiscalização da Produção, Controle, Comercialização, Modo de Utilização de Produtos Uso Veterinário destinados a diagnosticar Doenças dos Animais. 56

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 5, DE 28 DE MARÇO DE 2012.....61

Estabelecer o regulamento técnico de biossegurança para manipulação do Vírus da Febre Aftosa 61

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 6, DE 28 DE MARÇO DE 2012.....92

Definir os critérios a serem cumpridos para fins de concessão de renovação de licença de produtos veterinários importados..... 92

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA N° 7, DE 10 DE MARÇO DE 2006.....93

Aprova o regulamento técnico para a produção, o controle e o uso de vacinas e diluentes para uso na avicultura..... 93

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 10, DE 27 DE ABRIL 2001 112

Proíbe do uso de substâncias anabolizantes em bovinos. 112

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 11, DE 8 DE JUNHO DE 2005 115

Aprova o Regulamento Técnico para Registro e Fiscalização de Estabelecimentos que Manipulam Produtos de Uso Veterinário e o Regulamento de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários (Farmácia de Manipulação). 115

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA N° 13, DE 3 DE OUTUBRO DE 2003 159

Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e o Glossário..... 159

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 15, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2004.....184

Aprova as Normas para produção e controle de qualidade da vacina contra a brucelose e antígenos para diagnóstico da brucelose..... 184

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 15, DE 9 DE MAIO DE 2005 191

Aprova o Regulamento Técnico Para Testes de Estabilidade de Produto Farmacêutico de Uso Veterinário..... 191

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 23, DE 18 DE MARÇO DE 2002 196

Aprova o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Contra o Botulismo. 196

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 25, DE 20 DE AGOSTO DE 2008..... 201

Aprova o Regulamento Técnico Para Fabricação de Partida-Piloto de Produto Biológico de Uso Veterinário. 201

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 26, DE 16 DE SETEMBRO DE 2005 205

Aprova o Regulamento Técnico para Elaboração de Partida-Piloto de Produto de Uso Veterinário de Natureza Farmacêutica 205

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 26, DE 9 DE JULHO DE 2009 209

Aprova o Regulamento Técnico para a Fabricação, o Controle de Qualidade, a Comercialização e o Emprego de Produtos Antimicrobianos de Uso Veterinário. 209

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 29, DE 14 DE SETEMBRO DE 2010 219

Estabelece os procedimentos para a importação de produtos destinados à alimentação animal e a uso veterinário, visando garantir a segurança e a rastreabilidade na sua comercialização no Brasil, bem como os modelos de formulários de requerimentos constantes dos Anexos I, II, III e IV. 219

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 31, DE 20 DE MAIO DE 2003 238

Aprova o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Autógenas. 238

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 36, DE 7 DE JUNHO DE 2002..... 248

Torna obrigatória a venda sob prescrição de Médico Veterinário para lista de produtos farmacêuticos de uso veterinário (substâncias controladas). 248

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 37, DE 8 DE JULHO DE 1999 251

Produtos dispensados de registro. 251

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA N° 40, DE 30 DE JUNHO DE 2008 ...255

Dispõe sobre a importação de animais, vegetais, seus produtos, derivados e partes, subprodutos, resíduos de valor econômico e dos insumos agropecuários constantes do Anexo desta Instrução Normativa, que atenderá aos critérios regulamentares e aos procedimentos de fiscalização, inspeção, controle de qualidade e sistemas de análise de risco, fixados pelos setores competentes do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA e observarão as normas para registro no SISCOMEX. 255

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 41, DE 30 DE AGOSTO DE 2011 258

Alterar os arts. 14 e 15 do Anexo I da Instrução Normativa nº 26, de 09 de julho de 2009. 258

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 48, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2011 259

Proíbe em todo o território nacional o uso em bovinos de corte criados em regime de confinamentos e semi-confinamentos, de produtos antiparasitários que contenham em sua formulação princípios ativos da classe das avermectinas 259

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA N° 50 DE 23 DE SETEMBRO DE 2008..... 259

Aprova o Regulamento Técnico para a Produção, Controle de Qualidade, Comercialização e Emprego de Vacinas Contra a Febre Aftosa. 259

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 69, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2002..... 271

Selagem para vacinas contra a raiva dos herbívoros..... 271

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 229, DE 7 DE DEZEMBRO DE 1998.....272

Autoriza o uso de Selo de Garantia nos frascos ampolas da vacina contra febre aftosa e determina outras providências. 272

INSTRUÇÃO NORMATIVA INTERMINISTERIAL 274

INSTRUÇÃO NORMATIVA INTERMINISTERIAL MAPA/MS Nº 31, DE 9 DE JULHO DE 2007 275

Aprova o Regulamento Técnico para pesquisa, desenvolvimento, produção, avaliação, registro e renovação de licenças, comercialização e uso de vacina contra a Leishmaniose Visceral Canina..... 275

PORTARIAS 280

PORTARIA DDA N° 3, DE 11 DE JUNHO DE 1993.....281

Aprova a Instrução Normativa Nº 001 de 11.06.93, que dispõe sobre a colheita e remessa de amostras de produtos biológicos para controle de qualidade.281; Dispõe sobre a colheita e remessa de amostras de produtos biológicos para controle de qualidade..... 281

PORTARIA SDA N° 17, DE 12 DE JANEIRO DE 2007.....285

Institui a Comissão de Biossegurança para o Vírus da Febre Aftosa e designa seus membros. 285

PORTARIA SDA Nº 48, DE 12 DE MAIO DE 1997 286

Aprova como anexo o Regulamento Técnico a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário. 286

PORTARIA SDA N° 49, DE 12 DE MAIO DE 1997 310

Aprova o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas contra o Carbúnculo Sintomático, Gangrena Gasosa, Enterotoxemia e Tétano..... 310

PORTARIA SDA N° 64, DE 18 DE MARÇO DE 1994 315

Aprova as Instruções sobre Normas para Produção e Controle de Tuberculina PPD. 315

PORTARIA SDA N° 74, DE 11 DE JUNHO DE 1996 324

Aprova os Roteiros para Elaboração de Relatórios Técnicos Visando o Registro de Produtos: Biológicos, Farmacêuticos, Farmoquímicos e de Higiene e/ou Embelezamento de Uso Veterinário. 324

PORTARIA DNPA N° 88, DE 3 DE DEZEMBRO DE 1975 339

Aprova as Instruções a serem observadas na produção e comercialização de vacinas contra o carbúnculo hemático. 339

PORTARIA MA N° 228, DE 25 DE OUTUBRO DE 1988 341

Aprova as Instruções Referentes ao Controle da Produção e Comercialização de Vacinas e Soro anti-rábicos para uso veterinário. 341

PORTARIA INTERMINISTERIAL Nº 1.426, DE 11 DE JULHO DE 2008 .350

Proíbe, em todo o território nacional, o tratamento da leishmaniose visceral em cães infectados ou doentes, com produtos de uso humano ou produtos não-registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA)..... 350

ATOS 353

ATO Nº 4, DE 24 DE ABRIL DE 2007 354

Procedimento para Preenchimento e Encaminhamento do Formulário de Solicitação, Alteração ou Cancelamento de Registro de Produtos de Uso Veterinário 354

ATO Nº 7, DE 04 DE SETEMBRO DE 2006.....357

Roteiro para Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários de Natureza Biológica..... 357

ATO Nº 10, DE 16 SETEMBRO DE 2005 378

Roteiro para Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários de Natureza Farmacêutica. 378

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

O Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, regulamenta o Decreto-Lei n° 467, de 13 de fevereiro de 1969, como disposto em seu artigo 12, e aprova o anexo Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem.

Compete ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento baixar normas complementares referentes à fabricação, ao controle de qualidade, à comercialização e ao emprego dos produtos de uso veterinário, e demais medidas pertinentes para a normalização do Regulamento, inclusive as aprovadas no âmbito do Grupo Mercado Comum do Sul (Mercosul).

O formato eletrônico é uma opção de acesso racional, alinhada às práticas sustentáveis recomendadas pelas autoridades do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Tendo em conta que os regulamentos técnicos se atualizam com frequência, ao editar esta compilação da Legislação Relacionada à Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário esperamos oferecer uma ferramenta dinâmica para consulta.

DECRETO LEI

DECRETO-LEI N° 467, DE 13 DE FEVEREIRO DE 1969

Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabricam e dá outras providências.

O Presidente da República, usando da atribuição que lhe confere o § 1º do Art. 2º do Ato institucional n.º 5, de 13 de dezembro de 1966,

DECRETA:

Art. 1º - É estabelecida a obrigatoriedade da fiscalização da indústria, do comércio e do emprego de produtos de uso veterinário, em todo o território nacional.

Parágrafo único. Entende-se por produtos de uso veterinário, para efeito do presente Decreto-Lei, todos os preparados de fórmula simples ou complexa, de natureza química, farmacêutica, biológica ou mista, com propriedades definidas e destinadas a prevenir, diagnosticar ou curar doenças dos animais, ou que possam contribuir para a manutenção da higiene animal.

Art. 2º - A fiscalização de que trata o presente Decreto-Lei será exercida em todos os estabelecimentos privados e oficiais, cooperativas, sindicatos rurais ou entidades congêneres que fabriquem, fracionem, comerciem ou armazenem produtos de uso veterinário, estendendo-se essa fiscalização à manipulação, ao acondicionamento e à fase de utilização dos mesmos.

Art. 3º - Todos os produtos de uso veterinário, elaborados no País ou importados, e bem assim os estabelecimentos que os fabriquem ou fracionem, e ainda aqueles que comerciem ou armazenem produtos de natureza biológica e outros que necessitem de cuidados especiais, ficam obrigados ao registro no Ministério da Agricultura, para efeito de licenciamento.

§ 1º - A licença que habilitará ao funcionamento do estabelecimento será renovada anualmente.

§ 2º - A licença que habilitará a comercialização dos produtos de uso veterinário, elaborados no País, será válida por 10 (dez) anos.

§ 3º - A licença para comercialização de produtos de uso veterinário, importados parcial ou totalmente, terá validade máxima de 3 (três) anos, podendo ser renovada para os casos da exceção prevista no art. 5º deste Decreto-Lei.

§ 4º - Decorridos 45 (quarenta e cinco) dias da entrada do pedido de registro ou da renovação da licença do produto no Órgão Central competente, quando este não houver se manifestado, será imediatamente emitida licença provisória válida por 1 (um) ano, salvo os casos especiais definidos na regulamentação do presente Decreto-Lei.

Art. 4º - Os produtos definidos no art.1º, parágrafo único, parcial ou totalmente importados, deverão ser integralmente elaborados no país, dentro do prazo de 3 (três) anos, exceto, quando devidamente comprovada a impossibilidade de sua fabricação no território nacional, através da Entidade de Classe da Indústria Veterinária.

Parágrafo único. O prazo a que se refere este artigo será contado, a partir da data da publicação deste Decreto-Lei, para os produtos já licenciados e da data do respectivo licenciamento, para aqueles que, nas mesmas condições, venham a ser comercializados.

Art. 5º - (Revogado pelo Decreto-Lei nº 1.899, de 21/12/1981).

Art. 6º - As infrações ao presente Decreto-Lei e respectiva regulamentação ficam sujeitas a penas de advertência, ou multas correspondentes ao valor de 1 (um) a 3 (três) vezes o maior salário- mínimo vigente no País, dobrados sucessivamente nas reincidências até 3 (três) vezes, sem prejuízo, quando for o caso, do cancelamento do registro do produto ou cassação do registro do estabelecimento, além das sanções penais cabíveis.

Art. 7º - Das multas e demais penalidades, aplicadas pelo órgão incumbido da execução deste Decreto-Lei, caberá pedido de reconsideração ao Diretor-Geral do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, dentro do prazo de 30 (trinta) dias e recurso dentro de igual período, subseqüente, ao Senhor Ministro da Agricultura, ressalvado o recurso ao Poder Judiciário, se cabível.

Art. 8º - A responsabilidade técnica dos estabelecimentos a que se refere este Decreto-Lei, caberá obrigatoriamente a veterinário, farmacêutico ou químico, conforme a natureza do produto, a critério do órgão incumbido de sua execução.

Art. 9º - É vedado a todo servidor em exercício no órgão fiscalizador, e ao seu consorte, empregarem sua atividade em estabelecimentos particulares que produzam, fracionem, comerciem ou armazenem produtos de uso veterinário, ou manterem com os mesmos qualquer relação comercial, ainda que como acionistas, cotistas ou comanditários.

Art. 10 - Fica criada, no Ministério da Agricultura, subordinada ao Serviço de Defesa Sanitária Animal, do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, a Comissão de Biofarmácia Veterinária, que terá a sua organização e atribuições definidas na regulamentação do presente Decreto-Lei.

Art. 11 - Compete ao Ministério da Agricultura, através do Serviço de Defesa Sanitária Animal, do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, a execução do presente Decreto-Lei, bem como da respectiva regulamentação.

Art. 12 - O presente Decreto-Lei, que entrará em vigor na data da sua publicação, será regulamentado pelo Poder Executivo no prazo de 60 (sessenta) dias, ficando revogadas as disposições em contrário.

DOU 14/02/1969.

DECRETO

DECRETO Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004

Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA, no uso da atribuição que lhe confere o art. 84, inciso IV, da Constituição, e tendo em vista o que dispõe o art. 12 do Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969,

DECRETA :

Art. 1º Fica aprovado o anexo Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem.

Art. 2º Compete ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento baixar normas complementares referentes à fabricação, ao controle de qualidade, à comercialização e ao emprego dos produtos de uso veterinário, e demais medidas pertinentes para a normalização do Regulamento, inclusive as aprovadas no âmbito do Grupo Mercado Comum do Sul - Mercosul.

Art. 3º Este Decreto entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 4º Ficam revogados os Decretos nºs 1.662, de 6 de outubro de 1995, 2.062, de 7 de novembro de 1996, e o art. 5º do Decreto nº 76.986, de 6 de janeiro de 1976.

Brasília, 22 de abril de 2004; 183º da Independência e 116º da República.

LUIZ INÁCIO LULA DA SILVA

Roberto Rodrigues

ANEXO

REGULAMENTO DE FISCALIZAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO E DOS ESTABELECIMENTOS QUE OS FABRIQUEM OU COMERCIEM

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º A inspeção e a fiscalização dos produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem, manipulem, fracionem, envasem, rotulem, controlem a qualidade, comerciem, armazenem, distribuam, importem ou exportem serão reguladas pelas determinações previstas neste Regulamento.

Art. 2º A execução da inspeção e da fiscalização de que trata este Regulamento é atribuição do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Parágrafo único. A inspeção e a fiscalização do comércio de produtos de uso veterinário poderão ser realizadas pelas Secretarias de Agricultura dos Estados e do Distrito Federal, por delegação de competência.

Art. 3º Compete ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento baixar regulamentos técnicos referentes à produção, comercialização, ao controle de qualidade e ao emprego dos produtos de uso veterinário, e demais medidas pertinentes à normalização deste Regulamento, inclusive aquelas aprovadas no âmbito do Grupo Mercado Comum do Mercosul, quando referente ao tema previsto neste artigo.

CAPÍTULO II

DOS ESTABELECIMENTOS

Art. 4º Todo estabelecimento que fabrique, manipule, fracione, envase, rotule, controle a qualidade, comercie, armazene, distribua, importe ou exporte produtos de uso veterinário para si ou para terceiros deve, obrigatoriamente, estar registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para efeito de licenciamento.

§ 1º A licença para funcionamento dos estabelecimentos de que trata este artigo será renovada anualmente, devendo a firma proprietária requerer a renovação até sessenta dias antes do seu vencimento.

§ 2º A renovação da licença deverá ser concedida até sessenta dias após a data do requerimento.

Art. 5º Para os fins deste Regulamento, entende-se por estabelecimento a unidade da empresa onde se processem quaisquer das atividades mencionadas no art. 1º deste Regulamento.

Art. 6º O registro a que se refere o art. 4º deverá ser solicitado pelo interessado, mediante requerimento por escrito, contendo as seguintes informações:

I - razão social da empresa proprietária;

II - inscrição no Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas - CNPJ;

III - localização do estabelecimento (endereço completo);

IV - finalidade a que se destina o estabelecimento;

V - natureza dos produtos a serem importados, fabricados ou comercializados (farmacêutico, biológico ou farmoquímico);

VI - nome, qualificação e número de registro do responsável técnico; e

VII - dispositivos legais e específicos em que fundamenta o requerimento de registro.

§ 1º O requerimento deverá estar acompanhado dos seguintes documentos:

I - cópia autenticada do contrato social da empresa proprietária, devidamente registrado no órgão competente, contendo cláusula que especifique finalidade compatível com o propósito do registro solicitado;

II - cópia do cartão de inscrição no CNPJ;

III - relação dos produtos a serem fabricados, manipulados ou importados, especificando sua natureza e forma farmacêutica;

IV - declaração do responsável técnico, de que assume a responsabilidade técnica do estabelecimento e dos produtos a serem fabricados, comercializados ou importados; e

V - cópia da carteira de identidade profissional do responsável técnico.

§ 2º Tratando-se de estabelecimento fabricante, manipulador, fracionador, envasador ou rotulador, o requerimento de registro também deverá estar acompanhado dos seguintes documentos:

I - memorial descritivo de instalações e equipamentos, assinado pelo responsável técnico;

II - planta baixa, e cortes transversal e longitudinal, na escala mínima de 1:200;

III - detalhe da rede de esgoto, na escala mínima de 1:50; e

IV - descrição do sistema de controle preventivo para evitar contaminação do meio ambiente e risco para a saúde, observando os requisitos técnicos de segurança biológica, para a fabricação, manipulação e armazenamento dos produtos, segundo normas específicas para cada categoria de produto ou agente biológico.

§ 3º O registro e licenciamento dos estabelecimentos a que se refere o art. 4º serão concedidos após inspeção e aprovação das instalações.

Art. 7º O estabelecimento fabricante ou importador, que não fabricou ou não importou produtos no período de dois anos, terá sua licença de funcionamento automaticamente cancelada.

Art. 8º Toda alteração relacionada ao endereço, à localização, à unidade fabril e às instalações deverá ser comunicada, com antecedência mínima de trinta dias, ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para efeito de realização das inspeções de habilitação e autorização que lhe correspondam.

§ 1º O prazo para habilitação do estabelecimento ou autorização para as modificações pretendidas não deverá exceder sessenta dias a partir da solicitação de inspeção.

§ 2º O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento poderá determinar a suspensão das atividades ali realizadas até o término das obras, se a reconstrução ou modificação afetar a finalidade específica do estabelecimento.

Art. 9º A transferência de propriedade ou alteração de razão social dos estabelecimentos deverão ser informadas ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para efeito de legalização, no prazo máximo de quinze dias.

§ 1º A legalização deverá ser efetivada no prazo máximo de sessenta dias após a solicitação.

§ 2º Caso a legalização não ocorra no prazo previsto no § 1º, considerar-se-á efetivada, sujeita à reavaliação do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, a qualquer tempo.

Art. 10. O proprietário ou fabricante estabelecido no exterior, que pretenda exportar produto de uso veterinário para o Brasil, qualquer que seja sua natureza, deverá ter representante exclusivo e legalmente habilitado.

CAPÍTULO III

DAS INSTALAÇÕES

Art. 11. O estabelecimento que fabrique, manipule, fracione, envase, rotule, controle a qualidade de produtos para si ou para terceiros deverá contar com instalações e equipamentos adequados, que atendam às normas de Boas Práticas de Fabricação - BPF estabelecidas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, aos regulamentos específicos de produção, ao controle de qualidade e biossegurança por ele definidos, e também às normas de higiene e segurança do trabalho, estabelecidas pelos órgãos oficiais competentes, além de garantir os seguintes requisitos, no que se aplicar:

I - área destinada à manipulação ou fabricação de produtos veterinários, com instalações que satisfaçam o volume e a capacidade de produção declarados;

II - instalações industriais em edificações fisicamente separadas das construções destinadas a residências ou outras a elas não relacionadas;

III - construção de piso, paredes e teto das áreas de manipulação, fabricação ou depósito, cujos desenho e material utilizados assegurem condições adequadas aos procedimentos de limpeza e desinfecção;

IV - equipamentos, utensílios e condições necessárias para a finalidade a que se propõe;

V - área de armazenamento destinada a:

a) depósito de matérias-primas, materiais de embalagem e materiais intermediários, a granel, e produtos acabados;

b) materiais em quarentena;

c) depósito de produtos acabados em quarentena ou liberados; e

d) depósito de produtos reprovados, devolvidos, recolhidos e para contraprova;

VI - que a área a que se refere o inciso V seja projetada e adaptada de forma a assegurar condições adequadas de estocagem; e

VII - áreas auxiliares:

a) para descanso e refeitório, separadas das demais áreas;

b) destinadas a vestiários, lavatórios, banheiros e sanitários, de fácil acesso e suficientes para o número de usuários, sendo que os sanitários não deverão ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento; e

c) de manutenção, separadas das áreas de produção.

§ 1º As dependências do estabelecimento onde se realizem os controles da qualidade de matérias-primas e de produtos acabados deverão estar fisicamente separadas da área de produção.

§ 2º A direção do estabelecimento deverá adotar medidas para que todas as pessoas que manipulem produtos veterinários recebam instruções adequadas e contínuas sobre manipulação higiênica dos referidos produtos, e orientação quanto aos cuidados com a higiene pessoal.

§ 3º O estabelecimento deverá dispor de meios capazes de eliminar os riscos da poluição decorrentes dos processos da industrialização, em consonância com as normas ambientais vigentes, e com aquelas que impeçam o escape de agentes infecciosos que possam causar efeitos nocivos à saúde pública e aos animais.

§ 4º O estabelecimento deverá dispor de sistema de abastecimento de água potável, com sistema de tratamento, pressão e temperatura convenientes, e com adequado sistema de distribuição e proteção contra a contaminação, devendo os efluentes e águas residuais ser tratados antes do deságüe na rede geral, a fim de eliminar microorganismos e substâncias contaminantes, resultantes dos diversos sistemas operativos.

Art. 12. Tratando-se de unidade fabril mista, destinada à fabricação de produtos biológicos, farmacêuticos, farmoquímicos e alimentos com medicamentos, será obrigatória a existência de instalações separadas, dotadas de sistema de ar independente, para a fabricação de cada um deles, e, além disso:

I - quando se tratar de fabricação de cefalosporínicos, citostáticos, hormônios, penicilânicos e pesticidas de uso veterinário, será obrigatória a existência

de instalações separadas, dotadas de sistemas de ar independente, para a fabricação de cada um;

II - quando se tratar de fabricação de vacinas víricas e bacterianas, será obrigatória a existência de instalações separadas para cada uma, dotadas de sistemas de ar independente;

III - nas áreas onde se fabricam os produtos citados nos incisos I e II deste artigo, será permitida a produção em campanha, nas mesmas instalações, para produtos da mesma classe terapêutica e mesma natureza, desde que se adotem as precauções específicas e sejam realizadas as validações necessárias; e

IV - no caso de produtos que exijam refrigeração, deverá dispor de equipamentos adequados para sua correta conservação e para o registro gráfico das variações de temperatura.

Art. 13. O estabelecimento que fabrique ou manipule produtos farmacêuticos injetáveis, ou que exijam condições assépticas de produção e de envase, deverá dispor de áreas destinadas especificamente para essas finalidades, e que atendam aos seguintes requisitos:

I - cada área deverá ser independente, e piso, paredes, teto, portas e janelas devem ser revestidos com material impermeável, nãoabsorvente e lavável, de modo a permitir e assegurar perfeita higiene, limpeza ou desinfecção, além de possuir sistema de renovação de ar que assegure a ausência de contaminação do produto final;

II - deverá haver o mínimo de saliências projetadas e de equipamentos; as superfícies deverão ser lisas, sem frestas e de cor clara; a união entre as paredes e os pisos, e entre as paredes e os tetos, deverá ser côncava e hermética, e os canos e dutos deverão estar instalados de forma a facilitar a limpeza; pias e ralos serão permitidos apenas nas áreas não-assépticas;

III - as áreas de manipulação deverão ser providas de mesas revestidas de material impermeável, de equipamento e de instrumental necessários às demais práticas que nelas se processem;

IV - os vestiários deverão ser projetados sob a forma de câmaras fechadas, ventiladas com ar filtrado, e utilizados de modo a permitir a separação dos diversos estágios de mudança de vestuário, para reduzir a contaminação;

V - os equipamentos e materiais para limpeza e assepsia das mãos deverão estar sempre disponíveis no interior dos vestiários;

VI - dispor de câmaras e antecâmaras, cujas portas devem ser operadas por sistemas de travas e de alerta visual ou auditivo, para evitar que sejam abertas simultaneamente;

VII - o suprimento de ar filtrado deverá dispor de filtros absolutos, com eficiência de noventa e nove vírgula noventa e sete por cento no insuflamento, e manter

pressão positiva com relação às áreas vizinhas, sob todas as condições operacionais, devendo ser preservada a ventilação efetiva da área;

VIII - quando possuir biotério, cujos animais sejam utilizados para produção ou controle in vivo, deverá atender às normas e aos registros das condições ambientais, de higiene, limpeza, desinfecção e manejo; e

IX - o vestuário utilizado nas áreas de produção ou inoculação de animais deverá estar limpo e, após o uso, ser lavado, desinfetado ou esterilizado; todo o pessoal que adentrar essas áreas deve respeitar procedimentos de higiene pessoal.

Art. 14. O estabelecimento fabricante de produto biológico deverá possuir prédios e instalações construídos ou adaptados para tais objetivos, e que preencham os seguintes requisitos:

I - piso, paredes, teto, portas e janelas deverão ser revestidos com material impermeável, não absorvente e lavável, de modo a permitir e assegurar perfeita higiene, limpeza e desinfecção; as superfícies deverão ser lisas, sem frestas, e de cor clara; e a união entre as paredes e os pisos, e entre as paredes e os tetos, deverá ser côncava e hermética, para facilitar a limpeza;

II - contar com sistema de biossegurança adequado à norma específica para cada agente, planejado de modo a evitar riscos de contaminação do meio ambiente, e de contaminação cruzada entre os microorganismos que possam sobreviver em conseqüência dos diversos sistemas operativos;

III - assegurar separação e independência das áreas limpas e contaminadas, garantindo boas condições de higiene e limpeza em ambas; essas áreas deverão contar com barreiras de entrada e saída para o trânsito entre elas, de tal forma que as pessoas e os equipamentos que ingressem nas referidas áreas respeitem as medidas de higiene e biossegurança recomendadas;

IV - o acesso às áreas mencionadas no inciso III deverá ocorrer por intermédio dos vestiários;

V - contar com câmaras frigoríficas e congeladores, dotados de termorreguladores de precisão e aparelho de registro gráfico, cujo sistema de funcionamento assegure a uniformidade da temperatura, para adequada conservação de matérias-primas e produtos acabados que exijam baixa temperatura para estocagem;

VI - possuir câmaras-estufas dotadas dos mesmos equipamentos e recursos técnicos mencionados no inciso V;

VII - possuir, quando exigido pela norma específica do produto, biotério, cujos animais sejam utilizados para produção ou controle in vivo, o qual deverá respeitar normas e registros das condições ambientais, de higiene, de limpeza, de desinfecção e manejo, e dispor de infectórios para animais

inoculados, absolutamente isolados do exterior, tendo sistema próprio de ventilação, com filtragem nas entradas e saídas de ar, e métodos eficazes de recolhimento, tratamento e descontaminação das excretas dos mencionados animais, dos materiais utilizados e dos cadáveres;

VIII - o vestuário, utilizado nas áreas de produção ou infectório, deverá estar sempre limpo e, após o uso, ser lavado, desinfetado ou esterilizado; todo o pessoal que adentrar a essas áreas deverá respeitar procedimentos de higiene pessoal;

IX - os vestiários deverão ser projetados sob a forma de câmaras fechadas, ventiladas com ar filtrado, e utilizados de modo a estabelecer a separação dos diversos estágios de mudança de vestuário, para reduzir o risco de contaminação;

X - os equipamentos e materiais para a limpeza das mãos deverão estar sempre disponíveis, no interior dos vestiários;

XI - dispor de antecâmaras nas áreas de produção e envase, cujas portas deverão ser operadas por sistemas de travas e de alerta visual ou auditivo, para evitar que sejam abertas simultaneamente;

XII - o suprimento de ar filtrado deverá dispor de filtros absolutos, com eficiência de noventa e nove vírgula noventa e sete por cento, no sistema de insuflamento e na exaustão, e manter pressão positiva ou negativa, com gradiente de pressão em relação às áreas vizinhas sob todas as condições operacionais, devendo ser preservada a ventilação efetiva da área;

XIII - a área de envase deverá atender às normas específicas para cada agente patógeno; e

XIV - dispor de abastecimento de nitrogênio, quando necessário.

Parágrafo único. Poder-se-á trabalhar com diferentes microorganismos, desde que se mantenham as mesmas condições de controle correspondentes a cada microorganismo em particular.

Art. 15. O estabelecimento que apenas comercie, armazene, distribua, importe ou exporte produtos de uso veterinário deverá cumprir as normas de higiene e segurança do trabalho, e atender aos seguintes requisitos:

I - possuir locais fisicamente separados das dependências residenciais ou outras, incompatíveis com a finalidade específica do estabelecimento;

II - contar com dependências adequadas para a correta conservação dos produtos, com ambientes secos e ventilados, construídas com material que os protejam de temperaturas incompatíveis, e assegurem condições de limpeza e desinfecção; e

III - quando trabalhar com produtos que exijam refrigeração, deverá dispor de equipamento para registro das variações de temperatura.

Art. 16. O estabelecimento que apenas realize o controle da qualidade para terceiros deverá atender aos requisitos quanto a instalações, a serem definidos em norma específica pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

CAPÍTULO IV

DA TERCEIRIZAÇÃO

Art. 17. O estabelecimento fabricante de que trata o art. 1º poderá terceirizar, mediante celebração de contrato, inclusive para fins de exportação, a fabricação, o armazenamento, o controle da qualidade do produto acabado ou de matérias-primas a estabelecimento legalmente registrado, após aprovação pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

§ 1º Para os fins deste Regulamento, entende-se por estabelecimento fabricante aquele que exerce atividade fabril no território nacional.

§ 2º O contrato de terceirização estabelecerá as atribuições de cada uma das partes, a duração, as operações contratadas, as exigências legais e providências técnicas a elas relacionadas, de acordo com o registro do produto e da autorização de funcionamento do estabelecimento fabricante contratado.

§ 3º Na contratação do controle de qualidade, a aprovação final para liberação do produto será dada pelo responsável técnico do contratante.

§ 4º O estabelecimento contratado não poderá subcontratar os serviços objeto do contrato referido no caput deste artigo.

§ 5º A rescisão, a denúncia, o término, a suspensão temporária e qualquer alteração do contrato referido no caput deste artigo deverão ser comunicados pelo contratante ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, no prazo de sete dias úteis, após a sua formalização entre as partes contratantes.

§ 6º No caso de elaboração de produto acabado, ou envase final, o contratado obriga-se a entregar ao contratante todas as unidades do produto, identificadas e com respectivo número da partida, data da fabricação e do vencimento.

§ 7º A responsabilidade pelas irregularidades nos produtos de que trata este artigo caberá ao laboratório fabricante e ao proprietário do registro, ficando ambos sujeitos às penalidades previstas neste Regulamento.

§ 8º Não será concedido registro de produto para fins de terceirização a estabelecimento que não seja fabricante, ou que não esteja em atividade fabril.

§ 9º Poderá ser permitida pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, após avaliação prévia, a fabricação de produtos em regime de comodato.

CAPÍTULO V

DA RESPONSABILIDADE TÉCNICA

Art. 18. O estabelecimento e produto referidos neste Regulamento, para serem registrados, deverão possuir responsável técnico com qualificação comprovada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, e legalmente registrado no órgão de fiscalização do exercício profissional respectivo.

§ 1º Para o estabelecimento, a responsabilidade técnica deverá atender os seguintes requisitos:

I - tratando-se de estabelecimento fabricante de produto biológico, será exigida a responsabilidade técnica de médico veterinário;

II - tratando-se de estabelecimento que apenas comercie ou distribua produto acabado, será exigida responsabilidade técnica do médico veterinário;

III - tratando-se de estabelecimento fabricante, manipulador ou fracionador de produto farmacêutico, será exigida a responsabilidade técnica de médico veterinário ou farmacêutico;

IV - tratando-se de estabelecimento que importe, armazene ou apenas exporte, será exigida a responsabilidade técnica de médico veterinário ou farmacêutico, conforme a natureza do produto;

V - tratando-se de estabelecimento que apenas realize o controle da qualidade para terceiros, será exigida a responsabilidade técnica de médico veterinário, ou farmacêutico, ou químico industrial de nível superior, conforme a natureza do produto; ou

VI - tratando-se de estabelecimento que fabrique produto farmoquímico, será exigida a responsabilidade técnica de farmacêutico ou químico industrial.

§ 2º Para produto, a responsabilidade técnica deverá atender os seguintes requisitos:

I - tratando-se de produto biológico, será exigida a responsabilidade de médico veterinário;

II - tratando-se de produto farmacêutico, será exigida a responsabilidade técnica de médico veterinário ou farmacêutico; ou

III - tratando-se de produto farmoquímico, será exigida a responsabilidade técnica de farmacêutico ou químico industrial de nível superior.

Art. 19. Para suprir eventual afastamento temporário do responsável técnico titular, a empresa deverá comunicar previamente, ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, a substituição, de acordo com o previsto no art. 17 deste Regulamento.

Parágrafo único. O responsável técnico substituto responderá solidariamente, durante o período de afastamento do titular.

Art. 20. É obrigatória ao responsável técnico e, na sua ausência, ao seu substituto, a observância a este Regulamento e às normas complementares, no âmbito de sua competência, e assegurar que:

I - os produtos fabricados ou comercializados estejam registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento;

II - os produtos expostos à venda estejam dentro do prazo de validade e, quando expirado, sejam recolhidos para inutilização;

III - os produtos que exijam refrigeração estejam armazenados e sejam entregues ao comprador, na temperatura recomendada na rotulagem ou bula;

IV - os produtos suspeitos de adulteração tenham sua comercialização suspensa, informando ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, e ao fabricante;

V - os produtos sejam adquiridos de estabelecimentos licenciados;

VI - a armazenagem seja feita de acordo com as recomendações de rotulagem ou bula do produto, especialmente no que concerne à exposição à luz, temperatura e umidade;

VII - seja obedecida a legislação relativa às especialidades farmacêuticas que contenham substâncias sujeitas ao controle especial, ou às recomendações inerentes à prescrição obrigatória do médico veterinário, contidas na rotulagem;

VIII - os produtos sejam vendidos na embalagem original, sem violação do dispositivo de fechamento ou lacre, e sem fracionamento na revenda;

IX - sejam adotados os procedimentos de segurança, no estabelecimento, quanto aos produtos que ofereçam risco ao meio ambiente, aos animais ou ao homem, especialmente quando da ocorrência de acidente que provoque vazamento ou exposição do conteúdo do produto;

X - o comprador ou usuário receba orientação adequada quanto à conservação, ao manuseio e uso correto do produto; e

XI - cada produto acondicionado em embalagens coletivas, para venda unitária, deve estar acompanhado da respectiva bula.

Art. 21. Ocorrendo o afastamento definitivo do responsável técnico, deverá ser imediatamente comunicado pelo estabelecimento, ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, que procederá ao cancelamento da responsabilidade técnica.

Parágrafo único. No caso de estabelecimento fabricante, a responsabilidade do técnico que se afasta persiste em relação à partida do produto fabricado durante o período em que esteve como responsável técnico, até o vencimento dela.

Art. 22. A responsabilidade técnica pela fabricação do produto, inclusive quando fabricado por terceiros ou quando importado, será do responsável técnico do estabelecimento proprietário do registro desse produto.

Art. 23. No caso de estabelecimento fabricante, o responsável técnico ou, na sua ausência, o responsável técnico substituto, deverá estar presente no estabelecimento durante o processo de produção.

CAPÍTULO VI

DO REGISTRO DOS PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

Art. 24. O produto de uso veterinário, produzido no País ou importado, para efeito de licenciamento, deverá ser registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Parágrafo único. Os aditivos utilizados na fabricação de produtos destinados à alimentação animal não estão abrangidos por este Regulamento, e obedecerão à legislação específica.

Art. 25. Entende-se por produto de uso veterinário para os fins deste Regulamento toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada destinada a prevenir, diagnosticar, curar ou tratar doenças dos animais, independentemente da forma de administração, incluindo os anti-sépticos, os desinfetantes de uso ambiental, em equipamentos e em instalações de animais, os pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, higienizem, embelezem, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas. *(Redação dada pelo Decreto 6.296/2007)*

§ 1º Dada a importância dos produtos veterinários no diagnóstico, na prevenção, no tratamento e na erradicação das enfermidades dos animais, na produção de alimentos e nas questões sobre seu impacto na saúde pública, todo produto deverá cumprir com as mais exigentes normas de qualidade, matérias-primas, processos de produção e de produtos terminados, para o qual se tomarão por referência as reconhecidas internacionalmente.

§ 2º Para cumprimento das questões relativas ao impacto sobre a saúde, de que trata o § 1º, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento ouvirá o setor responsável da área de saúde.

Art. 26. O registro a que se refere o art. 24 deverá ser solicitado pela empresa proprietária do produto, ou, quando se tratar de produto importado, pelo seu representante legal no Brasil, mediante requerimento contendo as seguintes informações:

I - razão social da firma requerente;

II - finalidade do registro;

III - número de registro do estabelecimento requerente;

IV - nome completo do produto; e

V - nome, qualificação e número de registro do responsável técnico pelo produto.

§ 1º O requerimento deverá estar acompanhado dos seguintes documentos:

I - relatório técnico elaborado de acordo com o roteiro definido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento;

II - modelo de rotulagem elaborado conforme disposto neste Regulamento;

III - declaração do responsável técnico assumindo a responsabilidade pela fabricação do produto no Brasil; e

IV - declaração do importador assumindo a responsabilidade sobre o produto importado.

§ 2º Tratando-se de produto importado, o requerimento também deverá estar acompanhado dos seguintes documentos:

I - cópia da documentação original de registro, que comprove as informações do relatório técnico do produto importado;

II - documento legal, com visto consular, emitido pelo proprietário no país de origem, redigido em língua portuguesa, que comprove a representação exclusiva do produto e responsabilize seu representante pelo cumprimento das exigências deste Regulamento, inclusive eventuais infrações e penalidades;

III - certificado, com visto consular, de habilitação oficial do estabelecimento proprietário e fabricante, no país de origem; e

IV - certificado oficial, com visto consular, de registro ou autorização de venda livre, no país de origem, especificando a fórmula completa ou composição, as indicações e a respectiva validade.

§ 3º O relatório técnico a que se refere o inciso I do § 1º deste artigo deverá informar os procedimentos específicos para inativação do produto, visando à sua inutilização e ao seu descarte, em conformidade com as normas de segurança biológica e ambiental existentes.

Art. 27. As despesas decorrentes do envio e da devolução da documentação e da análise do dossiê técnico, necessários à concessão do registro de produto veterinário, correrão a expensas da empresa solicitante do registro.

Art. 28. O prazo para manifestação técnica sobre o pedido de registro será, no máximo, de cento e oitenta dias, para produto farmacêutico, produto farmoquímico e droga nova, e de cento e vinte dias, para produto biológico, contados a partir da data do recebimento da documentação no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Art. 29. Havendo necessidade de maiores informações, o interessado terá o prazo de quarenta e cinco dias para prestá-las, a contar da data de sua ciência.

§ 1º O prazo para emissão do registro reinicia-se a partir do cumprimento de todos os itens da exigência.

§ 2º O descumprimento da exigência no prazo concedido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento motivará a anulação e o arquivamento do processo.

§ 3º O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento poderá conceder prorrogação de prazos para o cumprimento dos itens da exigência, por solicitação do requerente.

Art. 30. A licença concedida ao produto nacional terá validade por dez anos, renovável, a pedido do interessado, por períodos sucessivos de igual duração, por meio da apresentação de requerimento protocolizado até cento e vinte dias antes do término de sua validade.

§ 1º A emissão da renovação da licença dar-se-á até trinta dias antes da data de seu vencimento.

§ 2º Será declarada a caducidade do registro do produto, com o conseqüente arquivamento do processo, cuja renovação não tenha sido solicitada no prazo referido no caput deste artigo.

§ 3º Tratando-se de produto importado, o registro terá a mesma validade do certificado emitido no país de origem, limitado ao prazo de três anos.

Art. 31. Ocorrendo o cancelamento do registro ou da autorização de fabricação de produto importado no país de origem, fica o importador obrigado a informar ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para fins de cancelamento do registro.

Art. 32. O produto licenciado, nacional ou importado, que não tiver sua comercialização comprovada durante três anos consecutivos, terá sua licença automaticamente cancelada.

Art. 33. Fica vedada a adoção de nome idêntico para produto nacional ou importado de fórmula ou composição diferente, ainda que do mesmo estabelecimento fabricante ou importador.

§ 1º Poderá ser aprovado o nome do produto cujo registro for requerido posteriormente, desde que apresentada a prova de titularidade da marca, pelo seu titular, com a conseqüente substituição do nome do produto do pedido de registro anterior.

§ 2º Quando ficar comprovado conflito por semelhança ou identidade de nome ou marca de produto já registrado, a empresa, que obteve o registro com nome ou marca colidente ou semelhante, deverá efetuar a modificação no prazo de trinta dias contados da data do recebimento da notificação do órgão fiscalizador.

§ 3º Não será concedido registro a produto que possui nome comercial colidente com outra marca de produto que foi objeto de apreensão por não conter registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, mesmo que a solicitante possua propriedade da marca.

§ 4º A fabricação de partidas-piloto ou experimentais só será permitida após prévia autorização do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Art. 34. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento poderá recusar o registro de denominação proposta pelo estabelecimento para seu produto, quando induzir a falsas conclusões sobre sua composição, indicações terapêuticas, modo de usar, aplicação e procedência, ou denominações que enalteçam a marca.

Parágrafo único. O indeferimento do pedido de denominação deverá ser formalmente justificado ao estabelecimento solicitante.

Art. 35. A empresa detentora do registro de produto com determinada marca, ao pretender modificação de fórmula que implique mudança do princípio ativo, deverá requerer o cancelamento do registro do primeiro produto, podendo ser autorizado o uso da mesma marca, desde que o novo produto permaneça com as mesmas indicações terapêuticas, e que seja informada, na rotulagem, a mudança da fórmula.

Art. 36. Quando o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, baseado em bibliografia reconhecida internacionalmente, determinar alterações no registro de um produto, tais como indicações, período de carência, posologia, via de aplicação e outras, a mesma exigência será feita para produtos similares ou congêneres, a qualquer tempo, independentemente da validade da licença.

Art. 37. Qualquer modificação da fórmula só será permitida quando previamente autorizada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

§ 1º O pedido de modificação da fórmula deverá ser acompanhado de novo relatório técnico e novo modelo de rotulagem.

§ 2º Tratando-se de modificação do adjuvante técnico, corretivo, veículo ou excipiente, fica dispensada a apresentação de novo modelo de rotulagem.

Art. 38. Não serão concedidos registro e licenciamento para produto nacional ou importado, de formulação idêntica à de produto já registrado, com nome diferente, do mesmo estabelecimento fabricante ou importador.

Parágrafo único. Tratando-se de produto biológico, é considerado idêntico o produto que apresentar o mesmo tipo de antígeno, cepa ou amostra, com número idêntico de passagens e adjuvantes, independentemente dos demais componentes da fórmula.

CAPÍTULO VII

DA ROTULAGEM

Art. 39. A bula, o rótulo-bula, o cartucho-bula, o rótulo e o cartucho, ou invólucro, apresentarão os seguintes dizeres:

I - nome completo do produto (marca mais complemento);

II - legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque na face principal;

III - descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos e, no caso de produto biológico, a sua composição;

IV - indicações detalhadas, quando couber, dos agentes etiológicos e das espécies animais susceptíveis, da finalidade e do uso;

V - doses, por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso;

VI - advertências, precauções, efeitos colaterais, contra-indicações, interações medicamentosas e antídotos;

VII - condições de armazenamento (temperatura, quando for o caso);

VIII - período de carência (quando existir);

IX - declaração de venda sob receita veterinária (quando for o caso);

X - nome do órgão registrante, número e data do registro;

XI - nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado;

XII - nome e número do registro profissional do responsável técnico;

XIII - PARTIDA, ou abreviadamente PART., seguida da citação do número da partida de fabricação do produto, apresentando caracteres numéricos ou alfanuméricos, cuja codificação será definida pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento;

XIV - FABRICAÇÃO, ou abreviadamente FABR., seguida da citação da data da fabricação do produto, apresentando mês e ano, sendo o mês identificado pelas suas três primeiras letras, em maiúsculas, e o ano em algarismos arábicos, por extenso, ou apenas com os dois últimos dígitos;

XV - VENCIMENTO, ou abreviadamente VENC., seguido da citação da data do vencimento do produto, apresentado na forma do inciso XIV deste artigo; e

XVI - legenda: "PRODUTO IMPORTADO", em destaque, quando se tratar de produto importado.

§ 1º O rótulo-bula, o cartucho-bula, o rótulo e o cartucho, ou invólucro, apresentarão, ainda, dizeres referentes:

I - à quantidade de unidades ou doses (comprimidos, drágeas, pastilhas, pílulas, ampolas e outros assemelhados), contida na embalagem ou no acondicionamento comercial;

II - à massa ou ao volume do produto contido em embalagem ou acondicionamento comercial, no caso de pó ou líquido, de qualquer natureza;

III - à quantidade mínima em massa, no caso de preparações pastosas ou semi-sólidas (pomadas, pastas, ungüentos e equivalentes), e de grânulos ou granulados; e

IV - ao comprimento, à massa ou a unidades contidos na embalagem ou acondicionamento, quando se tratar de materiais de penso ou curativos.

§ 2º Poderá ser excluída dos rótulos a fórmula ou composição do produto, exceto seu princípio ativo, as indicações e o modo de usar ou outros dados exigidos, quando figurem na respectiva bula ou no cartucho-bula.

§ 3º As ampolas e os pequenos envases deverão indicar a denominação do produto e o número da partida, enquanto os demais dados exigidos neste artigo constarão de sua bula ou do cartucho-bula.

§ 4º No rótulo do diluente para produto injetável, deverão estar especificados sua natureza, volume, nome comercial, partida, fabricação e vencimento, exceto quando se tratar de água destilada ou bidestilada.

§ 5º Os estabilizantes ou similares, quando em envases separados, deverão especificar sua natureza, dispensada a inclusão do nome comercial, da partida e do vencimento.

§ 6º No caso de recipientes acondicionados em embalagem coletiva, esta deverá apresentar rótulo e conter número de bulas correspondente ao número de recipientes.

§ 7º As condições de armazenamento (temperatura, umidade e luz) inerentes a cada produto deverão constar, de forma clara e detalhada, da bula e do rótulo, ou do rótulo-bula.

§ 8º A impressão da partida, da fabricação e do vencimento deverá ser feita de forma indelével, de fácil leitura e localização, sendo vedado o uso de etiquetas para tal fim.

§ 9º Excluem-se dos dizeres de bula os incisos XIII, XIV e XV do caput deste artigo.

Art. 40. A rotulagem do produto será redigida em língua portuguesa, apresentando-se em dimensões suficientes para fácil leitura, não sendo permitido o uso de etiquetas para superposição de texto.

Parágrafo único. É permitido constar texto em outro idioma, desde que não conflitante com o aprovado em língua portuguesa, sob responsabilidade do estabelecimento fabricante ou importador.

Art. 41. Nas vacinas destinadas, exclusivamente, a cães e gatos, é facultado o uso de rótulos auto-adesivos e destacáveis, de modo a permitir sua transposição para a documentação sanitária do animal.

CAPÍTULO VIII

DA TRANSFERÊNCIA DA TITULARIDADE

Art. 42. O registro de produto poderá ser transferido por seu titular a outro estabelecimento fabricante ou importador, devendo a solicitação estar acompanhada de documento legal de cessão e da licença original do produto.

§ 1º Tratando-se de produto importado, o requerimento também deverá estar acompanhado do documento mencionado no art. 26, § 2º, inciso II, deste Regulamento, para o novo representante no Brasil.

§ 2º O prazo de validade do novo certificado será o mesmo do licenciamento original então vigente.

Art. 43. O novo titular só poderá fabricar ou importar o produto a partir da outorga do novo licenciamento em seu nome, e aprovada a nova rotulagem, o que deverá ocorrer no prazo máximo de trinta dias após a protocolização do pedido de transferência de titularidade.

CAPÍTULO IX

DA ISENÇÃO DE REGISTRO

Art. 44. Fica isento de registro:

I - o produto importado que se destine exclusivamente à entidade oficial ou particular, para fins de pesquisas, experimentações científicas ou programas sanitários oficiais, cuja rotulagem deverá conter, em caracteres destacados, a expressão "PROIBIDA A VENDA";

II - os produtos de uso veterinário sem ação terapêutica, destinados exclusivamente à higiene e ao embelezamento dos animais;

III - o produto farmacêutico e produto biológico semi-acabado (a granel) importados, quando destinados à fabricação de produto já registrado, devendo o importador manter registro em sistema de arquivo no estabelecimento, com os seguintes dados: origem, procedência, quantidade utilizada, em quais produtos e quantidades remanescentes;

IV - o produto importado por pessoas físicas, não submetido a regime especial de controle, em quantidade para uso individual e que não se destine à comercialização, devendo ser solicitada ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento a prévia autorização de importação, acompanhada de receita de médico veterinário e de informações, como o nome do produto, a fórmula completa ou a composição, as características físicas e químicas, as indicações de uso, espécies animais a que se destina, origem e procedência, quantidade a ser importada, data e local provável de chegada ao País;

V - o material biológico, o agente infeccioso e a semente destinados à experimentação ou fabricação de produtos, devendo ser solicitada ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento a autorização prévia de importação;

VI - o instrumental cirúrgico, material para sutura, gases, gesso, bandagem elástica, penso, esparadrapo, pistola dosadora, seringa, agulha hipodérmica, água destilada e bidestilada ampolada para injeção, sonda, estetoscópio, aparelhos para clínica médica veterinária;

VII - o artigo de seleiro ou de correeiro, para qualquer animal, incluindo as trelas, joelheira, focinheira, manta de sela e artigos semelhantes, de couro ou reconstituído e de quaisquer outros materiais;

VIII - a areia para deposição de excremento ou micção de animal;

IX - artefato, acessório, brinquedo e objetos de metal, de plástico, de couro, de madeira, de tecido e de outros materiais, destinados à identificação, ao adestramento, condicionamento, à contenção ou diversão de animal; e

X - o produto para aplicação em superfícies como tapete, cortina, parede, muro, mobiliário, almofada e assemelhados, destinado exclusivamente a manter o cão e o gato afastados do local em que foram aplicados, apresentado sob a forma de cristais, grânulos, pellets, aerossol, líquidos concentrados, líquidos premidos, produtos desodorizantes de ambiente e repelentes usados no ambiente.

§ 1º A solicitação de importação do produto de que trata o inciso I do caput deste artigo deverá ser encaminhada ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, previamente ao embarque do produto, contendo:

I - nome, forma farmacêutica e apresentação, fórmula ou composição, características, indicações de uso e espécies animais a que se destina, origem, procedência e quantidade do produto a ser importado;

II - local e data provável da chegada do material;

III - órgão e técnicos responsáveis pela pesquisa, experimentação ou pelo programa sanitário; e

IV - delineamento experimental compreendendo:

a) objetivo;

b) local de realização;

c) metodologia e critérios de avaliação; e

d) cronograma de execução.

§ 2º A isenção de que trata o inciso III do caput deste artigo contempla apenas os estabelecimentos fabricantes do produto acabado.

Art. 45. Para o desembaraço da importação, o fabricante deverá apresentar à autoridade sanitária do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, no local de desembarque, cópia da licença ou cópia da renovação da licença do produto acabado, em cuja fórmula estão descritos os farmoquímicos ou biológicos de que trata inciso III do art. 44.

CAPÍTULO X

DO CONTROLE DA QUALIDADE

Art. 46. Todos os produtos deverão atender às normas de qualidade e segurança, obedecendo aos regulamentos específicos, e deverão ser submetidos aos seguintes controles:

I - para produto biológico, pureza, identidade, titulação, sorologia, esterilidade, inocuidade, eficácia e potência/imunogenicidade;

II - para produto farmacêutico:

a) indicar os parâmetros dos limites de tolerância e dos desvios para as análises e dosagens dos princípios ativos da formulação, sempre que não existam especificações; e

b) cada partida de produto injetável produzida deve cumprir as provas microbiológicas: teste de esterilidade, contagem de microorganismos viáveis, pesquisa e identificação de patógenos;

III - para produto farmoquímico:

a) caracterização físico-química e biológica da substância, acompanhada de provas qualitativas ou quantitativas;

b) dispor de arquivo de dados relativos aos procedimentos, detalhando a data da reanálise de cada farmoquímico;

c) a documentação do controle de qualidade referente ao registro de uma partida deve ser mantida por um ano após a expiração do prazo de validade da partida, ou por cinco anos, para os produtos que não tenham o prazo de validade especificado; e

d) o farmoquímico que não possa ser analisado, devido à sua periculosidade, deve ser acompanhado do certificado de análise do fornecedor, que ficará arquivado no setor de controle de qualidade.

Parágrafo único. A área de controle de qualidade deverá possuir, por escrito, as especificações e os métodos analíticos usados para matérias-primas, produtos semi-acabados, acabados e materiais de embalagem.

Art. 47. Para cada partida produzida, deverá ser elaborado protocolo de produção, abrangendo as seguintes informações:

I - número do protocolo;

II - nome completo ou código do produto e número da partida;

III - natureza do produto, características, componentes da fórmula, procedência, quantidade produzida, espécies e número de animais utilizados nas diferentes provas, resultados obtidos e outras referências para a identificação da qualidade do produto, de acordo com as normas e padrões estabelecidos pelas farmacopéias internacionais, ou pela técnica analítica apresentada pela empresa;

IV - nome do responsável técnico;

V - data da fabricação da partida, com a indicação do seu início e do seu término;

VI - operações e manufaturas;

VII - data do envase, quantidade produzida e envasada, por apresentação;

VIII - controles analíticos ou biológicos da partida, realizados segundo os padrões aprovados para cada tipo de produto, e resultados obtidos, ou, na ausência desses padrões, os da farmacopéia;

IX - número de amostras que devem ser colhidas e procedimentos que devem ser seguidos, segundo padrões estabelecidos especificamente para cada tipo de produto; e

X - data do vencimento.

Parágrafo único. A documentação deverá apresentar a assinatura do responsável pelo setor correspondente.

Art. 48. O estabelecimento fabricante ou importador deverá manter os certificados de análise e um mínimo de três amostras representativas de cada partida do produto fabricado ou importado, na embalagem original, por no mínimo um ano após a data do vencimento de sua validade.

§ 1º No caso de embalagem comercial maior que um quilograma, ou um litro, as amostras representativas serão de, no mínimo, cem gramas ou cem mililitros,

respectivamente, e deverão conter todos os dados e indicações da rotulagem, e reproduzir no envase as características da embalagem comercial.

§ 2º O estabelecido no § 1º não se aplica a produto farmacêutico injetável ou a produto biológico.

CAPÍTULO XI

DA ANÁLISE DE FISCALIZAÇÃO

Art. 49. O serviço oficial efetuará a colheita de amostras de matérias-primas ou produtos acabados, em qualquer dos estabelecimentos mencionados no art. 1º, para fins de análise de fiscalização que será realizada pela rede de laboratórios do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Parágrafo único. Norma específica do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento regulamentará os critérios para colheita de amostras e análise de fiscalização, em conformidade com a natureza e característica de cada produto.

Art. 50. Não sendo comprovada, por meio das análises de fiscalização ou da contraprova, qualquer infração, e sendo o produto considerado adequado para o consumo, a autoridade competente lavrará despacho, liberando-o e determinando o arquivamento do processo.

Art. 51. O interessado que não concordar com o resultado da análise de fiscalização poderá requerer contraprova, mediante o cumprimento dos seguintes requisitos:

I - a contraprova deverá ser requerida ao órgão fiscalizador de sua jurisdição, no prazo máximo de dez dias, contados da data do recebimento do resultado, mediante justificativa técnica;

II - não será concedida, sob qualquer hipótese, análise de contraprova a produto condenado em teste de esterilidade ou inocuidade, ou pesquisa de agentes estranhos à formulação do produto;

III - a contraprova, uma vez concedida, será realizada no mesmo laboratório da rede oficial que realizou a primeira análise, utilizando as amostras dos reténs da empresa e do laboratório oficial, mediante o emprego da mesma metodologia; e

IV - será facultado ao responsável técnico da empresa proprietária do produto acompanhar os testes referentes à contraprova.

Art. 52. Todo produto nacional ou importado, condenado ou reprovado em análise de fiscalização deverá ser inutilizado com supervisão do órgão controlador oficial, não sendo permitida qualquer forma de reaproveitamento ou devolução.

Parágrafo único. Qualquer produto que for reprovado em testes oficiais, em três partidas consecutivas, pelo mesmo motivo técnico, ou em seis partidas

alternadas, por qualquer motivo técnico, terá a sua produção imediatamente suspensa, para realização de auditorias técnicas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Art. 53. Para realização das provas de controle da qualidade ou análise de fiscalização pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, o estabelecimento fabricante, ou importador, deverá fornecer todos os insumos, incluindo animais e ovos, e outros elementos indispensáveis à sua realização.

Parágrafo único. As despesas com a remessa de material ao laboratório oficial para realização das provas de que trata este artigo correrão a expensas do detentor do registro do produto.

Art. 54. Não será realizada análise de contraprova se a amostra em poder do interessado ou do responsável legal apresentar indícios de violação.

Parágrafo único. Na hipótese de haver violação da amostra, será lavrado auto de infração.

Art. 55. Serão lavrados laudo e ata da análise de contraprova, assinados pelos peritos e arquivados os originais no laboratório oficial, após a entrega de cópias à autoridade fiscalizadora e ao interessado.

Parágrafo único. Procedente o resultado da análise da fiscalização, a autoridade fiscalizadora lavrará o auto de infração.

CAPÍTULO XII

DA FISCALIZAÇÃO DE PRODUTO VETERINÁRIO IMPORTADO

Art. 56. Para fins de obtenção do registro de produto importado, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento realizará inspeção prévia no estabelecimento fabricante no país de origem, visando avaliar as condições de produção previstas nos arts. 11, 12, 13 e 14 deste Regulamento, além daquelas relacionadas com as normas de boas práticas de fabricação brasileira e com os regulamentos específicos dos produtos.

§ 1º Em caso de renovação do registro de produto importado, o estabelecimento fabricante também poderá ser inspecionado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

§ 2º A inspeção de que trata este artigo será estabelecida mediante ato do Ministro de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. *(Redação dada pelo Decreto nº 6296/2007)*

Art. 57. Para liberação de produto importado, o interessado fica obrigado a apresentar à autoridade sanitária do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, no local de desembarque, cópia da licença do estabelecimento e do produto, ou autorização prévia de importação emitida pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Parágrafo único. Tratando-se de produto biológico, deverá ser também apresentado o respectivo protocolo de controle da qualidade que acompanha a mercadoria.

Art. 58. O produto importado licenciado, para ser desembaraçado no local de desembarque, deverá estar rotulado em língua portuguesa.

Art. 59. Poderá ser autorizada, após prévia solicitação ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento a importação de produtos farmacêuticos e biológicos de uso veterinário, na forma a granel, em embalagens devidamente identificadas, com termos em língua portuguesa, contendo o nome do produto, o número da licença, o número da partida, a data da fabricação, o prazo de validade, a quantidade contida na embalagem e a expressão "USO VETERINÁRIO", para o devido envase e acabamento pela empresa importadora, detentora do respectivo registro do produto acabado, cujos dados serão de anotação obrigatória no sistema de arquivo da empresa.

Art. 60. Fica permitida a agregação do diluente fabricado localmente ao produto final importado, desde que em conformidade com o registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Parágrafo único. As garantias de segurança para o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e para o consumidor deverão ser asseguradas por meio de informações claras e precisas, que permitam identificar o produto importado e sua rastreabilidade no território nacional.

Art. 61. O produto importado só poderá ser comercializado após a realização do controle da qualidade pelo importador, ou, quando o exportador for certificado, observando as normas de BPF, de acordo com normas internacionais, ou quando apresentar o certificado de análise de controle de qualidade do país de origem.

Parágrafo único. O controle da qualidade poderá ser efetuado por laboratório próprio ou de terceiros, de acordo com o art. 17, no que couber.

Art. 62. O produto importado que não possuir registro ou autorização prévia ao desembarque, nem representante legalmente habilitado, ou que estiver em desacordo com seu registro, não será liberado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, que determinará a sua imediata devolução à origem.

Art. 63. Cada partida do produto internalizado deverá ter seu protocolo de controle à disposição da fiscalização.

CAPÍTULO XIII

DA COMERCIALIZAÇÃO

Art. 64. Quanto à obrigatoriedade de prescrição de médico veterinário, a comercialização ou exposição à venda de produto obedecerá aos seguintes requisitos:

I - receita veterinária oficial arquivada;

II - receita veterinária arquivada;

III - receita veterinária; ou

IV - venda livre.

Parágrafo único. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento estabelecerá o critério de classificação das substâncias e de produtos sujeitos aos requisitos deste artigo.

Art. 65. O produto só poderá ser comercializado ou exposto à venda, quando:

I - registrado;

II - acondicionado em embalagem original de fabricação, intacta, sem violação, rompimento ou corrosão;

III - mantido em temperatura adequada para a sua conservação;

IV - estiver dentro do prazo de sua validade;

V - apresentar rotulagem de acordo com texto aprovado, sem rasuras, emendas ou danificada;

VI - mantidas suas características físico-químicas;

VII - estiver com o número de bulas correspondente ao número de unidades do produto; e

VIII - cumprir, quando existir na rotulagem do produto, a exigência de prescrição do médico veterinário para uso do produto.

Art. 66. O produto farmoquímico, ingrediente ativo ou produto técnico a ser utilizado na fabricação de produto só poderão ser comercializados para estabelecimento fabricante registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Art. 67. O material de propaganda ou divulgação de produto não poderá indicar ou sugerir finalidade, modo de usar ou outras informações discordantes do especificado em seu registro ou contrariar as normas zoossanitárias vigentes.

CAPÍTULO XIV

DAS FRAUDES, ALTERAÇÕES E ADULTERAÇÕES

Art. 68. Para efeito deste Regulamento, considera-se substância ou produto alterado, adulterado, falsificado ou impróprio para uso veterinário aquele que:

I - esteja misturado ou adicionado a outras substâncias que possam modificar ou reduzir o seu valor terapêutico;

II - apresente composição diferente da registrada no licenciamento, por retirada ou substituição de um ou mais dos elementos da fórmula, no todo ou em parte, ou acrescido de substâncias estranhas ou elementos de qualidade inferior, na sua composição, ou modificado na sua dosagem;

III - apresente pureza, qualidade e autenticidade em condições discordantes com as exigências deste Regulamento;

IV - apresente invólucros ou rótulos rasurados ou com alterações do número da partida, da data da fabricação ou do vencimento, e outros elementos que possam induzir a erro, texto em língua estrangeira, e qualquer outra simbologia ou selo em desacordo com os impressos aprovados;

V - apresente concentrações dos constituintes da fórmula diferentes daquelas aprovadas no licenciamento;

VI - apresente o prazo de validade vencido;

VII - esteja mantido em temperatura inadequada para a sua conservação; ou

VIII - tenha sido reprovado na análise de fiscalização.

CAPÍTULO XV

DO PROCEDIMENTO ADMINISTRATIVO E DE FISCALIZAÇÃO

Art. 69. A infringência às disposições deste Regulamento e dos atos complementares será apurada em processo administrativo, iniciado com a lavratura do auto de infração.

Parágrafo único. O processo será instruído em ordem cronológica direta, devendo ter todas as suas folhas numeradas seqüencialmente e rubricadas.

CAPÍTULO XVI

DOS DOCUMENTOS DE FISCALIZAÇÃO

Art. 70. São documentos de fiscalização:

I - Auto de Infração;

II - Termo Aditivo;

III - Termo de Apreensão;

IV - Termo de Liberação;

V - Termo de Condenação;

VI - Termo de Inutilização;

VII - Termo de Interdição;

VIII - Termo de Cancelamento de Registro e de Licença para Funcionamento do Estabelecimento;

IX - Termo de Revelia;

X - Termo de Julgamento;

XI - Auto de Multa;

XII - Termo de Colheita de Amostra;

XIII - Termo de Depositário; e

XIV - Notificação.

Parágrafo único. Para os fins deste Regulamento, considera-se:

I - Auto de Infração - o documento destinado ao início do processo administrativo de apuração de infração prevista neste Regulamento;

II - Termo Aditivo - o documento destinado a corrigir eventuais impropriedades na emissão do auto de infração e a acrescentar informações nele omitidas;

III - Termo de Apreensão - o documento utilizado para reter produtos pelo tempo necessário às averiguações indicadas;

IV - Termo de Liberação - o documento destinado a liberar os produtos retidos;

V - Termo de Condenação - o documento destinado a condenar estabelecimento;

VI - Termo de Inutilização - o documento destinado a inutilizar produtos retidos;

VII - Termo de Interdição - o documento destinado a interromper parcialmente as atividades de um estabelecimento;

VIII - Termo de Cancelamento de Registro e de Licença para Funcionamento de Estabelecimento - o documento destinado a cancelar o registro do estabelecimento;

IX - Termo de Revelia - o documento destinado a comprovar a ausência de defesa no prazo legal;

X - Termo de Julgamento - o documento destinado a cientificar o infrator dos julgamentos proferidos em todas as instâncias administrativas;

XI - Auto de Multa - o documento pelo qual se aplica a multa por infração cometida;

XII - Termo de Colheita de Amostra - o documento destinado a comprovar a coleta de amostra de produto;

XIII - Termo de Depositário - o documento destinado a nomear o detentor do produto, para responder pela sua guarda, até ulterior deliberação; e

XIV - Notificação - comunicação a alguém de atos, para que se faça ou deixe de fazer alguma coisa.

Art. 71. O Auto de Infração será lavrado em impresso próprio, composto de 3 (três) vias numeradas tipograficamente, devendo ser preenchido de forma clara e precisa, sem entrelinhas, rasuras e emendas, do qual a primeira e a últimas vias ficarão com o órgão fiscalizador, e a segunda será entregue ao autuado, com ciência deste ou de seu preposto, ou remetida por via postal, com aviso de recebimento, ou por outros meios hábeis, mencionando:

I - nome e endereço completo do estabelecimento, e CNPJ;

II - local, data e hora em que a infração foi constatada;

III - descrição da infração e dispositivo legal infringido;

IV - identificação e assinatura do agente da fiscalização responsável pela lavratura e do autuado, ou do representante legal deste último, ou, na sua ausência ou recusa, de duas testemunhas; e

V - prazo para defesa escrita e autoridade para a qual deverá ser dirigida.

Art. 72. O Termo Aditivo será lavrado em duas vias, do qual a primeira será juntada ao processo, e a segunda será entregue ao autuado, com ciência deste ou de seu preposto, ou remetida por via postal, com aviso de recebimento.

Parágrafo único. O Termo Aditivo só poderá ser emitido antes da apresentação de defesa escrita, mediante a reabertura do respectivo prazo de defesa.

Art. 73. O Termo de Apreensão será lavrado em duas vias e deverá conter:

I - nome e endereço completo do estabelecimento;

II - número do registro do estabelecimento no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, ou do CNPJ, caso o estabelecimento não esteja registrado;

III - local e data da apreensão;

IV - identificação e quantidade do produto apreendido;

V - fundamento legal para a medida adotada;

VI - indicação e identificação do depositário;

VII - assinatura do responsável legal pelo produto, ou, em caso de recusa ou ausência, de duas testemunhas com identificações e endereços; e

VIII - identificação e assinatura do agente da fiscalização responsável pela lavratura.

Art. 74. O Termo de Condenação e o Termo de Inutilização serão lavrados em duas vias e deverão conter:

I - nome e endereço completo do estabelecimento;

II - número do registro do estabelecimento no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, ou do CNPJ, caso o estabelecimento não esteja registrado;

III - local, data da condenação e a destinação do produto;

IV - identificação e quantidade do produto condenado;

V - fundamento legal para a medida adotada;

VI - nome e assinatura do responsável legal pelo produto e, em caso de recusa ou ausência, de duas testemunhas com identificações e endereços; e

VII - identificação e assinatura do agente da fiscalização responsável pela lavratura.

Art. 75. O Termo de Julgamento deverá conter a motivação sobre a sanção aplicada, além da indicação da forma e dos meios para apresentação de recurso, e a sua notificação será entregue ao infrator pessoalmente, ou enviada por via postal, com aviso de recebimento, sempre encaminhada por meio de ofício.

Art. 76. O Auto de Multa será lavrado em três vias e deverá conter:

I - nome e endereço completo do estabelecimento;

II - número do registro do estabelecimento no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, ou do CNPJ, caso o estabelecimento não esteja registrado;

III - local e data;

IV - fundamento legal para a medida adotada;

V - tipificação da infração com seus fundamentos legais;

VI - identificação e assinatura do agente da fiscalização responsável pela lavratura; e

VII - assinatura do autuado.

Art. 77. O Termo de Colheita de Amostra será lavrado em três vias, ficando a primeira e a última com a fiscalização, e a segunda com o detentor da mercadoria da qual foi colhida a amostra, devendo conter:

I - nome e endereço completo do estabelecimento;

II - número do registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do estabelecimento, ou do CNPJ, caso não esteja registrado;

III - identificação e quantidade colhida do produto;

IV - nome e assinatura do responsável legal pelo estabelecimento ou, na sua ausência ou recusa, o de duas testemunhas, com indicação de seus domicílios e números dos documentos de identificação; e

V - nome e assinatura do agente da fiscalização responsável por sua lavratura.

Art. 78. A notificação far-se-á pessoalmente, ao autuado ou fiscalizado, seu mandatário ou preposto, ou por carta registrada, ao autuado ou fiscalizado, com aviso de recebimento.

Parágrafo único. Na notificação, o agente da fiscalização responsável por sua lavratura definirá prazo para que o autuado ou fiscalizado dê cumprimento à obrigação notificada.

CAPÍTULO XVII

DA FISCALIZAÇÃO

Art. 79. A ação fiscalizadora abrange todo e qualquer produto e estabelecimento de fabricação, manipulação, fracionamento, envase, rotulagem, controle da qualidade, importação, exportação, distribuição, armazenamento e comercialização, e os veículos destinados ao transporte de produtos.

Parágrafo único. Fica igualmente sujeito à ação fiscalizadora o conteúdo da informação publicitária do produto, quaisquer que sejam os meios de comunicação.

Art. 80. Ao agente da fiscalização, para o exercício das suas atribuições, são asseguradas as seguintes prerrogativas:

I - ter livre acesso aos locais onde se processem a fabricação, a manipulação, o fracionamento, o envase, a rotulagem, o controle da qualidade, a importação, a exportação, a distribuição, a armazenagem, a comercialização e o transporte de produto;

II - colher amostras, se necessário, para o controle da qualidade;

III - apreender produto ou material com propaganda indevida;

IV - verificar a procedência e as condições do produto exposto à venda;

V - verificar o atendimento das condições de saúde e higiene pessoal, exigidas dos empregados que participam da fabricação dos produtos;

VI - interditar estabelecimentos;

VII - proceder ou acompanhar a inutilização de produto;

VIII - ter acesso a todos os documentos e informações necessários à realização de seu trabalho; e

IX - lavrar Auto de Infração, Auto de Apreensão, Termo de Interdição, Termo de Inutilização, Auto de Multa e outros documentos necessários ao desempenho de suas atribuições.

Parágrafo único. O agente da fiscalização, no exercício de suas funções, fica obrigado a apresentar a carteira funcional, quando solicitado.

Art. 81. Dificultada a atuação do agente da fiscalização a locais onde possam existir produtos ou processos de fabricação, de manipulação, de fracionamento, de envase, de rotulagem, de controle da qualidade, de importação, de exportação, de distribuição, de armazenamento, de comercialização, poderá o agente requerer auxílio policial, para garantir a fiscalização, independentemente das sanções previstas neste Regulamento.

CAPÍTULO XVIII

DAS INFRAÇÕES E PENALIDADES

Art. 82. Sem prejuízo da responsabilidade penal cabível, a infração a este Regulamento acarretará, isolada ou cumulativamente, as seguintes penalidades:

I - advertência, quando o infrator for primário e não tiver agido com dolo ou má-fé;

II - multa no valor de R$ 900,00 (novecentos reais), dobrados sucessivamente nas reincidências, até três vezes, sem prejuízo, quando for o caso, do cancelamento do registro do produto ou da cassação do registro do estabelecimento;

III - apreensão do produto;

IV - inutilização do produto;

V - suspensão da venda ou da fabricação do produto;

VI - cancelamento do registro e licenciamento do produto;

VII - interdição do estabelecimento;

VIII - cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento;

IX - apreensão e inutilização do material de propaganda.

Art. 83. A infração é imputável ao estabelecimento que lhe der causa, ou que para ela tenha concorrido.

Art. 84. Para aplicação da pena, a autoridade levará em conta:

I - as circunstâncias atenuantes e agravantes;

II - a gravidade do fato, tendo em vista as suas conseqüências para a saúde animal, para a saúde humana e para o meio ambiente; e

III - os antecedentes do infrator, quanto ao cumprimento da legislação.

Art. 85. Serão circunstâncias atenuantes:

I - a ação do infrator não ter sido fundamental para a ocorrência do evento;

II - o infrator tentar reparar ou minorar as conseqüências do ato lesivo que lhe for imputado; e

III - o infrator ter sofrido coação.

Art. 86. Serão circunstâncias agravantes:

I - o infrator ser reincidente;

II - o infrator ter cometido a infração para obter vantagem ilícita ou pecuniária;

III - o infrator coagir a outrem para a execução material da infração;

IV - a infração ter conseqüências graves, como morte de animais ou pessoas;

V - se, tendo conhecimento de ato lesivo, o infrator deixar de tomar as providências ao seu alcance para evitá-lo; e

VI - o infrator ter agido com dolo, fraude ou má-fé.

Parágrafo único. A reincidência torna o infrator passível de enquadramento na penalidade máxima e a caracterização da infração como gravíssima.

Art. 87. Havendo concurso de circunstâncias atenuantes e agravantes, a aplicação da pena será considerada em razão das que sejam preponderantes.

Art. 88. Serão aplicadas progressivamente as penalidades especificadas, independentemente da cumulatividade, às seguintes infrações:

I - construir, instalar ou fazer funcionar estabelecimento de que trata o art. 4º, sem registro, licença ou autorização do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento:

Penalidade - interdição do estabelecimento, apreensão e inutilização do produto, ou multa;

II - fabricar, manipular, purificar, fracionar, envasar ou reembalar, rotular, importar, exportar, armazenar, comercializar ou expor à venda produto sem registro ou autorização do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, ou em desacordo com o registro do produto:

Penalidade - apreensão e inutilização do produto, interdição do estabelecimento, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa;

III - comercializar ou expor à venda produto com prazo de validade vencido, ou apor-lhe nova data, mesmo com a colocação de novos rótulos ou acondicionamento em novas embalagens:

Penalidade - apreensão e inutilização do produto, interdição do estabelecimento, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa;

IV - alterar o processo de fabricação do produto, modificar ou suprimir os seus componentes, nome e demais elementos objeto do registro, sem autorização do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento:

Penalidade - apreensão do produto, inutilização do produto, suspensão da venda ou fabricação do produto, cancelamento do registro e licenciamento do produto, interdição do estabelecimento, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa;

V - comercializar ou expor à venda produto com rotulagem em desacordo com os textos aprovados, rasurada ou com emendas, com sobre-rotulagem, sem o número da licença, da partida, data da fabricação ou do vencimento; acondicionado fora do recipiente ou embalagem original da fábrica, ou danificado; mantido em temperatura inadequada:

Penalidade - apreensão do produto, inutilização do produto, interdição do estabelecimento, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa;

VI - reaproveitar embalagem do produto:

Penalidade - apreensão do produto, inutilização do produto, interdição do estabelecimento, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa;

VII - fabricar ou importar produto sem responsável técnico:

Penalidade - advertência, apreensão do produto, inutilização do produto, interdição do estabelecimento, ou multa;

VIII - fracionar produto de sua embalagem original de fábrica, para venda:

Penalidade - apreensão de produto, inutilização do produto, interdição do estabelecimento, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa;

IX - divulgar propaganda do produto sem registro, ou em desacordo com seu registro:

Penalidade - advertência, apreensão e inutilização do material de propaganda, ou multa;

X - desacatar, obstar ou dificultar a ação do agente fiscalizador:

Penalidade - advertência, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa;

XI - fornecer, vender ou praticar atos de comércio de produto, cuja venda e uso dependam de prescrição de médico veterinário, sem observância dessa exigência:

Penalidade - advertência, interdição do estabelecimento, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa; e

XII - descumprir ato emanado do agente da fiscalização:

Penalidade - apreensão de produto, inutilização do produto, suspensão da venda ou da fabricação de produto, cancelamento do registro e licenciamento do produto, interdição do estabelecimento, cancelamento do registro e licenciamento do estabelecimento, ou multa.

Art. 89. As penalidades a serem aplicadas por autoridade competente terão natureza pecuniária, ou consistirão em obrigação de fazer ou de não fazer, assegurado sempre o direito de defesa.

Art. 90. As infrações classificam-se em:

I - leve;

II - grave; e

III - gravíssima.

§ 1º Leve é aquela em que o infrator tenha sido beneficiado por circunstância atenuante.

§ 2º Grave é aquela em que for verificada uma circunstância agravante.

§ 3º Gravíssima é aquela em que for verificada a ocorrência de duas ou mais circunstâncias agravantes, ou o uso de ardil, simulação ou emprego de qualquer artifício visando a encobrir a infração ou causar embaraço à ação fiscalizadora, ou, ainda, nos casos previstos no art. 68 deste Regulamento.

CAPÍTULO XIX

DA REINCIDÊNCIA

Art. 91. Verifica-se a reincidência quando o infrator, dentro do prazo de cinco anos, cometer outra infração, depois do trânsito em julgado da decisão administrativa que o tenha condenado pela infração anterior, podendo ser genérica ou específica.

§ 1º A reincidência genérica é a repetição de qualquer outro tipo de infração.

§ 2º A reincidência específica é caracterizada pela repetição de idêntica infração.

CAPÍTULO XX

DAS MEDIDAS CAUTELARES

Art. 92. Caberá a apreensão preventiva dos produtos, ou a interdição preventiva do estabelecimento ou de parte do estabelecimento, quando da ocorrência das seguintes hipóteses:

I - indícios de adulteração;

II - falsificação;

III - fraude;

IV - instalações técnicas inadequadas; ou

V - inobservância ao disposto neste Regulamento e nos atos complementares do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

§ 1º O produto apreendido ficará sob a guarda do seu responsável legal, nomeado depositário, sendo proibida a substituição, retirada ou remoção do produto.

§ 2º A apreensão de produto ou de material de propaganda será aplicada de imediato, pela autoridade que constatar infração, podendo ambos permanecer no estabelecimento, mediante Termo de Depositário, até o julgamento final do processo.

§ 3º O produto poderá ser removido para outro local, a juízo da autoridade fiscalizadora, em caso de comprovada necessidade.

§ 4º Será colhida amostra para análise do produto apreendido.

§ 5º As despesas com a remessa de material ao laboratório oficial para realização de análise e de contraprova correrão a expensas do detentor do registro do produto, sendo-lhe facultada a indicação de assistente técnico para acompanhá-la.

§ 6º A apreensão de produto ou a interdição de estabelecimento, como medida cautelar, durará o tempo necessário para a realização de testes, provas, análises ou outras providências requeridas.

Art. 93. Na hipótese de apreensão do produto prevista no art.92, a autoridade fiscalizadora lavrará o termo respectivo, cuja primeira via será entregue, juntamente com o Auto de Infração, ao infrator, ou ao seu representante legal, ou remetida por via postal, com aviso de recebimento.

Art. 94. Se a inutilização for imposta como resultado de laudo laboratorial, a autoridade sanitária fará constar do processo o Termo de Inutilização do produto e o Termo de Interdição do estabelecimento, quando for o caso.

Art. 95. O Termo de Apreensão e de Inutilização do produto especificará a natureza, quantidade, nome ou marca, tipo, procedência, número da partida, data de fabricação e data do vencimento, nome e endereço do estabelecimento e do detentor do produto, e o dispositivo legal infringido.

Art. 96. A inutilização do produto e o cancelamento do seu registro serão obrigatórios, quando resultar comprovada, em análise laboratorial ou no exame de processos, ação fraudulenta que implique falsificação ou adulteração.

Art. 97. Não caracterizada a infração, far-se-á a imediata liberação do produto.

CAPÍTULO XXI

DA INSTRUÇÃO PROCESSUAL

Art. 98. Os Autos de Infração, de Apreensão e o Termo de Depositário serão lavrados pelas autoridades sanitárias do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, nos Estados e no Distrito Federal, ou das Secretarias de Agricultura dos Estados, por delegação de competência.

§ 1º Lavrado o Auto de Infração, a primeira via será protocolizada no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, na Unidade da Federação onde se deu

a infração, para a sua autuação em regular processo administrativo, observados os ritos e os prazos estabelecidos neste Regulamento, devendo conter:

I - nome do infrator, CNPJ e endereço completo;

II - local, data e hora onde a infração foi constatada;

III - descrição da infração e do dispositivo legal infringido;

IV - assinatura do agente de fiscalização, do autuado ou do seu representante legal, ou, na sua ausência ou recusa, de duas testemunhas, ou do aviso de recebimento; e

V - prazo para defesa escrita e autoridade para a qual deverá ser dirigida.

§ 2º Os autos serão acompanhados de laudo pericial ou da documentação ensejadora da irregularidade.

§ 3º O processo administrativo deverá ser remetido à representação do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento da jurisdição do domicílio do autuado.

Art. 99. As assinaturas no Auto de Infração, nos Termos de Apreensão e de Depositário, por parte do autuado, ao receber cópias deles, constituem recibo de intimação.

Parágrafo único. Em caso de recusa do autuado em assinar o Auto de Infração, os Termos de Apreensão e de Depositário, o agente fiscalizador fará consignar o fato nos referidos documentos, remetendo-os ao autuado, por via postal, com aviso de recebimento.

Art. 100. A inobservância de forma não acarretará a nulidade do ato, se não houver prejuízo para a defesa.

Parágrafo único. A nulidade prejudica apenas os atos posteriores ao ato declarado nulo e dele diretamente dependentes, ou de que sejam conseqüência, cabendo à autoridade que a declarar indicar tais atos e determinar o adequado procedimento saneador, se for o caso.

Art. 101. A defesa deverá ser apresentada, por escrito, no prazo de dez dias, contados da data do recebimento do Auto de Infração, à representação do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento da jurisdição do domicílio do autuado, devendo ser juntada ao processo administrativo.

Art. 102. Decorrido o prazo legal, e sem que haja apresentação de defesa, o autuado será considerado revel, procedendo-se à juntada do Termo de Revelia ao processo.

Art. 103. Procedente a autuação, o Auto de Multa será lavrado no órgão de fiscalização do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, nos Estados e no Distrito Federal, e assinado pelo agente de fiscalização, contendo os elementos que ensejaram a ação.

Parágrafo único. A notificação do Auto de Multa far-se-á pessoalmente ao autuado, ao seu mandatário ou ao seu preposto, ou por via postal, com aviso de recebimento.

Art. 104. Cabe recurso das decisões administrativas, em face da sua legalidade e de seu mérito.

§ 1º O recurso independe de caução, e será dirigido à autoridade que proferiu a decisão, a qual, se não a reconsiderar no prazo de cinco dias, o encaminhará à autoridade superior, para, no prazo máximo de trinta dias, proceder ao julgamento em segunda instância.

§ 2º O prazo para interposição de recurso administrativo é de dez dias, contados a partir da ciência da decisão recorrida.

Art. 105. O recurso não será conhecido, quando interposto:

I - fora do prazo;

II - perante órgão incompetente;

III - por quem não tenha legitimidade; ou

IV - depois de exaurida a esfera administrativa.

Art. 106. Os prazos começam a correr a partir da notificação oficial, excluindo-se da contagem o dia do começo e incluindo-se o do vencimento.

§ 1º Considera-se prorrogado o prazo até o primeiro dia útil seguinte, se o vencimento cair em dia em que não houver expediente, ou este for encerrado antes do horário normal da repartição.

§ 2º Os prazos expressos em dias contam-se de modo contínuo.

Art. 107. É permitido às partes a utilização de sistema de transmissão de dados e imagens do tipo fac-símile, para a prática de atos processuais que dependam de petição escrita.

Art. 108. A utilização de sistema de transmissão de dados e imagens não prejudica o cumprimento dos prazos, devendo os originais ser entregues, necessariamente, até cinco dias da data do término do prazo.

Art. 109. Quem fizer uso de sistema de transmissão, torna-se responsável pela qualidade e fidelidade do material transmitido, e por sua entrega ao setor competente.

Parágrafo único. Sem prejuízo de outras sanções, se não houver perfeita concordância entre o remetido pelo fac-símile e o original, entregue como meio de defesa, este não será conhecido, sendo declarada a revelia.

Art. 110. A multa deverá ser recolhida no prazo de dez dias, a contar do recebimento da notificação, conforme instrução a ser baixada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Parágrafo único. A multa que não for paga no prazo previsto na notificação será encaminhada à Procuradoria da Fazenda Nacional, para inscrição na Dívida Ativa da União e cobrança executiva.

Art. 111. Prescrevem em cinco anos as infrações previstas neste Regulamento.

Parágrafo único. A prescrição interrompe-se pela intimação, notificação ou outro ato da autoridade competente que objetive a sua apuração e conseqüente imposição de sanção.

Art. 112. As penalidades previstas neste Regulamento serão aplicadas pelas autoridades sanitárias do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, nos Estados e no Distrito Federal.

CAPÍTULO XXII

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 113. A exigência das normas de BPF, elaboradas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, far-se-á quando da regulamentação pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, da norma específica e dos procedimentos e critérios para a sua implementação e certificação.

Art. 114. Nas referências bibliográficas, as informações científicas e os dados experimentais apresentados deverão estar na seguinte seqüência: autor, ano, título da publicação, volume, página e outros dados eventuais que identifiquem o trabalho ou a experimentação, realizada por pessoas ou instituições, e que sejam aceitas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Art. 115. O estabelecimento fabricante ou importador fica obrigado a manter, em sistema de arquivo, o número das partidas, as quantidades fabricadas ou importadas e as respectivas datas de fabricação.

Art. 116. No caso de especialidades farmacêuticas sob regime de controle especial, os estabelecimentos a que se refere o art.1º ficam obrigados a cumprir a legislação específica.

Art. 117. As informações técnicas apresentadas pelos estabelecimentos, principalmente as que se referem aos métodos de fabricação, análise e outros dados considerados confidenciais, permanecerão sob guarda da autoridade de registro, que responderá pela manutenção da sua confidencialidade.

Art. 118. Não poderão constar da rotulagem ou da propaganda de produto veterinário designações, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possam

conduzir a interpretações falsas, erros ou confusão quanto à sua origem, procedência, natureza, fórmula ou composição, qualidade, ou que atribuam ao produto finalidades ou características diferentes daquelas que constem do relatório técnico de registro.

Parágrafo único. O indeferimento de indicações na rotulagem ou na propaganda deverá ser formalmente justificado ao estabelecimento solicitante.

Art. 119. Cancelada a licença do produto, deverá o estabelecimento proprietário, no prazo de dez dias da notificação de cancelamento da licença, fornecer ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento os seguintes dados referentes às últimas partidas elaboradas ou importadas:

I - número da partida;

II - data da fabricação e do vencimento; e

III - estoque do produto e modelos de rotulagem existentes no estabelecimento.

Art. 120. O estabelecimento fabricante poderá, mediante autorização prévia do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, elaborar ou terceirizar a fabricação de produto sem registro no País, destinado exclusivamente à exportação.

§ 1º O produto deverá estar registrado no país de destino.

§ 2º A solicitação de autorização de produção deverá ser requerida pelo estabelecimento fabricante exportador, acompanhada da cópia, com visto consular, do certificado de registro do produto no país de destino, do relatório técnico sumário do produto (forma farmacêutica, fórmula completa, apresentação e cuidados de manipulação) e do contrato de fabricação firmado com a empresa a que se destina o produto.

§ 3º O produto elaborado exclusivamente para exportação não poderá ser comercializado, sob qualquer justificativa, no território nacional.

§ 4º A autorização deverá ser concedida no prazo de até vinte dias a contar da data da sua solicitação.

Art. 121. Quando o estabelecimento tiver um produto registrado para elaboração no País e pretender importar o mesmo produto, poderá obter o registro para o produto importado, sem que tenha a obrigatoriedade de cancelar ou suspender o registro para fabricação local, desde que mantidos o mesmo nome e a mesma formulação constante do registro do produto nacional.

Parágrafo único. Idêntico critério se aplicará ao produto importado que o mesmo importador pretenda fabricar no Brasil.

Art. 122. É permitida a fabricação ou importação de amostra grátis de produtos registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para a distribuição exclusiva a médicos veterinários, para observação clínica, obedecida a legislação pertinente.

§ 1º A rotulagem deverá apresentar os mesmos dizeres e características da embalagem original.

§ 2º É obrigatória a impressão, na embalagem, de tarja contendo o seguinte texto: "AMOSTRA GRÁTIS", em caracteres gráficos maiores que os demais.

§ 3º As apresentações das embalagens das amostras grátis deverão ser menores do que as do produto original registrado.

§ 4º A distribuição de amostra grátis só será permitida após autorização prévia do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

§ 5º Não será concedida autorização para produção ou distribuição de amostras grátis para produtos sob regime de controle especial.

Art. 123. Serão estabelecidos regulamentos específicos, para cada tipo ou categoria de produto, disciplinando a sua produção, o seu controle e o seu emprego.

Art. 124. Quando ficar comprovado o uso indevido de produto, pelo adquirente ou usuário, contrariando as recomendações para seu emprego, contidas na rotulagem ou na prescrição do médico veterinário, sujeita-se o adquirente ou o usuário às cominações do Código Penal.

Art. 125. A responsabilidade pela destruição e pelo custo decorrente da inativação, inutilização e descarte de produto apreendido é do fabricante, do importador, do distribuidor e do comerciante, no que lhes couber, de acordo com o termo da fiscalização.

Art. 126. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento editará normas complementares ao disposto neste Regulamento.

Art. 127. Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na execução deste Regulamento serão resolvidos pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

D.O.U., 23/04/2004

INSTRUÇÕES NORMATIVAS

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 4, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2008

Aprova as Normas Técnicas para a Fiscalização da Produção, Controle, Comercialização, Modo de Utilização de Produtos Uso Veterinário destinados a diagnosticar Doenças dos Animais.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso das atribuições legais que lhe conferem os arts. 9º e 42, do Anexo I, do Decreto nº 5.351, de 21 de janeiro de 2005, tendo em vista o disposto no art. 2º , do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que constam dos Processos Administrativos nº 21000.008877/2006-12 e nº 21000.004110/2007-03, resolve:

Art. 1º Aprovar as normas técnicas para a fiscalização da produção, controle, comercialização, modo de utilização de produtos de uso veterinário destinados a diagnosticar doenças dos animais, bem como o Glossário constante do Anexo.

Art. 2º As instalações para a elaboração de kit, antígeno e anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais devem cumprir a regulamentação vigente no Brasil, no que couber para a sua produção.

Art. 3º As sementes utilizadas na produção de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais devem ser autorizadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

Art. 4º A semente mãe, a semente de trabalho e os substratos biológicos utilizados na produção e controle de qualidade de kit, antígeno e anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais devem conter apenas o agente específico identificado e ser livre de agentes contaminantes.

Art. 5º Outros substratos podem ser utilizados na produção e controle, mediante comprovação científica junto ao MAPA.

Art. 6º Os substratos e ingredientes não-biológicos utilizados na produção e controle devem estar de acordo com os padrões preestabelecidos de pureza e qualidade, seja por referência em Farmacopéias, seja por referência em literatura técnica.

Art. 7º As combinações utilizadas na formulação não devem desnaturar substâncias específicas no produto nem diminuir a eficiência mínima aceitável dentro do prazo de validade, quando armazenados na temperatura recomendada.

Art. 8º O Responsável Técnico ou seu Substituto deve participar de todas as etapas de elaboração e controle do produto.

Art. 9º A produção e o controle de qualidade das partidas dos produtos devem ser conduzidos conforme relatório técnico de registro do mesmo e obedecer às determinações desta norma.

Art. 10. Todas as etapas de produção e controle de qualidade devem ser registradas em protocolos específicos de acordo com as normas de Boas Práticas de Fabricação, de forma a permitir a verificação das ações e rastreabilidade das informações.

Art. 11. Os processos realizados nas etapas de produção e controle de qualidade do produto devem ser validados.

Art. 12. Para efeito da fiscalização e do registro, devem ser descritas as metodologias utilizadas na produção e purificação do anticorpo empregado na elaboração do produto para assegurar a uniformidade entre diferentes lotes de anticorpo e para caracterizá-lo e identificá-lo.

Art. 13. Para efeito da fiscalização e do registro, devem ser descritas todas as etapas de propagação do microorganismo, incluindo o método para confirmar a identidade da semente mãe, composição dos meios de cultivo e controles realizados durante o processo.

§ 1º Devem ser descritas as etapas de colheita e preparação do antígeno, especificando a técnica para colheita e os padrões de qualidade utilizados para aprovação deste cultivo.

§ 2º Quando aplicável, devem ser descritas as metodologias para inativação, extração, caracterização, purificação, concentração e padronização do antígeno.

Art. 14. A produção de qualquer outro insumo deve ter suas etapas de fabricação, composição e controles de processo descritos de forma clara.

Art. 15. Devem ser especificadas as metodologias de controle de qualidade aplicadas às matérias-primas, e as metodologias utilizadas durante o processo de elaboração do produto.

Art. 16. Deve ser indicadas as especificações aceitáveis para cada fase de produção.

Art. 17. Para efeito de fiscalização e registro de kit, antígeno e anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais, a semente mãe, semente de trabalho, substratos, produtos intermediários e produto final são submetidos, quando aplicável, aos procedimentos de controle de qualidade descritos nos arts. 18, 19, 20, 21 e 22, sendo que os meios de cultura, as técnicas e procedimentos para a realização das provas de controle de qualidade deverão estar referendados em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

Art. 18. As sementes e substratos biológicos utilizados na elaboração de kit, antígeno e anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais devem ser submetidas à pesquisa de agentes contaminantes: bactérias aeróbicas, bactérias anaeróbicas, micoplasmas, fungos e vírus, demonstrada essa condição por meio de provas específicas.

§ 1º A esterilidade e a sensibilidade dos meios utilizados devem ser comprovadas.

§ 2º Quando observado qualquer crescimento de agentes contaminantes na semente mãe ou na de trabalho, a mesma deverá ser descartada.

Art. 19. A concentração hidrogeniônica (pH) deve ser determinada, quando aplicável, através de peagâmetro aferido em solução tampão de pH, imediatamente antes do uso; o pH deve ser específico para cada produto e informado no relatório técnico de registro.

Art. 20. A sensibilidade de cada lote de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais deve ser avaliada frente a um painel de sensibilidade padrão monoespecífico, autorizado pelo MAPA, conforme sua indicação.

Art. 21. A especificidade de cada lote de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais deve ser avaliada frente a um painel padrão, autorizado pelo MAPA.

Art. 22. A repetibilidade de cada lote de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais deve ser avaliada frente a um painel padrão, autorizado pelo MAPA.

Parágrafo único. As técnicas oficiais para controle de qualidade dos produtos de que trata esta norma serão regulamentadas por meio de manuais de procedimentos específicos.

Art. 23. A distribuição, a comercialização e o uso de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais devem cumprir as legislações específicas relacionadas aos programas sanitários oficiais.

Art. 24. O prazo de validade será definido pelo fabricante para cada produto, não devendo ultrapassar 24 (vinte e quatro) meses de validade após a fabricação.

§ 1º O prazo de validade de kit destinado a diagnosticar doenças dos animais deve ser definido considerando o período de validade do componente menos estável do produto.

§ 2º Para definir o prazo de validade de um produto, o fabricante deve apresentar os resultados de testes de eficiência realizados em 3 lotes consecutivos do produto, utilizando-se testes de estabilidade de longa duração (teste de prateleira).

Art. 25. O produto deve ser conservado de acordo com a recomendação do fabricante, comprovada através de testes de estabilidade de longa duração (teste de prateleira).

Art. 26. O transporte destes produtos deve ocorrer de acordo com regulamento específico de cada produto, observando os critérios para conservação e estocagem.

Art. 27. Após a utilização, os produtos de que trata esta norma, bem como seus resíduos, inclusive envases e embalagens, devem ser tratados como material contaminado, devendo ser descontaminados por processos físicos ou químicos adequados.

Parágrafo único. Adotar boas práticas laboratoriais durante o uso e o descarte dos produtos e seus resíduos.

Art. 28. Diferentes meios e metodologias para produção e controle de qualidade de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais não previstos nesta norma podem ser utilizados após aprovação pelo MAPA.

Art. 29. Somente poderão ser comercializadas partidas de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais previamente submetidas ao processo de controle de qualidade efetuado pelo fabricante e após liberação pelo MAPA por meio da aceitação dos resultados apresentados ou da realização dos testes oficiais correspondentes.

Art. 30. Os protocolos de registro de produção e controle de qualidade constituem documento legal da garantia de qualidade do produto.

Art. 31. O registro de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais, obtidos por processos biotecnológicos e que contenham organismo geneticamente modificado (OGM) ou seus derivados, fica condicionado à manifestação prévia da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), conforme estabelece *o § 1º , do art. 16, da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005*.

Art. 32. Nos modelos de impressos do produto, devem ser listados todos os materiais necessários para a realização do teste, incluídos os que não sejam fornecidos pelo fabricante no produto.

Art. 33. Para fins de solicitação de registro, a empresa fabricante ou importadora de kit, antígeno ou anticorpo destinado a diagnosticar doenças dos animais deve apresentar as informações de produção e controle de qualidade referente a três partidas consecutivas do mesmo (partida piloto), ou de três partidas consecutivas quando se tratar de produto importado.

Art. 34. Ficam isentos da obrigatoriedade de registro os insumos utilizados em laboratórios nas diversas técnicas de diagnóstico quando esses insumos são produzidos e utilizados no próprio laboratório, segundo metodologias recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) ou laboratórios de referência do país.

Parágrafo único. A utilização dos insumos de que trata este artigo ocorrerá somente após autorização da Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários do MAPA.

Art. 35. As dúvidas suscitadas na aplicação deste ato serão dirimidas pela Secretaria de Defesa Agropecuária, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Art. 36. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.

INÁCIO AFONSO KROETZ

ANEXO

GLOSSÁRIO

Entende-se por:

1- ORGANISMO GENETICAMENTE MODIFICADO (OGM): organismo cujo material genético (ADN/ARN) tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética.

2- DERIVADO DE OGM: produto obtido de OGM e que não possua capacidade autônoma de replicação ou que não contenha forma viável de OGM.

3- ANTÍGENO: componente biológico convencional, OGM ou seus derivados, purificado, padronizado, vivo ou inativado, específico e sensível, destinado a induzir uma reação antígeno-anticorpo, com a finalidade de diagnosticar uma doença infecciosa ou parasitária em animais.

4- ANTICORPO: imunoglobulina formada como resposta a um estímulo de um antígeno ou capaz de interagir com este ou com outro estreitamente relacionado com este, destinados a induzir uma reação antígeno/anticorpo, com a finalidade de diagnosticar uma doença infecciosa ou parasitária em animais.

5- CONJUGADO: reagente que possui um anticorpo, antígeno ou proteína ligado a uma enzima ou outra substância que permita a detecção colorimétrica.

6- PAINEL DE SENSIBILIDADE ou PADRÃO DE REFERÊNCIA: conjunto de amostras de referência com resultados previamente conhecidos.

7- SEMENTE MÃE: toda e qualquer amostra de semente inicial, seja de vírus, bactéria, micoplasma, parasita, célula ou outro substrato, multiplicada ou replicada, mantidas as condições de segurança, pureza, antigenicidade, destinada à fabricação da semente de trabalho.

8- SEMENTE DE TRABALHO: toda e qualquer amostra de semente derivada da semente mãe (Master Seed), multiplicada ou replicada segundo os mesmos métodos de multiplicação da semente mãe, mantidas as condições de segurança, pureza, antigenicidade, destinada à produção e controle de kit, anticorpo ou antígenos.

9- KIT: conjunto de reagentes mínimos necessários para a realização de um determinado ensaio diagnóstico de uma determinada doença infecciosa ou parasitária em animais.

10- RESPONSÁVEL TÉCNICO: profissional de nível superior, com formação em Medicina Veterinária, capacitado nas tecnologias que compõem o produto, responsável pelas informações técnicas apresentadas pelo fabricante ou importador e pela qualidade, segurança e eficácia do produto comercializado.

11- SENSIBILIDADE ANALÍTICA: menor quantidade de uma amostra que um determinado kit, antígeno ou anticorpo pode detectar, quando utilizada uma determinada técnica (prova).

12- SENSIBILIDADE DIAGNÓSTICA: capacidade que um determinado kit, antígeno ou anticorpo possui para identificar corretamente amostras de animais sabidamente positivos em um grupo de animais, quando utilizada uma determinada técnica (prova).

13- ESPECIFICIDADE ANALÍTICA: grau no qual as amostras analisadas, distintas da amostra problema reagem, quando utilizado em um determinado kit, antígeno ou anticorpo para a realização de uma determinada técnica (prova).

14- ESPECIFICIDADE DIAGNÓSTICA: capacidade que um determinado kit, antígeno ou anticorpo possui para identificar corretamente amostras de animais sabidamente negativos em um grupo de animais, quando utilizada uma determinada técnica (prova).

15- REPETIBILIDADE: nível de concordância entre os resultados de réplicas de uma amostra que foram testadas pelo mesmo kit, antígeno ou anticorpo, quando utilizada uma mesma técnica (prova) diferentes vezes dentro do mesmo laboratório.

D.O.U., 20/02/2008 - Seção 1

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 5, DE 28 DE MARÇO DE 2012

Estabelecer o regulamento técnico de biossegurança para manipulação do Vírus da Febre Aftosa

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso das atribuições que lhe conferem os arts. 10 e 42 do Anexo I do Decreto nº 7.127, de 4 de março de 2010, tendo em vista o disposto no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.005505/2009-87, resolve:

Art. 1º Estabelecer o regulamento técnico de biossegurança para manipulação do Vírus da Febre Aftosa - VFA, na forma desta Instrução Normativa e seus Anexos I a V.

Art. 2º O presente regulamento objetiva definir os requisitos básicos de biossegurança e aplica-se a todo estabelecimento que manipula vírus da febre aftosa para fins de diagnóstico, pesquisa, experimentos, produção e controle de qualidade de insumos, antígenos e vacinas destinadas ao Brasil.

§ 1º Fica proibida a manipulação de cepas ou amostras de vírus da febre aftosa não prevalentes no Brasil, nos estabelecimentos descritos no caput.

§ 2º Em caso de risco a saúde animal, a manipulação de cepas ou amostras de vírus da febre aftosa não prevalentes no Brasil, pode ser autorizada após análise de risco realizada pela equipe técnica do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Art. 3º O vírus da febre aftosa somente poderá ser manipulado em instalações que atendam as condições de biossegurança apresentadas nesta Instrução Normativa e baseadas no Nível de BIOSSEGURANÇA 4 - NB 4 OIE - recomendado pela Organização Mundial de Saúde Animal.

§ 1º Todo laboratório que manipula vírus da febre aftosa para os fins previstos no art. 1º desta Instrução Normativa deve cumprir, para confinamento do agente, no mínimo, com as seguintes medidas:

I - controle de trânsito de pessoas nas áreas biocontidas;

II - exigência de uso de vestuário exclusivo para o acesso à área biocontida e sua retenção na saída das pessoas;

III - conscientização do pessoal da equipe de trabalho sobre as medidas de Biossegurança e de segurança biológica;

IV - adoção de Boas Práticas de Laboratório e de Boas Práticas de Fabricação;

V - redução do uso de antígenos viáveis para fins de diagnóstico;

VI - descarte de animais infectados somente após o sacrifício e descontaminação;

VII - controle de saída de materiais infecciosos das áreas biocontidas;

VIII - remessa de materiais infecciosos somente em condições de Biossegurança e segurança biológica;

IX - descontaminação do ar de exaustão das áreas biocontidas;

X - depressão da área biocontida com gradientes de pressões;

XI - descontaminação de resíduos sólidos e líquidos originados nas áreas biocontidas; e

XII - monitoramento informatizado de acesso de pessoal, do controle das pressões, do tratamento de efluentes sólidos e líquidos, abertura e fechamento de portas de fronteiras.

§ 2º As pessoas que fizerem uso de vestuários na forma do inciso II deste artigo devem devolvê-los nas suas saídas, bem como proceder à devida higienização corporal por meio de banho em ambiente específico.

§ 3º O acesso de pessoas às áreas biocontidas deve ocorrer somente através de vestiários, mesmo quando a instalação não estiver em funcionamento.

Art. 4º Todo estabelecimento que manipula o VFA deve designar um profissional, como Supervisor de Biossegurança, responsável pelas condições de biossegurança e de segurança biológica.

§ 1º A supervisão prevista no caput deste artigo deve estar incluída no organograma da empresa, e com subordinação direta ao cargo administrativo de maior hierarquia, com dedicação exclusiva às atividades relacionadas à produção e controle de qualidade de antígenos e de vacinas contra a febre aftosa ou ao diagnóstico da doença.

§ 2º As funções do supervisor de Biossegurança devem estar definidas por escrito na descrição do cargo.

Art. 5º O supervisor deve possuir, preferencialmente, nível superior, treinamento específico em epidemiologia da febre aftosa e conhecimento da natureza do agente e das precauções a serem adotadas durante sua manipulação.

Art. 6º O estabelecimento deve contar com um supervisor substituto o qual deverá cumprir com as mesmas exigências estabelecidas para o supervisor titular, podendo o mesmo exercer outras funções relacionadas à atividade desenvolvida pelo laboratório, desde que no momento da assunção da função de supervisor desenvolva atividades exclusivas dessa função.

Art. 7º Com o objetivo de propor melhorias e soluções, as condições de biossegurança devem ser avaliadas de maneira permanente por Comissão Interna, presidida pelo profissional designado na forma do art. 4º desta Instrução Normativa.

§ 1º A Comissão Interna de Biossegurança – CIBio deve se reunir com periodicidade mínima trimestral e os assuntos discutidos devem ser registrados em ata.

§ 2º O presidente da CIBio deve programar e coordenar as auditorias técnicas internas com base nos requisitos deste regulamento, com periodicidade mínima semestral.

§ 3º A detecção de não-conformidades e as respectivas medidas corretivas deverão ser registradas em relatório.

Art. 8º As pessoas contratadas para prestar serviços em áreas biocontidas, devem declarar comprometendo-se a não manter em sua residência animais susceptíveis ao VFA, domésticos ou não, e cumprir as normas de quarentena estabelecidas neste regulamento.

Art. 9º A empresa ou instituição deve dispor de um programa de treinamento e atualização periódica de todos os colaboradores, inclusive dos recém-admitidos, sobre os procedimentos de biossegurança, segurança biológica e epidemiologia da febre aftosa.

Parágrafo único. Deverão ser mantidos em arquivos próprios os registros de todos os treinamentos até auditagem pelo MAPA.

Art. 10. Poderão ter acesso às áreas biocontidas somente pessoal autorizado pelo Supervisor de Biossegurança, por meio de senhas de uso pessoal e intransferível ou identificação biométrica.

Art. 11. Para a entrada de pessoas na área biossegura, a abertura das portas deve ser feita através de dispositivos eletrônicos localizados junto às portas dos vestiários externos e da porta externa do box de banho.

Parágrafo único. Na saída, deverá ser acionada a abertura da porta interna do box de banho através de dispositivo instalado junto a ela.

Art. 12. As entradas, saídas e o tempo de banho devem ser registrados através de sistema de supervisão informatizado que permita rastreabilidade.

§ 1º O sistema previsto no caput deve contar com dispositivo de alarme sonoro e visual contra tentativa de ingresso não autorizado e registro no sistema supervisório que permita rastreabilidade.

§ 2º Os registros devem ser guardados durante todo o período de autorização de funcionamento da instalação.

Art. 13. Admite-se a presença de visitantes e prestadores de serviço única e exclusivamente a critério do Supervisor de Biossegurança mediante capacitação prévia sobre as exigências e precauções a serem tomadas durante e após a visita, e declaração de conhecimento das exigências de biossegurança, na forma do modelo constante do Anexo V desta Instrução Normativa.

Art. 14. Durante toda a sua presença na área biocontida, o visitante ou prestador de serviço deve estar acompanhado de pessoal permanente da área.

Art. 15. As visitas às áreas que mantêm animais infectados devem ser permitidas somente em casos excepcionais, a critério do Supervisor.

Art. 16. Os vestuários de uso em áreas biocontidas devem ser padronizados da seguinte forma:

I - blusa e calça ou macacão;

II - gorro e tapa-boca, para laboratórios de diagnóstico e infectórios;

III - calçados adequados para a atividade; e

IV - botas de borracha com cano médio, nos infectórios de grandes e médios animais.

§ 1º Os vestuários devem ser de cor diferente das utilizadas em outras áreas, não sendo permitida em qualquer hipótese sua utilização fora da área.

§ 2º Os vestuários utilizados devem ser esterilizados por autoclavação antes da retirada da área biossegura e o encaminhamento à lavanderia.

Art. 17. Todas as pessoas que acessarem as áreas biocontidas devem se comprometer a manter um período de quarentena obrigatória de três dias, no mínimo, antes de entrar em contato direto com animais suscetíveis, domésticos ou não, ou visitar locais habitados por esses animais.

§ 1º Em se tratando de infectórios onde existam grandes e médios animais inoculados ou doentes, esse período deve ser estendido para sete dias.

§ 2º O acesso a área não biocontida onde se produz meios de cultura, células e outros insumos deverá ocorrer somente após 48 (quarenta e oito) horas após o acesso à área biocontida.

Art. 18. A circulação de pessoas e animais alheios ao trabalho na área externa circundante do laboratório deve ser restringida.

Art. 19. Caso necessário, os estabelecimentos podem contar com uma área de descanso, para consumo de alimentos, devidamente segregada das salas onde se

realizam atividades de produção, inoculação e alojamento de animais, controle de qualidade e diagnóstico.

Art. 20. Fica proibido fumar, utilizar cosméticos e usar lentes de contato nas áreas biocontidas.

Art. 21. Os óculos dos visitantes devem ser lavados e desinfetados antes da saída através das duchas ou de caixas de passagem.

Parágrafo único. Os funcionários que trabalham nas áreas biocontidas e que necessitem do uso de óculos devem dispor de um exemplar para uso exclusivo nestas áreas.

Art. 22. A saída de livros, artigos técnicos e documentos da área biocontida está condicionada à prévia descontaminação, mediante procedimento validado e aprovado pelo MAPA.

Parágrafo único. Os documentos que puderem ser transferidos, deverão ser expedidos da área biossegura, por aparelhos de facsimile, scanner, ou outros.

Art. 23. A entrada e a saída dos equipamentos de grande porte devem ocorrer através de eclusas de descontaminação química, conforme descrito no Anexo II desta Instrução Normativa.

Art. 24. A retirada de equipamentos das áreas biocontidas está condicionada à prévia descontaminação por fumigação, calor úmido ou agentes químicos de acordo com a natureza e tamanho dos mesmos, conforme Anexo II desta Instrução Normativa.

Art. 25. A entrada de equipamentos alheios à área, deve ocorrer através de autoclave, forno, caixa de passagem ou eclusa com descontaminação química.

Parágrafo único. A saída dos equipamentos mencionados no caput deste artigo deve ocorrer pelas mesmas vias após descontaminação ou esterilização, dependendo do equipamento, conforme descrito no Anexo II desta Instrução Normativa, mediante procedimento validado, aprovado pelo MAPA.

Art. 26. A saída de amostras sabidamente infecciosas ou com possibilidade de conter o VFA para outras unidades, deverá ocorrer somente após autorização do MAPA, devendo ser realizada conforme as normas internacionais para transporte de substâncias biológicas.

Art. 27. O laboratório deve dispor de procedimentos operacionais para realização de limpeza de todas as superfícies, tais como de trabalho, pisos, paredes, equipamentos e outras, incluindo as limpezas de rotina e após a ocorrência de acidentes biológicos, definindo a periodicidade de acordo com cada tipo de superfície.

Art. 28. Antes de sair da área biocontida, depois de retirado a vestimenta de trabalho e prévio ao banho, as pessoas deverão lavar as mãos, escovar as unhas e, por três vezes, fazer gargarejos e assoar o nariz.

Art. 29. Fica proibido o uso e a presença na área biocontida de vassouras, aspiradores, jorros de água ou qualquer outro equipamento que produza aerossóis.

Art. 30. A limpeza do laboratório deve ser realizada preferencialmente pela própria equipe de trabalho da área.

Art. 31. Nos infectórios de grandes e médios animais, os dejetos, a cama e os resíduos de alimentos devem ser retirados em sacos plásticos autoclaváveis e encaminhados para a esterilização por autoclavação, com validação específica de cada carga, seguida de incineração ou outro método validado, autorizado pelo MAPA.

§ 1º Após a retirada de toda matéria orgânica sólida do recinto, lavar as salas aplicando desinfetante com ação viricida comprovada, incluindo o piso e as paredes, 3 (três) vezes com intervalos de 24 (vinte e quatro) horas.

§2º Fumigar com formaldeído conforme Anexo II desta Instrução Normativa, ou outro desinfetante de uso autorizado pelo MAPA, após a desinfecção líquida, para descontaminar o teto, dutos e os filtros terminais.

Art. 32. Nos infectórios de pequenos animais, desinfetar os pisos e as paredes com desinfetante com ação viricida comprovada e fumigar com formaldeído conforme Anexo II desta Instrução Normativa, ou outro desinfetante de uso autorizado pelo MAPA.

§ 1º Os resíduos das caixas e estantes de pequenos animais devem ser retirados e enviados para descontaminação por autoclave, seguida de incineração.

§ 2º As caixas, inclusive de micro isoladores, devem ser desinfetadas com agentes viricidas, autoclavadas e enviadas para lavagem em área externa.

Art. 33. O único destino aceitável para os animais submetidos à inoculação com vírus de febre aftosa é o sacrifício, seguido de esterilização das carcaças por método validado, autorizado pelo MAPA.

Parágrafo único. Após esterilização, as carcaças devem ser eliminadas por incineração ou por outro método validado, autorizado pelo MAPA.

Art. 34. Os Materiais de laboratórios em geral devem ser submetidos à descontaminação química primária após o uso e autoclavados antes de encaminhados para reaproveitamento ou descarte conforme Anexo II desta Instrução Normativa.

Art. 35. Os Materiais sensíveis a altas temperaturas e desinfetantes devem ser submetidos à desinfecção por calor seco a 50º C (cinquenta graus Celsius) durante 48 (quarenta e oito) horas, conforme Anexo II desta Instrução Normativa, ou outro método validado, aprovado pelo MAPA.

Art. 36. As pias e ralos devem ser sanitizados diariamente, utilizando desinfetante com ação viricida comprovada conforme Anexo III desta Instrução Normativa.

Art. 37. Todo o processo de manipulação de vírus em grandes volumes deve ser efetuado em circuito fechado com linhas de transferências rígidas.

Parágrafo único. Quando for necessária a manipulação fora de circuito fechado, efetuar somente em cabines de biossegurança classe II, as quais devem ser certificadas semestralmente.

Art. 38. Os cepários virais que contenham sementes mãe, sementes de trabalho, cepas virais de referência ou cepas virais de interesse científico, tem acesso restrito a pessoal autorizado pelo Supervisor de Biossegurança.

Parágrafo único. O controle de acesso previsto no caput deste artigo, deve ser mecânico ou eletrônico sendo obrigatório:

I - registro do histórico de uso do cepário;

II - inventário atualizado; e

III - identificação do responsável pela utilização.

Art. 39. Fica proibida a existência de cepas não autorizadas pelo MAPA.

Art. 40. Deve ser afixado em portas de acesso, de emergência, equipamentos de fronteira e janelas externas, um aviso em que conste a restrição de acesso, o sinal universal de risco biológico, o nome e telefones para chamadas de emergência do Supervisor de Biossegurança, de seu substituto e do responsável pelo setor de manutenção.

Parágrafo único. Os telefones devem estar disponíveis para chamadas durante as 24 (vinte e quatro) horas do dia e habilitados para receber chamadas a cobrar.

Art. 41. É obrigatória a presença de no mínimo duas pessoas nas áreas biocontidas durante todo o período de trabalho diário, devendo ser observado o menor número de pessoas quando se envolver riscos biológicos.

Art. 42. As operações com homogeneizadores, agitadores e trituradores devem ser realizadas no interior de cabines de biossegurança classe II, conforme Anexo I desta instrução Normativa.

Parágrafo único. Equipamentos de uso industrial devem ser totalmente herméticos e a operação deve ocorrer em circuito fechado em salas exclusivas e de maior pressão negativa.

Art. 43. Qualquer operação com centrífugas deve ser realizada em salas exclusivas especialmente designadas para esse fim, com maior pressão negativa.

§ 1º As centrífugas a vácuo devem dispor de filtro HEPA - High Efficiency Particulate Air, instalado em condições que permitam certificação, ou trapa ácida entre a centrífuga e a bomba de vácuo.

§ 2º O uso de centrífugas não-herméticas está permitido, desde que se utilizem rotores ou copos com tampas herméticas.

§ 3º Para abertura da tampa das centrífugas, aguardar a parada completa do ciclo de rotação.

§ 4º Em caso de amostras contendo material infeccioso, a abertura do rotor, copos e frascos deve ser realizada em cabines de biossegurança classe II conforme Anexo I desta Instrução Normativa.

§ 5º Terminada a operação, limpar os rotores, copos e a câmara interna da centrífuga com desinfetante conforme Anexo III desta Instrução Normativa.

§ 6º Em caso de quebra dos frascos da centrífuga, lavá-los com desinfetante conforme Anexo III desta Instrução Normativa.

§ 7º As operações industriais que envolvam grandes volumes de suspensões virulentas devem ser realizadas em centrífugas herméticas de processo contínuo com descarga de sólidos em circuito fechado até a linha coletora de efluentes.

Art. 44. Quando existir liofilizador este deve ser instalado em sala de maior pressão negativa e possuir linha de vácuo entre a câmara e a bomba de vácuo, protegida com filtros HEPA, instalado em condições que permitam certificação ou trapa ácida.

Art. 45. Não se deve utilizar, nas áreas biosseguras, pipetas que necessitem descarga forçada , isto é, com duas faixas na extremidade superior.

§ 1º Deve se proteger o bocal da pipeta com tampão de algodão e realizar a operação sempre com o auxílio de aparelhos.

§ 2º É proibido pipetar com a boca.

§ 3º Evitar gotejamentos ou jatos quando utilizar micropipetas.

Art. 46. Operações que envolvam homogeneizadores, lavadores de microplacas e diluidores, devem ser realizadas somente no interior de cabine de segurança biológica classe II conforme Anexo III desta Instrução Normativa.

Art. 47. As transferências de grandes volumes de líquidos em salas de maior pressão negativa devem ser realizadas através de circuito fechado, em linhas de transferência rígidas.

Art. 48. A filtragem de pequenos volumes deve ser realizada no interior de cabine de segurança biológica classe II conforme Anexo I desta Instrução Normativa, ou em salas especialmente designadas para esse fim, com maior pressão negativa.

§ 1º Os sistemas de filtração, devem ser por vácuo.

§ 2º A filtragem em escala industrial devem ser realizadas em salas especialmente destinadas a esse fim, com maior pressão negativa.

Art. 49. Os frascos com amostras de vírus devem ser abertos no interior de cabine de segurança biológica classe II conforme Anexo I desta Instrução Normativa.

Art. 50. O transporte de vírus ou suspensão viral deve ser realizado em frascos protegidos por caixas ou suportes adequados.

§ 1º Frascos contendo grandes volumes devem ser transportados em carrinhos de laboratório.

§ 2º É vedado o uso frascos de vidro para o transporte de grandes volumes.

Art. 51. Todo ciclo de produção do antígeno deve ocorrer no interior de áreas biocontidas.

§ 1º A liberação para a área não biossegura, somente pode ser realizada após a conclusão do teste de pesquisa de vírus residual ativo e aprovação pelo controle de qualidade interno, com amostra colhida após o término da inativação e do último passo do processo de produção em área biocontida.

§ 2º A produção de suspensões virais deve ocorrer em sala de maior pressão negativa, interconectados por linhas rígidas em circuito fechado.

§ 3º Os dispositivos de inoculação de sementes e de colheita de amostras devem apresentar condições biosseguras.

Art. 52. A inoculação de animais deve ser realizada somente em salas de maior pressão negativa, destinadas à manutenção de animais infectados.

§ 1º As inoculações em grandes e médios animais devem ser realizadas somente em casos estritamente imprescindíveis, e devidamente autorizadas pelo MAPA.

§ 2º Após a inoculação e sacrifício, o transporte de animais de pequeno porte deve ser feito em sacos plásticos autoclaváveis, ou caixas de aço inoxidável com tampa hermética.

§ 3º Após a inoculação e sacrifício, o transporte de animais de grandes e médios porte, deve ser feito em recipiente de aço inoxidável, de tamanho adequado, com tampa hermética.

Art. 53. Em casos de acidentes de pequenas proporções, como gotejamento, vazamento, respingos, e outros, cobrir a área com papel toalha ou outro material absorvente, aplicar um desinfetante apropriado conforme Anexo III desta Instrução Normativa e enxugar.

§1º Nos acidentes maiores, afastar o pessoal desnecessário, cobrir a área com material absorvente, aplicar o desinfetante, deixar atuar por 30 (trinta) minutos, limpando e aplicando o desinfetante novamente.

§2º Em caso de acidentes com formação de aerossóis, realizar fumigação com formaldeído, ou outro desinfentante de uso autorizado pelo MAPA, após a desinfecção local.

§ 3º As vestimentas usadas pelos funcionários envolvidos no acidente devem ser imediatamente retiradas e autoclavadas.

§ 4º As pessoas devem se banhar imediatamente.

Art. 54. Em caso de escape de vírus para o exterior da área restrita, ou de suspeita da ocorrência de escape, o Supervisor de Biossegurança deve determinar a parada imediata das atividades e eliminar o vazamento.

Parágrafo único. Em ocorrendo o acidente previsto no caput é obrigatória a notificação imediata ao serviço de fiscalização agropecuária e ao serviço de defesa do MAPA da respectiva Unidade da Federação.

Art. 55. Os frascos de vacinas reprovadas por presença de vírus ativo, ou outros contaminantes biológicos, devem ser autoclavados fechados, antes de serem destruídos, de acordo com a legislação ambiental vigente.

Parágrafo único. O processo deve ser registrado e comunicado ao serviço de fiscalização do MAPA da respectiva Unidade da Federação.

Art. 56. Os laboratórios devem contar com um Manual de Biossegurança e Segurança Biológica, o qual deve ser anexado aos manuais de procedimentos técnicos e operativos.

Art. 57. Deve ser mantido um programa de treinamento e avaliação contínuo para criar atitudes conscientes de biossegurança e segurança biológica, além da capacitação técnica específica com relação ao trabalho desenvolvido na instalação.

Art. 58. Devem ser mantidos para fins de auditorias, por, no mínimo, 6 (seis) meses, os seguintes registros:

I - treinamentos e avaliações;

II - controle médico periódico dos funcionários;

III - controle de acessos de pessoas às áreas biocontidas;

IV - entrada e saída de visitantes;

V - acidentes biológicos e notificações ao MAPA;

VI - emergências;

VII - inventário de amostras do cepário viral;

VIII - serviços de assistência técnica realizada por terceiros;

IX - manutenção do sistema de ventilação;

X - controle das pressões das áreas;

XI - certificação de integridade e estanqueidade dos sistemas de tratamento de ar;

XII - manutenção e certificação de cabines de segurança biológica;

XIII - manutenção, uso e controle de autoclaves;

XIV - manutenção do sistema supervisório;

XV - manutenção, uso e controle de eclusas;

XVI - manutenção, uso e controle de caixas de passagem;

XVII - operação do sistema de tratamento de efluentes;

XVIII - contrato, manutenção e controle de incineradores;

XIX - materiais incinerados por terceiros;

XX - manutenção e operação de UPS - Uninterruptible Power Supply; e

XXI - manutenção e operação de gerador de energia.

Art. 59. Para a realização de reformas ou construção de de instalações biosseguras, o projeto arquitetônico e o fluxo do processo produtivo deve ser submetido ao MAPA para análise e aprovação, com base nas normas de biossegurança vigentes no Brasil.

Art. 60. A área biocontida pode estar localizada em prédio isolado ou junto às demais dependências laboratoriais; em ambos os casos, deve possuir áreas claramente definidas e acessos exclusivos, respeitando os critérios de Boas Práticas de Fabricação - BPF ou Boas Práticas de Laboratório - BPL nas instalações de produção de vacinas, antígenos e afins.

Art. 61. A área biocontida deve estar afastada das divisas do terreno e protegidas de acidentes que possam determinar o rompimento de paredes ou redes de serviços.

Art. 62. Os vestiários devem dispor de:

I - uma eclusa de acesso desde o exterior, com duas portas de junta ativa intertravadas;

II - uma área externa considerada limpa; e

III - uma área interna considerada biossegura.

§ 1º Os vestiários são separados pelos boxes de banho.

§ 2º As portas externas do vestiário limpo devem possuir juntas ativas.

§ 3º A eclusa de acesso deve operar com pressão atmosférica e todos os demais ambientes devem operar sob pressão negativa, em gradiente crescente de negatividade para o interior.

§ 4º O projeto de ventilação deve prever mecanismos de bloqueio à inversão de fluxo de ar ou filtros HEPA terminais.

§ 5º Os armários do vestiário limpo devem dispor de cadeados de segredo sem chave.

Art. 63. O vestiário interno deve contar com uma pia para higiene de mãos, nariz e garganta antes do banho de saída ou em qualquer emergência.

Art. 64. Os vestiários internos podem contar com sanitários para uso em situações de emergência.

Art. 65. Os boxes de banho devem possuir desnível no piso ou dique de contenção, espaço, volume e direcionamento de água adequados para garantir o banho completo.

§ 1º As portas dos boxes devem ser intertravadas e possuir juntas passivas, devendo contar com o mesmo sistema de controle de acesso de pessoas, na forma descrita no art. 11 desta Instrução Normativa.

§ 2º Para saída da área biocontida, o sistema de banho é obrigatório e deve ser automatizado e registrado pelo supervisório.

§ 3º A abertura da porta interna deve determinar o acionamento do fluxo de água, primeiramente para drenagem da água fria existente na tubulação durante o tempo necessário.

§ 4º Após o fechamento da porta o sistema deverá realizar um ciclo de banho com 30 (trinta) segundos de água, 1 (um) minuto sem funcionamento da ducha para ensaboar-se e 1 (um) minuto e 30 (trinta) segundos de água para conclusão do banho.

§ 5º O ciclo de banho deve ser acionado através de controlador de fluxo de 60 (sessenta) litros de água por minuto durante a ducha.

§ 6º O final do ciclo deve determinar a abertura automática da porta de saída.

§ 7º A abertura das portas, o usuário e o tempo de banho devem ser monitorados e registrados pelo sistema supervisório.

Art. 66. As portas internas e externas devem possuir dispositivo de abertura de emergência devidamente identificado, de fácil acionamento e em posição que permita ser acionado mesmo no caso de o usuário estar caído no piso da ducha.

Parágrafo único. A abertura das portas em situação de emergência deve acionar alarmes e ser monitorada e registrada no sistema supervisório.

Art. 67. É imprescindível a existência de autoclave instalado na fronteira entre área biocontida e a área não biocontida, o qual deve ser de duas portas.

§ 1º A saída de desaeradores e de condensados devem convergir para os tanques de colheita de efluente da área biocontida.

§ 2º O filtro do compensador de vácuo e pressão deve ser de 0,01 µm (zero vírgula zero um) micrômetro e instalado de maneira que permita sua validação periódica in situ.

§ 3º A autoclave deve dispor de válvula de segurança para alivio de pressão, instalada na área biocontida.

§ 4º A autoclave deve ser instalada totalmente em área biocontida, sendo que a porta externa deve facear a parede de fronteira.

§ 5º O acesso para manutenção deve ser através da área biocontida.

§ 6º Portas intertravadas e totalmente estanques, sendo que a abertura da porta externa requer previa e obrigatoriamente um ciclo de descontaminação, com carga ou vazio.

§ 7º A autoclave deve ter os controles e registros de tempo, temperatura e pressão durante o processo acessados desde o sistema supervisório.

§ 8º Todo o comando deve ocorrer a partir da área biocontida e ser restrito por mecanismo de acesso através de uso de senhas eletrônicas de uso pessoal e intransferível do operador.

§ 9º Deve ser mantido um registro escrito pelo operador sobre o conteúdo discriminado das cargas autoclavadas.

§ 10. A autoclave pode ser usada para ingresso de materiais à área biocontida, sem necessidade de esterilização dos materiais.

Art. 68. A autoclave deve contar com sistema de registro controlado pelo sistema informatizado de supervisão.

Parágrafo único. Em caso de avarias, os sistemas devem estar protegidos contra possíveis descargas de materiais infecciosos ao exterior.

Art. 69. A eclusa ou câmara de fumigação ou de desinfecção química líquida deve ser instalada para entrada ou saída de materiais ou equipamentos de grande volume.

§ 1º A eclusa deve dispor de um sistema que impeça a saída de materiais ou equipamentos sem a ocorrência de um ciclo de desinfecção.

§ 2º As duas portas devem ser estanques com juntas ativas e intertravadas.

§ 3º Em períodos de não realização de ciclos de desinfecção, deve se mantida a eclusa em pressão negativa, em valor que permita sempre um fluxo de ar direcionado para o corredor de acesso.

§ 4º No caso de processo de desinfecção por fumigação de formaldeído, deve ter os valores de tempo de fumigação, umidade e nível de formaldeído mantidos durante o processo, monitorados e registrados pelo sistema supervisório.

§ 5º O sistema de ventilação da eclusa deve contar com filtros HEPA terminais no insuflamento e na exaustão, instalados em condições que permitam sua troca biossegura e certificação quanto à integridade e estanqueidade, e permanecer durante o processo hermeticamente fechados através de dumpers 100% (cem por cento) estanques, de também dispor de sistema de alívio de pressão do seu interior através de filtros HEPA com ligação ao sistema de exaustão central.

§ 6º Ao final do ciclo de descontaminação, com formaldeído, o formaldeído residual deve ser neutralizado com amônia até atingir valores de 0,016 ppm (dezesseis milésimos de partes por milhão), devendo o processo deve ser validado com diferentes cargas e aprovado pelo MAPA.

§ 7º No caso de desinfecção química, deve ser utilizado desinfetante com ação viricida comprovada, devendo o processo ser validado com diferentes cargas e aprovado pelo MAPA, com sistema de ventilação deve ser igual ao descrito anteriormente.

Art. 70. A instalação da eclusa deve ocorrer totalmente em área biocontida, sendo que a porta externa deve facear a parede de fronteira.

§ 1º O acesso para manutenção dos comandos deve ser através da área biocontida.

§ 2º Todo o comando do equipamento deve ocorrer a partir da área biocontida e ser restrito por mecanismo de acesso através de uso de senhas eletrônicas de uso pessoal e intransferível do operador.

§ 3º Deve ser mantido um registro escrito pelo operador sobre o conteúdo discriminado das cargas desinfetadas.

Art. 71. Fica proibido o uso de lâmpada ultravioleta como agente de desinfecção em qualquer situação.

Art. 72. A caixa de passagem deve consistir de uma câmara de fumigação ou pulverização para desinfecção química líquida para entrada ou saída, de materiais ou equipamentos de pequenos volumes ou transferência de amostras entre as áreas biocontidas de produção, quarentena e de controle, com características técnicas iguais às da eclusa.

Art. 73. A instalação de janelas externas deve ser evitada, em caso estritamente necessário, construídas em base de metal, vidro duplo, blindado, com pelo menos 4 mm (quatro milímetros) de espessura e com 10 cm (dez centímetros) de separação entre eles, com a menor dimensão possível, sendo que:

I - as juntas externas devem ser seladas com material que permita manter a hermeticidade e ser resistente a possíveis rupturas e alterações de pressão;

II - o vidro interno deve facear a parede de modo a não permitir acúmulo de poeira;

III - as janelas devem contar com sistema que elimine o acumulo de umidade entre os dois vidros; e

IV - as janelas que façam divisa com áreas não biocontidas devem ter a mesma característica.

Art. 74. As paredes externas devem ter características construtivas que eliminem a possibilidade de fissuras e dilatações em junções com vigas e colunas estruturais.

Parágrafo único. Devem permitir inspeção externa e interna e a realização dos testes necessários para verificação de sua estanqueidade.

Art. 75. As paredes externas devem ser construídas com material sólido e apresentar revestimento resistente a produtos químicos, sem irregularidades ou emendas, com junções arredondadas com raio de 3 cm (três centímetros) com o piso, teto e outras paredes e pintadas com tinta impermeável.

Art. 76. As janelas internas devem ser construídas com vidro duplo de pelo menos 4 mm (quatro milímetros) de espessura, ambos faceando a parede, devem ser herméticas, suportar a pressão diferencial entre as salas e instaladas com características de estanqueidade.

Art. 77. O piso deve ser constituído de material resistente a produtos químicos, antiderrapante, sem irregularidades ou emendas com solução de continuidade e deverão ter um coeficiente de dureza alto para evitar desgastes prematuros.

Art. 78. As portas internas devem se construídas em base de metal, possuir visores, contar com mecanismo que proporcione o fechamento imediato para manter o grau de isolamento e a preservação do diferencial de pressão entre as salas em comunicação, não necessitando de condições de hermeticidade.

Art. 79. Os tetos entre pisos e com relação ao exterior, devem ser de concreto ou outro material resistente que assegure a estanqueidade, sem irregularidades ou emendas, não sendo permitidos tetos falsos.

Art. 80. As salas devem apresentar dimensões adequadas para o fim a que se destinam, em função dos equipamentos utilizados e o fluxo de trabalho, permitindo operações seguras e em condições ergonométricas, possuindo antecâmaras para garantir os fluxos de ar ou paramentação adicional para trabalho nas salas aonde seja necessário nova paramentação.

Art. 81. Os pisos técnicos biocontidos devem ter características construtivas iguais aos demais pisos e dimensões adequadas para garantir operações seguras e em condições ergonométricas.

Art. 82. A intensidade da iluminação artificial deve ser de, no mínimo, 600 (seiscentos) LUX e ser suficiente para a visualização adequada dos trabalhos, com juntas das molduras das luminárias seladas.

Parágrafo único. As calhas que contêm as lâmpadas devem ser totalmente instaladas na área biocontida junto ao teto e sem qualquer comunicação com áreas não biocontidas.

Art. 83. Todas as aberturas para o interior da área biocontida e entre as diferentes salas devem ser seladas com material que garanta a estanqueidade.

Parágrafo único. Os condutos externos dos cabos elétricos, de voz e de dados devem estar afastados das estruturas físicas permanentes, de modo a facilitar a limpeza.

Art. 84. Os corredores devem possuir largura suficiente para circulação confortável do pessoal, equipamentos e materiais, não sendo permitida a obstrução parcial dos corredores por qualquer motivo.

Art. 85. A superfície das bancadas de trabalho deve ser lisa, sem emendas, impermeável e resistente a produtos químicos, não sendo permitido o uso de madeira para sua construção ou fixação.

Art. 86. Os armários devem possuir características iguais às das bancadas.

Parágrafo único. Aqueles destinados a guarda de líquidos com riscos químicos ou inflamáveis devem ser construídos em metal e de acordo com as recomendações especificas para cada caso.

Art. 87. A descarga de linhas de vácuo deve ser realizada dentro da área biocontida, na linha de condensado de grandes equipamentos para impedir a formação de aerossóis, o ar extraído pelas bombas de vácuo utilizadas em bancadas, deve ser descontaminado através de passagem por trapas de solução desinfetante, na forma do Anexo III desta Instrução Normativa.

Art. 88. As pias para lavagem de mãos devem estar localizadas próximo à porta de saída das salas de manipulação de vírus, e dispor de comando de abertura e fechamento por meio de fotocélulas ou através de pedal.

Art. 89. Os lava-olhos e duchas de emergência devem ser instalados em locais estratégicos que permitam fácil acesso, e em áreas de maiores riscos químicos ou físicos, podendo serem portáteis ou fixos.

Art. 90. Todo o sistema de escoamento de efluentes da área biocontida deve ser construído em aço inoxidável, com juntas soldadas, e sempre que possível, as tubulações deverão ser aparentes.

Parágrafo único. Deve ser evitada a existência de ralos nas áreas biosseguras, e em casos indispensáveis, devem contar com dispositivo de fechamento e sifões com dimensões suficientes para suportar a pressão negativa das salas e evitar refluxos.

Art. 91. Os sistemas de tratamento de ar devem ser exclusivos para cada área biocontida.

§ 1º As áreas de laboratórios de diagnóstico e pesquisa, quarentena de animais, infectórios, produção de antígenos, controle de qualidade e quarentena para insumos devem ter sistemas de tratamento de ar independentes.

§ 2º Todas as salas devem ter filtros HEPA em situação terminal instalados com condições de certificação quanto à integridade e estanqueidade, com condições de fumigação in situ ou sistema bag-in bag-out.

§ 3º No caso de laboratórios produtores de vacinas, as áreas de produção, controle de qualidade e quarentena, os sistemas de tratamento de ar, ou seja de insuflamento e exaustão devem ser independentes e exclusivos.

§ 4º Nas áreas citadas no parágrafo anterior devem ocorrer 100% (cem por cento) de renovação de ar com 15 a 20 (quinze a vinte) trocas por hora com uma temperatura entre 21 e 23º C (entre vinte e um e vinte e três graus Celsius) e umidade relativa do ar de 50% (cinqüenta por cento).

§ 5º Nos pisos técnicos, pode ser utilizado o regime de 5 a 10 (cinco a dez) trocas por hora sem climatização.

§ 6º O sistema deve funcionar de forma ininterrupta, podendo em casos de períodos prolongados sem atividades, funcionar com menor fluxo de ar.

Art. 92. Todas as salas devem contar com manômetros para inspeção direta e remota em tempo real com registro eletrônico e monitoramento por meio de sistema supervisório, e a medida das pressões deve ser feita em pascais e registrada em referência à pressão externa.

Art. 93. No sistema de insuflamento os dumpers de vedação devem ser de acionamento pneumático e 100% (cem por cento) estanques.

§ 1º Os pré-filtros, ventilador e sistema de climatização devem estar localizados em área não biocontida.

§ 2º O sistema deve contar com filtro HEPA simples localizado no interior da área biocontida, o mais próximo possível da fronteira com a área externa em ambiente com pressão negativa.

§ 3º O conjunto de dutos de distribuição do ar deve ser estanque, totalmente instalado em área biocontida e podem ser confeccionados em aço galvanizado.

§ 4º O sistema de insuflamento deve ser interligado ao de exaustão e configurado de maneira a impedir a inversão de pressão.

§ 5º As caixas de filtros HEPA devem ser estanques, permitir fumigação in situ e dispor de manômetros de pressão diferencial para controle direto de saturação ou ruptura, também deve dispor de sistema de acompanhamento das pressões incorporado ao sistema supervisório e que acione alarme em casos de saturação ou ruptura.

§ 6º O sistema deve ser duplo em paralelo, permitindo troca programada de filtros sem parada da ventilação.

Art. 94. O sistema de exaustão deve ser constituído de duas caixas em paralelo contendo pré-filtros e dois filtros HEPA em série com motores individualizados, com fun-

cionamento alternado programado e autorizado pelo Supervisor de Biossegurança ou funcionamento concomitante das duas unidades, prevendo a compensação do volume de ar deslocado para um dos circuitos no caso de pane de um deles.

§ 1º Havendo pane de um dos sistemas, tal ocorrência deve ser alarmada imediatamente pelo sistema supervisório.

§ 2º As caixas de filtros devem estar instaladas na área biocontida o mais próximo possível da fronteira com a área não biocontida e anteriormente ao dumper estanque.

§ 3º O ar exaurido das áreas biocontidas deve ser descontaminado através de pré-filtros e dois filtros HEPA com eficiência de 99,97% (noventa e nove vírgula noventa e sete por cento) para partículas de 0,3 µm (três décimos de mícron), classe A3, em sistema de filtração dupla em série, para cada conjunto.

§ 4º Os dumpers de vedação devem ser de acionamento pneumático e 100% (cem por cento) de estanqueidade.

§ 5º Os pré-filtros e filtros absolutos HEPA devem estar localizados em área específica, no interior da área biocontida, na fronteira com a área externa, em ambiente com pressão negativa com acesso pela área biocontida para a qual está servindo.

§ 6º Os dutos de ar instalados entre a caixa de filtros e o dumper estanque podem ser confeccionados em aço galvanizado soldado.

§ 7º O acionamento do sistema paralelo de filtração deve ocorrer automaticamente nos casos de parada do sistema que estiver atuando no momento ou quando ocorrer saturação ou rompimento do filtro HEPA correspondente.

§ 8º Todo o conjunto de filtros deve ser monitorado por manômetros de pressão diferenciais locais e remotos ligados ao sistema supervisório, que alertem sobre anormalidades de funcionamento, ou ocorrência de pressões fora dos intervalos, e determinem o acionamento automático do conjunto paralelo de reserva, por meio do sistema supervisório, a operação deve ser registrada pelo supervisório para fins de auditorias.

Art. 95. Todos os ambientes da área biocontida devem ter pressão negativa com gradiente que determine o fluxo de ar das salas potencialmente menos contaminadas para aquelas mais contaminadas.

Art. 96. A maior pressão negativa deve ser projetada para as salas de maior carga de vírus e salas de centrifugas.

Parágrafo único. A pressão negativa nestas salas deve ser de, no mínimo, 50 Pa (cinquenta Pascais) em relação à pressão atmosférica.

Art. 97. Deverá ser estabelecido um programa preventivo de controle de integridade e estanqueidade dos filtros HEPA, das caixas suporte, dos dumpers e dos dutos entre as caixas e a fronteira por meio do teste de DOP - dioctilftalato, PAO – polialfaolefin Emery 3004 ou equivalente, com freqüência mínima semestral.

Art. 98. Os filtros HEPA deverão ser testados sempre que houver queda brusca de pressão ou interrupção do sistema por mais de uma semana.

Art. 99. O sentido do fluxo de ar entre as salas deverá ser mantido, mesmo que os valores de pressão flutuem e se tornem diferentes dos definidos em projeto.

Art. 100. Devem ser instalados manômetros nas caixas de filtros, após os pré-filtros, depois da primeira série de filtros HEPA, bem como após a segunda série de filtros HEPA, sendo controlados e regulados periodicamente e deverão possuir alarmes incorporados.

Art. 101. O sistema supervisório deve ser projetado para realizar leituras de pressão em tempo real, com registro e arquivamento de dados, permitindo rastreabilidade.

Parágrafo único. Os dados deverão estar disponíveis para a fiscalização do MAPA por um período mínimo de seis meses.

Art. 102. Os filtros HEPA devem ser trocados quando ocorrerem ou apresentarem problemas de eficiência pelo teste DOP, PAO ou equivalente, e por ruptura por acidente ou por saturação.

§ 1º O suporte ou caixa de filtro deve apresentar condições de troca biossegura.

§ 2º Os filtros somente poderão ser trocados após fumigação in situ com formaldeído, na forma do Anexo II desta Istrução Normativa, ou com desinfetante de uso aprovado pelo MAPA.

§ 3º Os filtros devem ser, autoclavados e incinerados após a troca.

§ 4º A troca de filtros HEPA e certificações de integridade e estanqueidade dos novos filtros deve ser comunicada com antecedência mínima de 15 (quinze) dias ao MAPA.

Art. 103. Devem ser realizados testes de fumaça para verificação de vazamentos em todas as fronteiras da área biocontida possíveis de ocorrer fugas.

§ 1º A periodicidade dos testes deve ser definida e documentada, assim como todos os pontos de avaliação identificados localmente e numa planta.

§ 2º Os pontos considerados mais críticos devem ser avaliados com maior frequência.

§ 3º Os registros de verificação de vazamentos, causa atribuída e medidas corretivas executadas, deverão estar disponíveis para fins de auditorias do MAPA por um período mínimo de seis meses.

Art. 104. As saídas de emergência devem estar devidamente identificadas e localizadas em pontos estratégicos para garantir o fácil acesso das pessoas em todos os pisos da planta, sem obstruções, serem constituídas por um sistema duplo, sendo a porta externa com junta ativa, barra antipânico e abertura para o exterior.

§ 1º A porta interna deve ser constituída de um painel de vidro temperado e selado, que permita seu rompimento em situação de emergência.

§ 2º Deve haver um sistema de alarme e de registro acionado pelo sistema supervisório quando de sua abertura.

§ 3º O uso de uma saída de emergência deve ser notificada imediatamente ao MAPA, como suspeita de escape de vírus para o exterior.

Art. 105. Todas as tubulações que levem qualquer fluido liquido ou gasoso ao interior da área biocontida devem dispor de válvulas de bloqueio antirretorno.

Parágrafo único. É proibida a instalação de anéis de circulação entre a área biocontida e a não biocontida, inclusive de vapor.

Art. 106. O sistema de transferência de antígenos inativados para a área não biocontida após o término do período de quarentena deve dispor de tubulação exclusiva para tal finalidade.

§ 1º A linha deve dispor de manômetros e termômetros imediatamente antes e após a parede de fronteira e válvulas de acesso restrito mecanicamente a operadores autorizados e registrados.

§ 2º O fluxo de vapor para sua esterilização deve ser obrigatoriamente desde a área não biocontida para a área biocontida.

§ 3º Todas as transferências de antígenos devem ser autorizadas pelo Supervisor de Biossegurança, registradas em documento escrito e assinada pelo operador.

Art. 107. As unidades geradoras de águas a 4 (quatro), 26 (vinte e seis) e 37 (trinta e sete) ºC (graus Celsius) e seus mecanismos de circulação em camisas de tanques das áreas biocontidas devem ser exclusivas para tal finalidade e instaladas nas mesmas áreas.

Art. 108. As unidades de água para duchas devem ser exclusiva para as duchas dessas áreas e a tubulação de transferência até as duchas deve dispor de válvula de bloqueio anti-retorno instalada imediatamente após entrar na área biocontida.

Art. 109. A estação de descontaminação de efluentes líquidos deve estar situada em área biocontida no mesmo edifício onde se localizam as demais áreas biocontidas do laboratório, segregada e especificamente destinada a esse fim e em iguais condições de biossegurança.

§ 1º É obrigatório contar com um tanque de recepção e dois tanques para o tratamento térmico ou químico na forma do Anexo III desta Instrução Normativa.

§ 2º A capacidade de armazenamento deve ser suficiente para os efluentes gerados em um dia de trabalho normal.

§ 3º Os tanques de recepção e tratamento deverão ser confeccionados em aço inoxidável ou materiais resistentes ao método de tratamento químico e instalados dentro de diques de contenção com revestimento impermeável.

§ 4º Os diques devem contar com bombas de recalque para transferir grandes volumes de vazamentos acidentais aos tanques de disponíveis.

§ 5º O processo de descontaminação deverá ser realizado por meio térmico garantindo a temperatura de 100°C (cem graus Celsius) por uma hora ou químico por processo validado e autorizado pelo MAPA, com exposição de todo o volume de efluentes durante o tempo requerido por meio de recirculação realizada por bombas.

§ 6º Toda a operação deve ser automatizada.

§ 7º Deverá ser assegurado o controle e registro automático e contínuo de tempo, temperatura e pressão ou de tempo e pH, dependendo do processo de descontaminação térmico ou químico e durante toda a etapa, desde o sistema supervisório.

§ 8º As tubulações e acessórios deverão ser em aço inoxidável, com juntas soldadas ou materiais resistentes ao método de tratamento químico de modo a garantir sua estanqueidade, assim como suportar a pressão negativa das salas sem que se produzam refluxos.

§ 9º Após verificação do cumprimento dos requisitos de descontaminação dos efluentes, a descarga destes para o ambiente externo deverá ser realizada com abertura manual da válvula através do sistema supervisório pelo Supervisor de Biossegurança ou funcionário oficialmente designado por ele.

§ 10. Todo o processo deve ser registrado eletronicamente pelo sistema supervisório e estar disponível para fins de auditoria pelo prazo de seis meses.

Art. 110. O laboratório deve contar com um sistema alternativo e emergencial de energia, constituído de uma UPS, com autonomia mínima de 30 (trinta) minutos e um gerador de energia, ambos com partida e transferência automáticas para manter em operação ininterrupta no mínimo as seguintes operações:

I - exaustão de todas as áreas biocontidas;

II - compressores de ar dedicado à atuação pneumática de dumpers e das juntas ativas das portas de fronteira;

III - controles de acessos;

IV - sistema de automação e supervisão predial; e

V - cabines de biossegurança.

§ 1º O sistema deve assegurar a manutenção permanente da pressão negativa.

§ 2º O gerador deve ter capacidade para manter todo o sistema de ventilação operando dentro dos parâmetros requeridos anteriormente para o caso de falta de energia da concessionária por períodos prolongados.

Art. 111. Devem existir compressores de ar exclusivos e independentes entre si para alimentar equipamentos da área de produção de vírus, área de quarentena de antígenos, a área limpa e para o acionamento pneumático de portas e dumpers.

Art. 112. As instalações devem contar com sistema de vigilância por imagens, contínuo por rede interna de vídeo com câmaras localizadas em pontos que permitam a visualização de todos os pontos de acesso em fronteiras e nas salas de maior risco biológico, sendo estas imagens direcionadas para monitores instalados na sala do Supervisor de Biossegurança e na sala do setor de segurança predial.

Art. 113. A rede de transmissão de dados eletrônicos não deve ser acessada via Internet, e os servidores que atendem ao sistema de automação e supervisão predial devem ser redundantes.

Art. 114. Deve ser instalado um sistema de supervisão predial em área não biocontida e com terminais de acompanhamento, os quais não permitam alterações de seus parâmetros de operação.

§ 1º Pelo menos um terminal deve ser instalado na sala do Supervisor de Biossegurança.

§ 2º O sistema de supervisão deve ter acompanhamento ininterrupto por funcionários exclusivos e contar com rigoroso controle de perfil de usuários.

Art. 115. Todas as salas devem contar com sistema de detecção de incêndio.

§ 1º Nas salas de maior risco potencial de ocorrência de incêndio, o sistema de extinção deve ser o gás FM-200, um agente supressor classificado como limpo, de acordo com a norma americana NFPA - National Fire Protection Association, 2001.

§ 2º O sistema é obrigatório para a sala onde esteja instalado o sistema supervisório predial.

Art. 116. O biotério de infecção, além das condições relacionadas aos laboratórios que manipulam vírus vivo da febre aftosa, devem contar com sala de necropsia, a qual deve conter uma mesa de superfície lisa não porosa e de fácil desinfecção para a atividade ali realizada, assim como facilidades para transportar os cadáveres até a câmara fria, autoclave e incinerador.

§ 1º O biotério de infecção deve contar com uma área com capacidade suficiente para o armazenamento de alimentos durante o período que durar o experimento ou prova.

§ 2º O sistema de ventilação deve ser exclusivo para o biotério e cumprir com as mesmas condições previstas para sistema de ar previstas neste regulamento.

§ 3º As instalações do biotérios de infecção deve ter pressão negativa mínima de 50 Pa (cinquenta Pascais).

§ 4º O biotério deve dispor de sistema de tratamento de efluentes validado e aprovado pelo MAPA.

§ 5º O fluxo de pessoal no biotério, assim como o de animais e materiais deve ser da área limpa até as áreas contaminadas sem o seu cruzamento.

§ 6º A inoculação de animais no biotério deve ser feita em área de maior pressão negativa, em que as inoculações de grandes e médios animais devem ser feitas em casos estritamente necessários.

§ 7º As carcaças de animais devem ser transportadas em bolsas plásticas para esterilizar por autoclave ou em caixas de aço inoxidável para autoclavação.

§ 8º Os animais inoculados com vírus da febre aftosa devem ser sacrificados dentro da área biocontida e ser direcionado ao sistema de tratamento definido.

§ 9º Deve dispor de autoclave de dupla porta com intertravamento para descontaminação dos resíduos sólidos e materiais descartados, e o acesso a manutenção ser pelo interior da área biocontida. Permitir o monitoramento eletrônico de operação.

§ 10. Deve contar com câmara fria para conservação eventual de carcaças.

Art. 117. O infectório de pequenos animais, além de atender aos requisitos de biossegurança relacionadas aos laboratórios que manipulam vírus vivo da febre aftosa, deve também dispor de:

I - antecâmara com portas intertravadas, com pia para lavar as mãos e uso de senhas para acesso de pessoal;

II - salas de animais com visores na interface com os corredores, e pia para lavar as mãos;

III - a entrada de materiais e equipamentos e de pessoal pelo corredor limpo, com acesso pela antecâmara e a saída pelo corredor sujo;

IV - abertura da porta de acesso ao corredor sujo somente pelo interior da sala, sem maçaneta pelo lado externo;

V - salas com pressão mais negativa em relação ao corredor limpo;

VI - corredor limpo para trabalho de rotina como fornecimento de alimentos, observação de animais, acesso à sala de inoculação, etc. A pressão do corredor limpo deve ser menos negativa em relação às salas;

VII - contar com corredor sujo utilizado exclusivamente para limpezas, retiradas de caixas, camas utilizadas e outros resíduos com pressão negativa maior em relação ao corredor limpo e às salas de animais;

VIII - portas externas com junta ativa, cujo batente inferior da porta externa, da dupla porta das salas e da porta de acesso ao corredor sujo deve estar colocado pelo menos a 10 cm (dez centímetros) do piso;

IX - fluxo de ar individual por sala;

X - depósito de alimentos com capacidade para atender a demanda do período que durar o experimento ou prova;

XI - condições para eliminar as carcaças através de sacos autoclaváveis, autoclavados antes de sua retirada da área;

XII - incinerador; e

XIII - sistema de ar independente para cada sala quando se realizar inoculações simultâneas com mais de um tipo de vírus .

Art. 118. O infectório de grandes e médios animais, além de atender aos requisitos de biossegurança relacionadas aos laboratórios que manipulam vírus vivo da febre aftosa, deve dispor de:

I - sistema de tratamento e eliminação de carcaças devidamente validado e autorizado pelo MAPA;

II - câmara fria com trilho para conservação eventual de carcaças de animais;

III - sala de necropsia com mesa para necropsia e facilidade de condução de carcaças dos animais para o incinerador;

IV - sistema de ventilação exclusivo em área restrita e sem recirculação do ar utilizado, com controle individual por sala e pressão negativa mínima de 5 mmCA - milímetros de coluna d'água;

V - sistema de tratamento de efluentes através de tanques e por método validado e aprovado pelo MAPA; e

VI - equipamentos de aferição para efeitos de auditorias técnicas de validação do sistema de segurança biológica ou manter contrato com empresas especializadas, para este fim.

Art. 119. Os laboratórios previstos nesta norma devem contar com um sistema de monitoramento informatizado que permita armazenar dados (back up) de, no mínimo, seis meses, para avaliações do funcionamento dos itens críticos de biossegurança.

Art. 120. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 121. Fica revogada a Portaria SDA n° 177, de 27 de outubro de 1994.

JOSÉ CONCEIÇÃO FERREIRA SOBRINHO

ANEXO I

CABINE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA CLASSE II TIPO A

As cabines de segurança biológica de classe II são utilizadas para manipulação de agentes biológicos. Este tipo de cabine elimina aproximadamente 30% (trinta por cento) do ar no ambiente interno e recircula 70% (setenta por cento) do ar utilizado. O aparelho é construído para trabalhos com duas pessoas no máximo, isto é, com comprimento em torno de dois metros. Aparelhos com maiores dimensões podem perder a rigidez da estrutura e apresentar vazamentos. Os procedimentos com mais de duas pessoas na cabine tornam-se menos seguros.

1. LOCALIZAÇÃO

1.1 Manter o equipamento em local onde não haja circulação de pessoas e livre de correntes de ar.

2. OPERAÇÃO

2.1 Limpar a mesa com pano umedecido em desinfetante.

2.2 Ligar o aparelho 15 (quinze) minutos antes de iniciar a operação, mantendo a luz ultravioleta ligada durante esse período.

2.3 Colocar um pano ou outro material absorvente embebido em desinfetante sobre o local de trabalho.

2.4 Não colocar excesso de materiais ou equipamentos grandes que possam interferir no fluxo de ar.

2.5 Manter a tampa com visor abaixado.

2.6 Executar os trabalhos com o maior cuidado possível.

2.7 Após o término do trabalho, desinfetar a superfície de trabalho, desligar o aparelho e acender a luz ultravioleta.

2.8 OBSERVAÇÃO: Não utilizar bico de Bunsen no interior da cabine. Preferir os microincineradores elétricos sem chama. Quando isto for impossível, utilizar bico de Bunsen com chama baixa. Não realizar trabalho com grandes quantidades de produtos tóxicos ou inflamáveis no interior deste tipo de cabine.

3. MONITORAMENTO

3.1 O monitoramento deve ser realizado pelo fabricante ou empresa especializada.

3.2 TROCA DE FILTROS

3.2.1 Deve ser realizado quando o manômetro diferencial embutido, ou não, acusar saturação ou for verificada perda de eficiência nos testes de rotina.

3.2.1.1 Descontaminar a cabine através de fumigação com formaldeído (ANEXO III).

3.2.1.2 Retirar o filtro, ensacá-lo em sacos plásticos autoclaváveis e autoclavar antes de descartar ou incinerar.

3.2.1.3 Colocar o novo filtro.

3.2.1.4 Testar o filtro através do teste DOP, PAO ou equivalente a cada seis meses.

ANEXO II

DESCONTAMINAÇÃO E ESTERILIZAÇÃO

1. DESCONTAMINAÇÃO

1.1 Os métodos de descontaminação utilizados podem ser:

1.1.1 Físicos:

1.1.1.2 Calor úmido, autoclave, a 115° C (cento e quinze graus Celsius) por trinta minutos.

1.1.1.3 Calor seco, estufa, a 180° C (cento e oitenta graus Celsius) por sessenta minutos ou 50° C (cinquenta graus Celsius) por quarenta e oito horas.

1.1.2 Químicos:

1.1.2.1 Desinfetantes aldeídos: formaldeído (gás) para a fumigação de cabines de segurança, eclusas, etc. e formalina (líquido) em uma diluição 1:10 para desinfecção de superfície.

1.1.2.2 Hipocloritos: em concentrações de 500 a 1000 ppm (quinhentas a mil partes por milhão) de cloro disponível.

1.1.2.3 Álcalis: carbonato de sódio 4% (quatro por cento), hidróxido de sódio.

1.1.2.4 Ácidos: acido cítrico 0,2% (zero vírgula dois por cento), ácido acético a 1% (um por cento).

2. ESTERILIZAÇÃO

2.1 AUTOCLAVAGEM

2.1.1 Para descontaminação de materiais que resistem a altas temperaturas e resíduos sólidos.

2.1.1.1 TEMPERATURA E TEMPO DE TRATAMENTO

2.1.1.1.1 Submeter à temperatura de 121° C (cento e vinte e um graus Celsius), durante trinta minutos ou pelo tempo necessário de acordo com o resultado de validação. Todo o processo deve ser registrado e monitorado pelo sistema supervisório.

2.1.1.2 CONTROLE

2.1.1.2.1 Por meio de teste biológico, com uso de tiras de papel comercialmente disponíveis ou preparados no laboratório, contendo aproximadamente 10% (dez por cento) de esporos de Bacillus stearothermophilus ou outro e o uso de medidores de temperatura, sendo estes de inspeção com rastreabilidade.

2.2 DESCONTAMINAÇÃO DE EFLUENTES

2.2.1 TRATAMENTO TÉRMICO

2.2.1.1 Submeter à temperatura de 100° C (cem por cento), durante sessenta minutos após todo material ter atingido esta temperatura, em tanque especial com capacidade suficiente para o volume de efluentes produzido. É obrigatório que o sistema seja formado por dois tanques de igual capacidade e que o funcionamento seja registrado e monitorado pelo sistema supervisório.

2.2.1.2 CONTROLE

2.2.1.2.1 Através do monitoramento controle e registro de temperatura durante todo o processo de descontaminação.

2.2.2 TRATAMENTO QUÍMICO

2.2.2.1 Submete-se ao pH 12 (doze), no mínimo durante dez horas em tanques fechados pela adição de base forte e prévia trituração do material, sob agitação constante e monitoramento e registro contínuo do pH e do tempo de descontaminação através do sistema supervisório. O efluente deve ser neutralizado antes de ser liberado para a linha geral de efluentes.

2.2.2.2 MONITORAMENTO

2.2.2.2.1 Através de controle contínuo do pH e do tempo e prova biológica de pesquisa de vírus ativo.

2.3 DESCONTAMINAÇÃO DE MATERIAIS DE LABORATÓRIO APÓS USO

2.3.1 Mergulhar as pipetas, frascos e outros materiais em desinfetantes, como o hipoclorito de sódio com 1.000 ppm (mil partes por milhão) de cloro disponível, recentemente preparado ou acido cítrico 0,2% (zero vírgula dois por cento).

2.4 DESCONTAMINAÇÃO DE MATERIAIS SENSÍVEIS A ALTAS TEMPERATURAS E DESINFETANTES

2.4.1 CALOR SECO

2.4.1.1 Submeter ao tratamento a 50ºC (cinquenta graus Celsius) em estufa durante quarenta e oito horas.

2.4.2 CONTROLE

2.4.2.1 Por meio de termoregistradores.

2.5 DESCONTAMINAÇÃO POR FUMIGAÇÃO

2.5.1 DESCONTAMINAÇÃO DE SALAS

2.5.1.1 A temperatura do local a ser tratado deverá ser de pelo menos 20ºC (vinte graus Celsius) e a umidade relativa de 70% (setenta por cento) no mínimo. Vaporizar 3 mL (três mililitros) de formol para cada m3 (metro cúbico) de ambiente e fornecer a umidade necessária pela fervura de solução de formaldeído em água ou através do uso de vaporizadores com o sistema de ventilação ligado sem renovação. Manter a sala fechada por dez horas. Após este período, eliminar o gás remanescente, através do exaustor.

2.5.2 DESCONTAMINAÇÃO DA CABINE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

2.5.2.1 COM FORMALDEÍDO

2.5.2.1.1 Proceder como no item 5.1 com a abertura frontal e o controle de exaustão fechados e considerando todo espaço da cabine (câmara de trabalho, plenum e câmara de ventilador).

2.5.2.2 COM PARAFORMALDEÍDO

2.5.2.2.1 Aquecer 1,0 g de pastilha de paraformaldeído com óleo de silicone, condutor de calor, a 150ºC (cento e cinquenta graus Celsius) para cada m3 (metro cúbico) de espaço a ser tratado, incluindo a câmara de trabalho, plenum e câmara de ventilador, fornecendo

a umidade através de vaporizador. Manter a abertura de trabalho e o regulador de vazão, lacrados com folhas de material plástico e o ventilador desligado. Após o término do processo, manter o aparelho sob a ação do desinfetante por dez horas e depois eliminar o gás remanescente ligando a ventilação com o regulador de vazão conectado ao exaustor de ar do sistema de ventilação da sala. A vaporização total do paraformaldeído dura em torno de trinta minutos.

2.5.2.3 OBSERVAÇÃO

2.5.2.3.1 Não utilizar excesso de derivados do formol. Na concentração de 7 a 7,3% (sete a sete vírgula três por cento) no ar pode explodir por ignição ou faísca elétrica. Nas quantidades recomendadas, a sua concentração no ar chega a 0,8%. Não utilizar temperatura muito acima de 150ºC (cento e cinquenta graus Celsius) para aquecer o produto. O ponto de ignição do produto é de 430º C (quatrocentos e trinta graus Celsius).

ANEXO III

DESINFETANTES PARA TRATAMENTO DE SUPERFÍCIES OU E MATERIAIS

1. CARBONATO DE SÓDIO A 4% (quatro por cento)

   1.1 Para desinfecção de pisos e superfícies ou materiais resistentes a este produto.

2. HIDRÓXIDO DE SÓDIO A 0,5% (zero vírgula cinco por cento)

   2.1 Para desinfecção de pisos e superfícies ou materiais resistentes a este produto.

3. ÁCIDO CÍTRICO A 0,2% (zero vírgula dois por cento)

   3.1 Para desinfecção de materiais não sensíveis.

4. FORMALDEÍDO A 4% (quatro por cento)

   4.1 Para desinfecção de amostras ou materiais.

5. IODOFOR

   5.1 Utilizado na concentração indicada pelo fabricante para desinfecção de piso e materiais de laboratório.

6. CLORO (HIPOCLORITO DE SÓDIO)

6.1 Na concentração de 500 ppm (quinhentas partes por milhão) de cloro disponível para desinfecção de piso de laboratório, superfícies de trabalho e materiais de laboratórios com pouca matéria orgânica. Quando existir maior quantidade de matéria orgânica, utilizar a concentração de 1.000 ppm (mil partes por milhão). A adição de 0,7% (zero vírgula sete por cento) de detergente não iônico melhora a sua eficiência.

7. OUTROS DESINFETANTES:

7.1 Viricidas que demonstrem através de literatura técnico-científica, a eficácia contra o vírus da febre aftosa.

ANEXO IV

SÍMBOLO UNIVERSAL DE RISCO BIOLÓGICO

FIGURA

Utiliza-se o símbolo de risco biológico internacionalmente para indicar prédios com a presença de organismos patogênicos ou de potencial risco existente e identificar salas, equipamentos, recipientes e materiais contaminados por organismos patogênicos viáveis.

A fig. 1 mostra o desenho esquemático e as proporções de cada parte do símbolo. A cor do símbolo deve ser laranja fluorescente ou vermelho alaranjado. Não há exigência específica quanto à cor de fundo, desde que forneça suficiente contraste para destacar o símbolo.

O aviso de acesso restrito deve conter, além do símbolo em destaque, no mínimo,os seguintes dizeres:

ATENÇÃO

AGENTE PATOGÊNICO PARA ANIMAIS - VÍRUS DA FEBRE AFTOSA

ACESSO RESTRITO A PESSOAS AUTORIZADAS

Responsável: .....

Tel. (trab.): ..... Tel. (res.): .....

Em caso de emergência, entre em contato com o responsável acima indicado.

A autorização para entrada deve ser obtida junto ao responsável pela unidade.

O rótulo para transporte de materiais com organismos viáveis também deve conter o referido símbolo e os dizeres:

CUIDADO

MATERIAL PATOGÊNICO PARA ANIMAIS

VÍRUS DA FEBRE AFTOSA

Em casos de emergência, entrar em contato com o remetente ou destinatário e a autoridade sanitária do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA. A embalagem interna somente deverá ser aberta em laboratórios autorizados pelo MAPA.

Remetente: .....

Destinatário: .....

Endereço: .....

MANTER SOB A TEMPERATURA DE ..... A .....ºC

ANEXO V

MODELO DE FORMULÁRIO DE DECLARAÇÃO DE CONHECIMENTO DAS EXIGÊNCIAS DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

IDENTIFICAÇÃO

1. NOME

2. ENDEREÇO RESIDENCIAL: .....
.....

Cidade:..... Estado:..... País:.....

Telefone: ..... Fax: .....

3. INSTITUIÇÃO EM QUE TRABALHA:

Endereço: .....

Cidade:..... Estado:..... País:.....

Telefone: ..... Fax: .....

4. ENDEREÇO PROVISÓRIO:

5. PROCEDÊNCIA:

6. DESTINO:

7. LOCAL DA VISITA:

8. O VISITANTE ACIMA IDENTIFICADO DECLARA:

8.1 Que foi informado das medidas de segurança biológica a serem tomadas durante a visita à unidade restrita onde é manipulado o vírus da febre aftosa e do perigo que representa um eventual escape de vírus para o ambiente externo;

8.2 Que seguirá as recomendações do acompanhante ou instrutor durante a visita;

8.3 Que evitará o contato com animais suscetíveis ao vírus da febre aftosa, domésticos ou não (bovinos, suínos, caprinos, ovinos, búfalos, antílopes, veados e etc.), bem como, evitará entrar em áreas onde existam esses animais (fazenda, sítios, reservas biológicas, circos, zoológicos, exposições, leilões, feiras, remates e etc.), por um período de quarentena de três dias, no caso de visita a laboratório e de sete dias, tratando-se do infectório de animais. Esses períodos podem ser estendidos, a critério do responsável pela segurança biológica, em casos de acidentes biológicos;

8.4 Somente portará objetos pessoais mediante autorização do responsável pela segurança biológica, inclusive óculos, lentes de contato e aparelhos ortopédicos;

8.5 Que em caso de emergência, poderá ser retido na área restrita, a critério do responsável pela segurança biológica.

Local:

Data:

Assinatura:

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 6, DE 28 DE MARÇO DE 2012

Definir os critérios a serem cumpridos para fins de concessão de renovação de licença de produtos veterinários importados

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA SUBSTITUTO, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso das atribuições que lhe conferem os arts. 10 e 42 do Anexo I do Decreto no 7.127, de 4 de março de 2010, tendo em vista o disposto no art. 2o do Decreto no 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo no 21000.003063/2012-30, resolve:

Art. 1o Definir os critérios a serem cumpridos para fins de concessão de renovação de licença de produtos veterinários importados, em conformidade com o previsto no art. 4o do Decreto-Lei no 467, de 13 de fevereiro de 1969.

Art. 2o Será aceita, para fins de renovação da licença de que trata o art. 1o, declaração devidamente justificada da entidade de classe da indústria de produtos veterinários, certificando:

I - da impossibilidade de o produto ser fabricado no país; e

II - que a fabricação nacional não é suficiente para atender a demanda do produto.

Art. 3o Estabelecer o prazo de 30 (trinta) dias para que as empresas interessadas apresentem as declarações pertinentes, para fins de regularização dos produtos que se encontram com as solicitações de renovação de registro pendentes de análise pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Art. 4o Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CONCEIÇÃO FERREIRA SOBRINHO

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA N° 7, DE 10 DE MARÇO DE 2006

Aprova o regulamento técnico para a produção, o controle e o uso de vacinas e diluentes para uso na avicultura.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no Decreto nº 5.053, de 22 de outubro de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.010027/2003-13, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA A PRODUÇÃO, O CONTROLE E O USO DE VACINAS E DILUENTES PARA USO NA AVICULTURA, em anexo.

Art. 2º A Secretaria de Defesa Agropecuária expedirá atos complementares regulamentando o controle de qualidade oficial de vacinas e diluentes para uso na avicultura.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 4º Fica revogada a *Portaria Ministerial nº 186, de 13 de maio de 1997.*

ROBERTO RODRIGUES

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA A PRODUÇÃO, O CONTROLE E O USO DE VACINAS E DILUENTES PARA A AVICULTURA

CAPÍTULO I

1) OBJETIVO

Estabelecer os requisitos técnicos para a produção, a importação, o controle, a comercialização e o uso de vacinas e diluentes para a avicultura, destinados à utilização no território nacional.

2) CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÕES

DEFINIÇÕES

a) ANTÍGENOS: são componentes biológicos, purificados, padronizados, vivos ou inativados, específicos e sensíveis, capazes de estimular uma resposta imune e também utilizados como reagentes para diagnóstico imunológico nas reações quantitativas ou qualitativas de "antígeno - anticorpo", in vitro ou in vivo.

b) DILUENTE: líquido usado para reidratar um produto liofilizado ou um líquido usado para diluir outra substância; é inócuo, estável e capaz de manter viável a integridade de um ou mais antígenos vacinais durante a sua preparação e administração, direta ou indiretamente, no organismo dos animais alvos.

c) VACINAS OU IMUNÓGENOS: são produtos biológicos, imunogênicos, inócuos e específicos, vivos ou inativados, elaborados a partir de unidades ou subunidades antigênicas de cepas vacinais cultivadas em substratos especiais e utilizados como auxiliares na prevenção de doenças nos animais alvos.

d) INTERNO: repetição do teste realizado com as amostras disponíveis no laboratório oficial de controle.

e) CONTRAPROVA: repetição do teste realizado com as amostras do retém oficial disponível na indústria, mediante a solicitação do interessado.

f) SEMENTE MÃE: toda e qualquer amostra de semente inicial, seja de vírus, bactéria, micoplasma, parasitos, células ou outro substrato destinado à fabricação de vacinas ou antígenos, multiplicada ou replicada, mantidas as condições de segurança, pureza, imunogenicidade e potência, destinada à fabricação da semente de produção.

g) SEMENTE DE PRODUÇÃO OU SEMENTE DE TRABALHO: toda e qualquer amostra derivada da semente mãe, multiplicada ou replicada segundo os mesmos métodos da semente mãe, mantidas as condições de segurança, pureza, imunogenicidade e potência, destinada à fabricação de vacinas ou antígenos.

h) CÉLULA MÃE: toda e qualquer amostra de célula de linhagem destinada à fabricação de vacinas ou antígenos.

i) OVOS LIVRES DE PATÓGENOS ESPECIFICADOS (SPF): ovos obtidos de aves livres de patógenos especificados, mantidos em ambiente com sistemas de ar filtrado, pressão positiva e biossegurança.

j) MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

k) AVES SPF: Animais livres de patógenos especificados pelo MAPA.

CAPÍTULO II

DA PRODUÇÃO

3) Origem dos substratos utilizados

3.1) Biológicos

Os substratos utilizados na produção e controle de qualidade de produtos biológicos aviários deverão ser Livres de Patógenos Especificados (SPF) para a espécie (ovos, células e animais). Outros substratos poderão ser utilizados na produção e controle, mediante comprovação científica junto ao MAPA.

3.1.1) Ovos SPF de Galinhas:

O status SPF de uma partida será testado a partir de esquema de testes, conforme regulamentação específica do MAPA e, a seu critério, outros agentes e procedimentos poderão ser estabelecidos.

Ovos, embriões e aves usados no controle e na produção da vacina devem originar-se de lotes de animais livres de patógenos e anticorpos especificados para os seguintes microorganismos:

Adenovírus aviário;

vírus da síndrome da queda de postura (EDS-76);

vírus da encefalomielite aviária;

Haemophilus paragallinarum;

Reovírus aviário;

vírus da bronquite Infecciosa das Galinhas;

vírus da doença Infecciosa da Bolsa (doença de Gumboro);

vírus da laringotraqueíte infecciosa;

vírus da doença de Newcastle;

vírus da influenza Aviária;

vírus da doença de Marek;

vírus da leucose Aviária;

vírus da rinotraqueíte dos Perus;

vírus da reticuloendoteliose;

vírus da bouba aviária;

Mycoplasma gallisepticum;

Mycoplasma synoviae;

Salmonella sp.

3.1.1.1) Ovos, embriões e aves SPF, usados no controle e na produção de vacinas, devem estar livres da presença do vírus da anemia infecciosa das galinhas.

3.1.2) Ovos SPF de outras espécies:

Nestes casos seguir a relação de agentes especificados para as espécies em questão, a ser definida pelo MAPA.

3.1.3) Ovos Controlados para patógenos especificados de galinhas:

Os estabelecimentos avícolas produtores de ovos controlados devem ser certificados pelo MAPA conforme regulamento específico.

O monitoramento dos plantéis será efetuado obrigatoriamente pela empresa fornecedora, devendo ser mantidos os registros para efeitos de fiscalização por parte do MAPA.

A utilização de ovos e aves provenientes de estabelecimentos avícolas controlados para patógenos especificados será permitida desde que exclusivamente para a produção de antígenos destinados à formulação de vacinas inativadas, sem qualquer prejuízo nas etapas de controle estabelecidas para cada fração antigênica, que serão realizados necessariamente com ovos, células e aves provenientes de plantéis SPF.

3.1.3.1) Os plantéis controlados deverão estar isentos de agentes e anticorpos, para os seguintes agentes patogênicos:

vírus da influenza aviária;

vírus da leucose aviária;

vírus da laringotraqueíte infecciosa aviária

vírus da reticuloendoteliose

Mycoplasma gallisepticum;

Salmonella sp (exceto anticorpos para S. Enteritidis).

3.1.3.2 Os plantéis controlados deverão estar isentos dos seguintes agentes patogênicos:

Adenovírus aviário;

vírus da síndrome da queda de postura (EDS-76);

vírus da encefalomielite aviária;

Haemophilus paragallinarum;

Mycoplasma synoviae;

Reovírus aviário;

vírus da bronquite infecciosa das galinhas;

vírus da doença infecciosa da bolsa;

vírus da doença de Newcastle;

vírus da influenza Aviária;

vírus da doença de Marek;

vírus da leucose Aviária;

vírus da rinotraqueíte dos perus;

vírus da reticuloendoteliose;

vírus da bouba aviária.

3.1.4) Ovos controlados de outras espécies:

Nestes casos seguir a relação de agentes especificados para as espécies em questão, a ser definida pelo MAPA.

3.2) Ingredientes:

Todos os ingredientes estarão de acordo com os padrões preestabelecidos de pureza e qualidade, com base na Farmacopéia, não apresentando toxicidade na dose recomendada de uso do produto final. As combinações usadas não devem desnaturar substâncias específicas no produto nem diminuir a potência mínima aceitável dentro do prazo de validade, quando armazenado na temperatura recomendada.

3.3) Células primárias:

Cada partida de produto biológico somente será liberada se as células primárias utilizadas estiverem satisfatórias, em conformidade com os testes descritos abaixo:

Amostras do produto final ou amostras de um pool de material colhido ou amostras de cada subcultura de células usadas para preparar o produto biológico devem ser livres de Mycoplasma sp, bactérias, fungos, agentes citopatogênicos, hemoadsorvíveis ou estranhos.

3.4) Linhagens celulares:

Um número específico de passagem de uma célula-mãe será estabelecido para cada linhagem celular com a finalidade de constituir os estoques de semente de produção. O nível de passagens, a identidade da célula-mãe e um maior nível de passagens para uso na preparação de produtos biológicos devem ser especificados na ficha de produção do produto.

Alíquotas de Células de Produção serão preparadas e mantidas congeladas para a realização dos testes.

Cada partida de células deve ser monitorado para características determinadas como normais para a linhagem celular, tais como: morfologia, velocidade de crescimento ou comportamento metabólico.

Após apresentarem um crescimento de pelo menos 80% de confluência, as monocamadas devem ser examinadas para detecção de agentes citopatogênicos ou hemoadsorvíveis.

CAPÍTULO III

DO CONTROLE DE QUALIDADE

4) A semente-mãe, a de produção, os substratos, os produtos intermediários e produtos finais serão submetidos, quando aplicável, aos seguintes procedimentos de controle de qualidade:

4.1) Esterilidade

Teste de esterilidade e pureza para bactérias e fungos em sementes, substratos, vacinas e diluentes:

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceita pelo MAPA, visando agentes aeróbios, anaeróbios e fungos. A esterilidade e a sensibilidade dos meios utilizados devem ser comprovadas.

4.1.1) Critérios de interpretação:

Para vacinas de uso parenteral ou semente: deve ser estéril.

Para vacinas de uso não parenteral: é tolerado até o limite de 01 (uma) colônia não patogênica por dose do produto final.

4.2) Teste de Mycoplasma spp

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceita pelo MAPA.

O resultado é considerado insatisfatório ocorrendo a detecção de Mycoplasma spp no material testado.

4.3) Titulação:

Utilizar técnica e procedimento específico para cada agente, previsto em farmacopéias ou referências e monografias nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

4.3.1) Os resultados devem ser expressos em título por dose de vacina, com uma casa decimal significativa quando expresso em logaritmo decimal, e os valores compreendidos entre 0,01 e 0,05 = 0 (zero) e os valores compreendidos entre 0,06 e 0,09 = 0,1 (zero vírgula um).

4.3.2) Quando os valores forem expressos em unidades (unidade formadora de placa - PFU, unidade formadora de colônia - UFC ou unidades de viragem de cor - CCU por dose) devem ser grafados em números inteiros.

4.3.3) Critérios para aprovação de uma partida no teste de titulação:

Vacina	Título mínimo para liberação (por dose)	Título mínimo ao vencimento (por dose)
doença de Newcastle	106,2 DIE50	105,5 DIE50
Bronquite infecciosa das galinhas	103,0 DIE50	102,0 DIE50
doença de Gumboro - cepa intermediária	102,5 DIE/DICT50	102,0 DIE/DICT50

Vacina	Título mínimo para liberação (por dose)	Título mínimo ao vencimento (por dose)
doença de Gumboro - cepa forte	102,0 DIE50	101,3 DIE50
doença de Marek	1.500 PFU	1.000 PFU
Bouba aviária	102,5 DIE/DICT50	102,0 DIE/DICT50
Encefalomielite Aviária	101,2 DIE50	100,5 DIE50
Reovírus aviário	102,7 DIE/DICT50	102,0 DIE/DICT50
Pneumovírus aviário	102,3 DICT50	101,6 DICT50
Salmonella	2x107,0 UFC	-
Mycoplasma gallisepticum	105,0 UFC/CCU	-

4.3.4) Para os agentes não especificados na tabela constante do item 4.3.3, devem ser considerados os valores especificados no relatório técnico, comprovados por testes de eficácia.

4.3.5) Os antígenos destinados à fabricação de vacinas inativadas devem ser previamente titulados antes da sua inativação.

5) Identidade:

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

5.1) Identidade para bactérias

Demonstrar a caracterização bioquímica ou de cultura.

5.2) Identidade para vírus

Utilizar teste de soroneutralização, usando o método de decréscimo constante de vírus com anti-soro específico.

6) Inocuidade

Todas as partidas de produto acabado deverão ser submetidas à prova de inocuidade.

Vacinar no mínimo 10 (dez) aves alojadas em isolamento.

Manter no mínimo 10 (dez) aves controles de mesma idade e origem.

6.1) Vacinas vivas

Inocular o equivalente a 10 (dez) doses por ave na via e idade mínima indicadas pelo fabricante.

Após observação por 21 (vinte e um) dias, não devem ser observadas reações anormais locais ou sistêmicas atribuíveis ao produto.

6.2) Vacinas inativadas

Inocular 2 (duas) doses por ave SPF de 14 (quatorze) a 28 (vinte e oito) dias de idade, em pontos diferentes, na via indicada pelo fabricante. Após 3 (três) partidas seqüenciais aprovadas por este critério, fica facultada a utilização de 1 (um) dose por ave.

Após observação por 21 (vinte e um) dias, não devem ser observadas reações anormais locais ou sistêmicas atribuíveis ao produto.

7) Detecção de agentes estranhos:

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

7.1) Para o produto acabado ou no produto intermediário antes da inativação, deve ser realizada ao menos uma das seguintes provas de detecção de agentes estranhos:

7.1.A) Detecção de agentes estranhos pela inoculação em culturas celulares;

7.1.B) Detecção de agentes estranhos utilizando ovos embrionados;

7.1.C) Detecção de agentes estranhos utilizando aves (podem ser utilizadas as aves empregadas na prova de inocuidade).

7.2) Para o produto acabado ou no produto intermediário antes da inativação, deve ser realizada prova de detecção para os agentes específicos:

7.2.A) Detecção do vírus da leucose aviária;

7.2.B) Detecção de Vírus de reticuloendoteliose (REV);

7.2.C) Detecção do vírus da anemia infecciosa das galinhas (CAV).

8) Inativação:

Testar cada partida de antígeno para preparação de vacinas inativadas em substratos específicos para comprovar a inativação, conforme descrito no relatório técnico do produto e específico para cada agente.

9) Eficácia:

Para aferir a eficácia do produto final em vacinas vivas ou inativadas, utilizar um teste em aves de origem SPF e quantificado por sorologia, potência (DP50 ou % de proteção) ou outros testes validados.

As provas de eficácia para as vacinas vivas são dispensadas desde que seja comprovada a correlação com outras provas indiretas.

10) Sorologia

Vacinar 10 (dez) aves SPF na via e idade mínima indicadas pelo fabricante. Manter no mínimo 10 (dez) aves controles de mesma idade e origem. Sangrar as aves antes da vacinação e entre 21 (vinte e um) e 28 (vinte e oito) dias após, para avaliação sorológica.

10.1) Critérios para aprovação de uma partida no teste de sorologia:

Vacina	Título (GMT)
Doença de Newcastle	HI > 1:16
Bronquite infecciosa das galinhas	SN > 1:20
Doença de gumboro	SN > 1:32
Síndrome da Queda de Postura	HI > 1:16
Reovírus Aviário	SN > 1:16
Pneumovírus Aviário	SN/ELISA > 70%
Coriza Infecciosa	HI > 1:5

10.2) Para os agentes não especificados na tabela do item 10.1, devem ser considerados os valores especificados no relatório técnico.

11) Potência

Utilizar técnica e procedimento previsto em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceita pelo MAPA, específicas para cada agente.

As amostras empregadas para o desafio devem estar padronizadas pelo MAPA e validadas pelo grupo controle.

11.1) Critérios para aprovação de uma partida no teste de potência:

Vacina	Grupo Controle (Não protegidos)	Grupo Vacinado (Protegidos)
Doença de Newcastle	90%	90%
Bronquite Infecciosa	80%	80%
Doença de gumboro - vacina viva	90%	90%
Doença de gumboro - vacina inativada	80%	80%
Doença de Marek	70%	80%
Bouba aviária	90%	90%
Encefalomielite Aviária	70%	80%
Reovírus aviário - vacina viva	90%	90%
Pneumovírus Aviário - vacina viva	80%	80%
Salmonella sp - vacina viva	80%	80%
Salmonella sp - vacina inativada	75%	75%
Coriza Infecciosa	70%	70%
Colibacilose aviária	80%	80%
Pasteurella multocida	80%	70%

11.1.1) Entende-se no grupo controle como não proteção: ocorrência de sinais clínicos, ou ocorrência de sinais clínicos e mortalidade, ou mortalidade, ou reisolamento do agente da amostra de desafio.

11.1.2) Entende-se no grupo vacinado como proteção: ausência de sinais clínicos, ou ausência de sinais clínicos e mortalidade, ou ausência de isolamento do agente da amostra de desafio.

CAPÍTULO IV

DA COMERCIALIZAÇÃO E USO

15) Validade:

O prazo máximo de validade definido na tabela para cada tipo de vacina deve ser comprovado com estudos de estabilidade, na condição de armazenagem

indicada pelo fabricante. No caso de produtos associados ou combinados, prevalecerá o menor prazo.

12) Imunogenicidade

12.1) Testar a semente mãe conforme técnica e procedimento previsto em Farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA, específicas para cada agente.

12.2) Testar quando houver alteração na metodologia de obtenção ou multiplicação da semente mãe.

13) Teste de reversão da virulência

13.1) Testar a semente mãe conforme técnica e procedimento previsto em Farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA, específicas para cada agente.

13.2) Testar quando houver alteração na metodologia de obtenção ou multiplicação da semente mãe.

14) Testes físico-químicos

14.1) Umidade residual em apresentações liofilizadas Verificar a umidade residual por meio de métodos convencionais, que deve ser < 5%.

14.2) Vácuo ou gás inerte em apresentações liofilizadas Pesquisar o vácuo ou gás inerte por meio de metodologia específica.

14.3) pH

Determinar o pH por meio de peagômetro aferido com solução tampão padrão antes do uso. O pH será específico para produtos líquidos aquosos e deverá ser de 7,0 ± 1,0 ou de acordo com o relatório técnico do fabricante.

14.4) Volume

Todo produto líquido, medido entre 22ºC a 25ºC, deve conter o volume indicado no rótulo, aferido por metodologia validada.

14.5) Estabilidade da emulsão

Ser compatível com o tipo de emulsão e validade do produto, definida pelo fabricante.

Tipo de vacina	Prazo máximo de validade
Vacinas vivas liofilizadas	24 meses
Vacinas vivas resfriadas	12 meses
Vacinas vivas líquidas congeladas	24 meses
Vacinas vivas congeladas em nitrogênio líquido	36 meses
Vacinas inativadas	24 meses
Diluentes (exceto água)	36 meses

15.1) Outros critérios de aferição do prazo máximo de validade poderão ser aceitos pelo órgão oficial desde que fundamentados em critérios técnicos e resultados obtidos a partir de testes realizados em ao menos 03 (três) partidas comerciais e mantidos os critérios mínimos de eficácia e potência no vencimento do produto.

16) Conservação e estocagem:

Definida de acordo com a indicação do fabricante.

16.1) Para vacinas mantidas sob refrigeração: conservar a temperatura entre 2°C a 8°C. Não congelar.

16.2) Para vacinas congeladas em nitrogênio líquido: conservar em nitrogênio líquido, em recipientes apropriados, até o momento do uso.

16.3) Para outras vacinas congeladas: conservar em temperatura inferior a -12°C, em recipientes apropriados, até o momento do uso.

16.4) Para diluentes: conservar à temperatura de 15°C a 25°C ao abrigo da luz.

17) Transporte:

Definida de acordo com a indicação do fabricante.

17.1) Para vacinas mantidas sob refrigeração: transportar em embalagem ou veículo isotérmico à temperatura de 2°C a 8°C. Não congelar.

17.2) Para vacinas congeladas em nitrogênio líquido: transportar em recipiente apropriado contendo nitrogênio líquido.

17.3) Para vacinas congeladas: transportar em embalagem ou veículo isotérmico à temperatura inferior a -12°C.

18) Biossegurança:

Definida de acordo com a indicação do fabricante. As indicações de biossegurança devem ser informadas na bula do produto.

18.1) Para manuseio e administração dos produtos, é obrigatório o uso de equipamento de proteção individual, conforme recomendação do fabricante, constante das respectivas bulas.

18.2) Após a utilização, os resíduos de embalagem devem ser incinerados ou descontaminados por processos físicos ou químicos adequados.

18.3) Reações adversas, contra-indicações, precauções e efeitos colaterais devem constar da bula que acompanha a embalagem.

18.4) Outras precauções de biossegurança devem ser recomendadas de acordo com item específico de cada agente.

19) Dose e vias de aplicação

Aplicar a dose vacinal nas vias especificadas pelo fabricante.

19.1) O diluente para aplicação pelas vias intramuscular, subcutânea ou intra-ovo deverá ser necessariamente produzido pelo mesmo laboratório produtor da vacina, para garantir a segurança, inocuidade e eficiência da mesma.

CAPÍTULO V

DAS VACINAS

20) Na fabricação de vacinas, utilizar amostras comprovadamente eficazes na profilaxia das doenças para as quais a vacina é indicada.

20.1) DAS VACINAS CONTRA DOENÇA DE NEWCASTLE

20.1.1) VACINA VIVA

A semente mãe utilizada na produção de vacinas vivas atenuadas contra a doença de Newcastle serão preparadas com semente com índice de patogenicidade intracerebral (IPIC) menor que 0,4 se cada ave recebeu pelo menos 107,0 DI50 por teste ou menor que 0,5 se cada ave recebeu pelo menos 108,0 DI50 por teste.

20.1.2) VACINA INATIVADA

As vacinas inativadas da Doença de Newcastle serão preparadas com semente mãe com índice de patogenicidade intracerebral (IPIC) menor que 0,7 se cada ave recebeu pelo menos 108,0 DI50 por teste.

20.2) DA VACINA CONTRA DOENÇA DE GUMBORO

20.2.1) Teste de imunossupressão em vacina viva:

Vacinar no mínimo 10 aves SPF na idade mínima recomendada pelo fabricante com uma dose vacinal. Manter um grupo controle com a mesma quantidade de aves.

Após 14 dias da vacinação, as aves do grupo teste e do grupo controle recebem uma dose de vacina contra a Doença de Newcastle (amostra HB1 ou La Sota) pela via ocular.

Após 14 dias da vacinação, coletar amostras de sangue dos grupos para avaliação da resposta sorológica contra a Doença de Newcastle pelo método de inibição da hemaglutinação. Não deve existir diferença significativa entre os resultados obtidos com o grupo controle daqueles obtidos com o grupo teste.

Pode ser realizado o desafio contra a Doença de Newcastle para avaliação da resposta imune dos grupos teste e controle. Não deve existir diferença significativa entre os resultados obtidos com o grupo controle daqueles obtidos com o grupo teste.

20.3) VACINAS CONTRA COCCIDIOSE

20.3.1) DA PRODUÇÃO

Preparar a partir de oocistos esporulados, multiplicados em aves, ovos SPF ou outros substratos.

20.3.2) DA SEMENTE MÃE

20.3.2.1) Amostras: utilizar amostras comprovadamente eficazes na profilaxia da coccidiose aviária.

20.3.2.2) Identificação da amostra:

Observar as características morfológicas, período pré-patente e sítio de lesão para cada espécie de Eimeria. Outras avaliações podem ser realizadas: reação da cadeia de polimerase (PCR) ou isoenzimas.

20.3.3) DO CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO FINAL

20.3.3.1) Inocuidade:

Utilizar 10 (dez) aves SPF ou comerciais com 1 (um) dia de idade. Manter 10 (dez) aves controle de mesma idade e origem. Estas aves devem ser mantidas isoladas e alimentadas com dieta contendo droga anticoccidiana de 7-14 dias.

Retirar a droga 48 (quarenta e oito) horas antes da administração da vacina.

Administrar 1 (uma) a 10 (dez) vezes a dose recomendada individualmente pela via inglúvio (0,5 mL/ave).

Nº 5º dia pós-vacinação, as aves são sacrificadas e analisadas as alterações na mucosa intestinal. A avaliação dos resultados deve seguir a seguinte escala:

- 0 ponto = sem alterações patológicas;

- 1 ponto = petéquias, parede intestinal sem espessamento;

- 2 pontos = hemorragia extensa, parede intestinal levemente edemaciada;

- 3 pontos = parede intestinal severamente edemaciada, severa hemorragia intestinal, intestinos dilatados;

- 4 pontos = parede intestinal severamente edemaciada, severa hemorragia intestinal, cilindro fibroso nos cecos, intestino altamente dilatado, morte por coccidiose.

A vacina será aprovada quando:

* Não ocorrerem alterações classificadas como 4 pontos;

* O número de pintinhos classificados como 2 pontos não for maior do que 6; e

* A média das alterações não for maior do que 2 pontos, mesmo na dosagem de 10 vezes a mais da dose recomendada.

Não devem ser observadas alterações no grupo controle.

20.3.3.2) Potência:

Utilizar 50 aves SPF sendo 20 aves vacinadas/desafiadas (grupo 1), 20 aves não vacinadas/desafiadas (grupo 2) e 10 aves controle vacinadas/não desafiadas (grupo 3).

Antes de iniciar o teste, coletar amostras de fezes a fim de certificar a ausência de contaminação por oocistos estranhos.

Desafiar as aves dos grupos 1 e 2 após 14 dias da vacinação pela via oral com uma suspensão de oocistos esporulados de amostra virulenta cuja dose deve ser determinada previamente por meio do teste de pré-patência, sendo a dose

padrão determinada a partir da quantidade de oocistos esporulados inoculados suficientes para provocar grau de lesões > 2,0 conforme classificação de Johnson & Reid, 1970. Normalmente estes índices podem ser obtidos inoculando-se as seguintes quantidades:

* E. acervulina = 200.000-300.000 oocistos;

* E. máxima = 30.000-50.000 oocistos;

* E. tenella = 20.000-30.000 oocistos;

* E. necatrix = 10.000 oocistos.

Aos 5-7 dias após desafio, as aves dos grupos 1 e 2 são necropsiadas para avaliação da presença do grau de lesões (conforme Johnson & Reid, 1970). As aves do grupo 1 (vacinado e desafiado) devem apresentar escores de lesões com graus < 2 em 80% das aves avaliadas, conforme classificação de Johnson & Reid, 1970, e as aves do grupo 2 (não vacinado e desafiado) devem apresentar escores de lesões com graus > 2 em 80% das aves avaliadas.

Não devem ser observadas alterações nas aves do grupo controle.

20.3.3.3) Titulação

A vacina deve conter no prazo final da validade ao menos o título mínimo protetor demonstrado na prova de eficácia.

CAPÍTULO VI

DILUENTES PARA USO NA AVICULTURA

21) DA PRODUÇÃO

21.1) Usar água destilada ou água deionizada ou osmose reversa ou uma solução formulada estéril.

21.2) O volume total de diluente preparado de uma única vez corresponde a uma partida numerada e será submetida aos testes específicos.

22) DO CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO FINAL

22.1) Esterilidade

Utilizar técnica e procedimento previsto em Farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA, visando agentes aeróbios, anaeróbios e fungos. A esterilidade e a sensibilidade dos meios utilizados devem ser comprovadas antes do início do teste.

22.2) Compatibilidade biológica

O diluente deve assegurar o título mínimo exigido, por dose, e a prova de compatibilidade biológica será aplicada aos produtos que se destinam às vacinas injetáveis.

23) DO MODO DE USAR

De acordo com a indicação de uso de cada vacina.

O diluente deve ser utilizado somente com os produtos do estabelecimento proprietário da vacina para garantir a segurança, inocuidade e eficácia da mesma.

23.1) Incluir no rótulo-bula ou bula das vacinas que requeiram diluente específico a referência: "Utilizar somente o diluente fornecido pelo proprietário desta vacina, visto que todas as provas de controle de qualidade foram realizadas com diluente próprio. Mantenha um registro das vacinas e diluentes utilizados".

23.2) Incluir no rótulo das vacinas que requeiram diluente específico a referência: "Utilizar somente o diluente específico fornecido pelo proprietário desta vacina".

23.3) Incluir no rótulo do diluente a referência: "Utilizar somente em vacinas produzidas pelo proprietário do diluente".

CAPÍTULO VII

DISPOSIÇÕES GERAIS

24) Para efeito de fabricação, manipulação, importação, controle, comercialização e uso de vacinas e diluentes para a avicultura, serão observados o disposto na legislação vigente.

25) Para efeito de registro, deverá constar a descrição dos seguintes testes de controle de qualidade no relatório técnico:

Testes realizados	Semente mãe	Produto final	
		Viva	Inativada
Teste de esterilidade e pureza para bactérias e fungos	X	X	X
Teste de Mycoplasma spp	X	X	X
Titulação	X	X	-
Identidade	X	-	-

Testes realizados		Semente mãe	Produto final	
			Viva	Inativada
Inocuidade		X	X	X
Detecção de agentes estranhos		X	X	X
Detecção de leucose aviária		X	-	-
Detecção de Vírus de Reticuloendotelio-se (REV)		X	-	-
Detecção do vírus da Anemia Infecciosa das Galinhas(CAV)		X	-	-
Inativação		-	-	X
Teste de reversão de virulência		X	-	-
Eficácia	Sorologia	X	-	X
	Potência	X	-	-
	Imunogenicidade	X	-	-
Testes físico--químicos	Umidade residual	-	X	-
	Vácuo ou gás inerte	-	X	-
	pH	-	X	X
	Volume	-	X	X
	Estabilidade da emulsão	-	-	X

26) Outros meios e metodologias validadas para a produção ou controle de qualidade de vacinas e diluentes poderão ser utilizados após aprovação pelo órgão oficial.

27) Para efeito de registro, serão utilizadas metodologias próprias previstas em Farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitas pelo MAPA.

28) Para efeito de complementação do Decreto nº 5.053, com base no art. 126, fica definido que cada frasco de produto acondicionado em embalagens coletivas, para venda unitária ou fracionada, deve estar acompanhada da respectiva bula, somente quando o produto for comercializado em revendas.

29) Para a comercialização direta ao consumidor final, fica facultada a colocação de apenas uma bula por embalagem coletiva, devendo constar a seguinte observação na parte externa, em local visível: "VENDA FRACIONADA PROIBIDA".

30) As técnicas oficiais para controle de qualidade dos produtos de que trata este regulamento serão regulamentadas por normas específicas.

31) Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na aplicação deste regulamento serão resolvidos pela Secretaria de Defesa Agropecuária - SDA/MAPA.

Publicada no DOU de 20/3/06, Seção 1, páginas página 4 a 6.

Retificado no DOU de 19/05/06, Seção 1, pagina 09.

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 10, DE 27 DE ABRIL 2001

Proíbe do uso de substâncias anabolizantes em bovinos.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO, no uso das atribuições que 1he confere o art. 87. Parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei n° 467, de 13 de fevereiro de 1969, no decreto n° 1.662, de 26 de outubro de 1995, e o que consta do Processo n° 21000.004358/2000-90,Considerando os riscos e agravos à saúde humana, em decorrência do uso de anabolizantes na pecuária bovina, a obrigatoriedade de garantir a segurança e a competitividade dos alimentos de origem animal, e a imperiosidade da pesquisa e das modais tecnológicas de ponta no incremento de produção e produtividade animal, resolve:

Art. 1º Proibir a importação, a produção, a comercialização e o uso de substâncias naturais ou artificiais, com atividade anabolizante, ou mesmo outras dotadas dessa atividade, mas desprovidas de caráter hormonal, para fios de crescimento e ganho de peso em bovinos de abate.

Art. 2º Facultar a importação, a produção, a comercialização e o uso de anabolizantes hormonais ou assemelhados, naturais ou sintéticos, com atividades estrogênica, androgênica e progestagânica, exclusivamente para fins terapêuticos, de sincronização do estro, de transferência de embriões, de melhoramento genético e de pesquisa experimental em medicina veterinária.

§ 1º Os us facultados neste artigo não se aplicam aos compostos anabólicos não esteroidais.

§ 2º A pesquisa científica, envolvendo anabolizantes de uso pecuário, depende de prévia autorização do Departamento de Defesa Animal, da Secretaria de Defesa Agropecuária do Ministério.

§ 3º A autorização para a pesquisa experimental somente será concedida às instituições de pesquisa devidamente reconhecidas.

§ 4º A comercialização e a aplicação dos produtos veterinários mencionadas no art. 2°, somente serão permitidas mediante prescrição e orientação de médico veterinário.

Art. 3º Antes de sua comercialização os importadores e fabricantes das substâncias de que trata esta Instrução Normativa ficam obrigados a comunicar à Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários, do Departamento de Defesa Animal; da Secretaria de Defesa Agropecuária/MA, o número do lote, a quantidade importada ou produzida e as datas de fabricação e de vencimento de cada partida.

Art. 4º O Serviço de Inspeção Federal, do Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal, da Secretaria de Defesa Agropecuária/MA, quando da inspeção "ante-mortem", efetuará exame dirigido à verificação de indícios da presença de anabolizantes implantados em bovinos, devendo nos casos de suspeição colher amostras de urina e encaminhar para análise nos Laboratórios oficiais ou credenciados.

Parágrafo único. O lote de animais suspeitos deverá ser retido e apreendido até a conclusão da análise laboratorial, ficando as despesas às expensas do proprietário.

Art. 5º Rotineiramente deverão ser colhidas amostras em bovinos vivos e em abatidos, de acordo com o disposto no Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal PNCR.

Parágrafo único. Caso as amostras de rotina colhidas de bovinos vivos resultarem positivas para anabolizantes, serão adotados os procedimentos descritos no art: 7°; § 3° e no art. 8°, desta Instrução Normativa.

Art. 6º Comprovada a presença de anabolizantes, serão adotados os seguintes procedimentos:

I - Antes do Abate - O abate será sustado os bovinos identificados de forma permanente com a marca oficial, nas condições estabelecidas no art. 15 desta Instrução Normativa, permanecendo em local indicado pelo proprietário e não poderão ser movimentados para quaisquer fins, durante o período de 06 (seis) meses; contados a partir da notificação do resultados da análise laboratorial ao proprietário; e

II- Após o Abate - As carcaças e vísceras serão obrigatoriamente incineradas.

Art. 7º O rebanho de procedência do lote de animais no qual se comprovou, em matadouro, o uso de substâncias anabolizantes, deverá ser investigado e submetido a exames complementares, devendo ser colhidas amostras para análise laboratorial, ficando o rebanho interditado até a conclusão das análises.

§ 1º Para efeito de avaliação de risco e de amostragem, os animais serão classificados por categoria, espécie, idade, sexo e finalidade.

§ 2º No caso das análises resultarem negativas para anabolizantes, o rebanho será liberado.

§ 3º Comprovada a presença de anabolizantes, o lote de animais pertencentes à categoria amostrada será identificado de forma permanente com a marca oficial, não podendo haver movimentação pelo período de 6 (seis) meses, contados a partir da data de notificação do resultado da análise laboratorial ao proprietário.

Art. 8º Quando o laudo laboratorial caracterizar a presença de anabolizantes do Grupo Estilbeno (Hexestrol, Dienestrol e Dietilestilbestrol), o lote de bovinos será abatido compulsoriamente, no prazo máximo de 15 (quinze) dias, contados a partir da data de notificação do resultado da análise laboratorial ao proprietário, não podendo as carcaças dos animais abatidos destinarem-se ao consumo humano e animal, devendo ser incineradas.

Art. 9º A liberação do lote de animais, referida no § 2°, do art. 7°, desta Instrução Normativa, somente será concretizada após a confirmação do resultado negativo para a presença de resíduos de anabolizantes.

Parágrafo único. As análises anteriormente referidas serão custeadas pelo proprietário dos animais.

Art. 10. Fica assegurado ao proprietário dos animais requerer análise de contraprova, dentro do período de 15 (quinze) dias, após a notificação do resultado laboratorial, que poderá indicar técnico especializado para acompanhar os trabalhos, ficando os custos das análises às suas expensas.

Art. 11. Os estabelecimentos de abate ficam impedidos de efetuar a matança de bovinos identificados com a marca oficial mencionada nesta Instrução Normativa, sujeitando-se à apuração de responsabilidades, exceto se os animais estiverem acompanhados de Certificado Oficial para abate, o qual será anexado à Guia de Trânsito Animal.

Art. 12. Os estabelecimentos de abate, por ocasião da recepção dos animais, exigirão dos proprietários ou fornecedores declaração consignando que não foram utilizadas, nos bovinos, nenhuma das drogas anabólicas proibidas por esta instrução Normativa.

Art. 13. As análises de resíduos de anabolizantes, em amostras de animais abatidos ou colhidas de bovinos vivos, serão realizadas pelos laboratórios oficiais do Ministério da Agricultura e do Abastecimento ou seus credenciados.

Art. 14. Comprovado o não atendimento das normas constantes desta Instrução Normativa, incumbe ao Ministério da Agricultura e do Abastecimento, e subsidiariamente aos órgãos envolvidos na vigilância sanitária animal, adotar as medidas administrativas pertinentes, com a responsabilização dos proprietários dos animais, bem como dos responsáveis pela aplicação e comercialização das substâncias proibidas, cominando-lhes penas administrativas, bem como a adoção das providências necessárias à apuração das responsabilidades civil e penal.

Art. 15. Os bovinos do lote no qual foi comprovada a utilização das substâncias anabolizantes de que trata esta Instrução Normativa, serão marcados a ferro candente, no lado esquerdo da cara, com a marca oficial, que consiste na letra "A", mantida num círculo de 8 (oito), centímetros de diâmetro.

Art. 16. Fica revogada a *Portaria n° 51, de 24 de maio de 1991.*

Art. 17. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

MARCUS VINICIUS PRATINI DE MORAES

(Of. n ° 60/2001) D.O.U., 30/04/2001.

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 11, DE 8 DE JUNHO DE 2005

Aprova o Regulamento Técnico para Registro e Fiscalização de Estabelecimentos que Manipulam Produtos de Uso Veterinário e o Regulamento de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários (Farmácia de Manipulação).

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, inciso II, da Constituição, tendo em vista o que dispõe o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, e o Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e ainda o que consta dos Processos nos 21000.010657/2003-14 e 21000.000379/2005-41, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA REGISTRO E FISCALIZAÇÃO DE ESTABELECIMENTOS QUE MANIPULAM PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO; o REGULAMENTO DE BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS Anexo I; o REGULAMENTO DE BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS ESTÉREIS - Anexo II e o ROTEIRO DE INSPEÇÃO PARA ESTABELECIMENTO QUE MANIPULA PRODUTOS VETERINÁRIOS - Anexo III.

Art. 2º Todo estabelecimento que manipula produtos de uso veterinário deve estar registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento para fins de licenciamento e cumprir com os regulamentos aprovados por esta Instrução Normativa.

Art. 3º O descumprimento às disposições previstas neste Regulamento Técnico e em seus Anexos implicará sanções e penalidades previstas na legislação de produtos de uso veterinário, sem prejuízo da responsabilidade civil e criminal cabíveis.

Art. 4º Fica proibida a manipulação, e dispensação de preparações magistrais e oficinais, para uso em bovinos, bubalinos, suínos, caprinos, ovinos, aves, peixes e outras espécies utilizadas na alimentação humana, bem como de produtos veterinários de natureza biológica.

Art. 5º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.

ROBERTO RODRIGUES

REGULAMENTO TÉCNICO PARA REGISTRO E FISCALIZAÇÃO DE ESTABELECIMENTOS QUE MANIPULAM PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

1. Objetivo

Este Regulamento Técnico fixa os requisitos mínimos exigidos para o registro e fiscalização de estabelecimentos que fazem manipulação, conservação e dispensação de preparações magistrais e oficinais, para uso em animais de companhia, esporte, peixes e aves ornamentais.

2. Definições

Para efeito deste Regulamento Técnico, são adotadas as seguintes definições:

2.1. BPMPV: Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários;

2.2. BPMPVE: Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários Estéreis;

2.3. Controle de Qualidade: conjunto de operações com o objetivo de verificar a conformidade das preparações em relação às especificações estabelecidas;

2.4. Desvio de Qualidade: não atendimento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo;

2.5. Dispensação: ato de fornecimento de preparações magistrais/ oficinais e orientação quanto ao uso, efeitos adversos e conservação;

2.6. Documentação Normativa: procedimentos escritos que definem operações de forma a permitir a rastreabilidade dos produtos manipulados;

2.7. Estabelecimento que manipula produto de uso veterinário:

estabelecimento de manipulação e dispensação de fórmulas magistrais veterinárias e fórmulas oficinais para uso veterinário, com áreas independentes e exclusivas para a manipulação e armazenamento de insumos e preparações manipuladas, bem como para o armazenamento e dispensação de especialidade farmacêutica de uso veterinário, licenciado junto ao MAPA;

2.8. Garantia da Qualidade: esforço organizado e documentado dentro de uma empresa no sentido de assegurar as características do produto, de modo que cada unidade esteja de acordo com as especificações estabelecidas;

2.9. Manipulação: conjunto de operações com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais, para uso veterinário;

2.10. Matéria-Prima: substância ativa ou auxiliar com especificação definida, que se emprega na preparação dos medicamentos e demais produtos abrangidos por este Regulamento Técnico;

2.11. Preparação Magistral Veterinária: é aquela preparada no estabelecimento que manipula produto, contendo no rótulo os dizeres "USO VETERINÁRIO", para ser dispensada atendendo a uma prescrição médica veterinária, que estabelece sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar;

2.12. Preparação Oficinal: é aquela preparada no estabelecimento que manipula produto, contendo no rótulo os dizeres "USO VETERINÁRIO", cuja fórmula esteja inscrita nas Farmacopéias, Compêndios ou Formulários reconhecidos pelo MAPA;

2.13. Preparação: procedimento farmacotécnico para obtenção do produto manipulado, compreendendo a avaliação farmacêutica da prescrição, a manipulação, conservação e o transporte das preparações magistrais e oficinais;

2.14. Procedimento Operacional Padrão (POP): descrição pormenorizada de técnicas e operações a serem utilizadas no estabelecimento que manipula produto, visando proteger, garantir a preservação da qualidade das preparações manipuladas e a segurança dos manipuladores;

2.15. Preparação Magistral Semi-Acabada: é aquela preparada e mantida no laboratório do estabelecimento que manipula produto, devidamente identificada, obedecendo a uma ordem de manipulação de uma formulação estabelecida, de uso freqüente ou com complexidade farmacotécnica justificada, aguardando a prescrição correspondente para acabamento e dispensação.

3. Restrições

3.1. É vedada a manipulação de produtos de natureza biológica;

3.2. É vedado o fracionamento de especialidade farmacêutica;

3.3. É vedada a manipulação de substâncias proibidas pelo MAPA para uso em medicina veterinária.

3.4. É vedada a manipulação de produtos veterinários para as espécies: bovina, bubalina, suína, caprina, ovina, aves, peixes e outras espécies destinadas à alimentação humana;

3.5. É vedada a exposição ao público de preparações magistrais de medicamentos veterinários com o objetivo de propaganda, publicidade ou promoção;

3.6. É vedado a qualquer outro estabelecimento comercial, ou de prestação de serviços, a comercialização de produtos adquiridos em estabelecimentos que manipulem produtos;

3.7. É vedada a manipulação de medicamentos para uso veterinário em áreas industriais ou onde se produza ou manipule medicamentos com finalidade distinta do uso veterinário.

4. Condições Gerais

4.1. A licença do estabelecimento que manipula produtos deve ser emitida pela Superintendência Federal de Agricultura, Pecuária e Abastecimento do estado onde se localiza o estabelecimento.

4.1.1. Todas as atividades a serem desenvolvidas pelo estabelecimento devem ser especificadas na licença, como:

a) tipos de formas farmacêuticas manipuladas;

b) manipulação de substâncias que necessite de áreas independentes e isoladas (penicilâmicos; cefalosporínicos; citostáticos; hormônios; etc);

c) manipulação de substâncias sujeitas a controle especial;

d) comércio de especialidade farmacêutica de uso veterinário; e

e) controle de qualidade.

4.2. Para os estabelecimentos que possuem filiais, é vedada a centralização total da manipulação em apenas um dos estabelecimentos, devendo garantir que a atividade de manipulação seja mantida em cada uma das filiais.

4.3 É vedada a captação de receitas contendo prescrições magistrais e oficinais em estabelecimentos diversos daqueles licenciados como estabelecimento que manipula produto, ainda que em filiais da mesma empresa, bem como a intermediação entre empresas.

4.4 É facultada à empresa centralizar em um dos estabelecimentos as atividades do Controle de qualidade sem prejuízo dos controles em processos necessários para a avaliação das preparações manipuladas.

4.5 Devem possuir recursos humanos, infra-estrutura física, equipamentos e procedimentos operacionais que atendam às recomendações deste Regulamento Técnico e seus anexos.

4.6 A manipulação de medicamentos estéreis somente pode ser realizada por estabelecimento licenciado pela Superintendência Federal de Agricultura, Pecuária e Abastecimento, após inspeção para comprovação do atendimento aos requisitos deste Regulamento Técnico e seus anexos.

4.7 A licença de funcionamento, expedida pela Superintendência Federal de Agricultura, Pecuária e Abastecimento, deve explicitar as atividades para as quais o estabelecimento que manipula produto está habilitado, com base nas conclusões do Relatório de Inspeção.

4.8 O estabelecimento que manipula produto responde, na pessoa do seu Farmacêutico Responsável, para todos os efeitos legais, pela avaliação das prescrições aviadas, no que concerne à formulação do produto.

4.9 Os estabelecimentos que manipulam produtos podem atender solicitações, de médicos veterinários, para manipulação de produtos específicos, para uso exclusivo em animais na atividade clínica.

5. Condições Específicas

5.1 Prescrição

5.1.1. O médico veterinário, inscrito no conselho de classe, é o responsável pela prescrição dos produtos de que trata este Regulamento Técnico e seus anexos.

5.2. Preparação

5.2.1. O farmacêutico é responsável pela manipulação e manutenção da qualidade das preparações até a sua dispensação ao cliente, devendo orientar e treinar os funcionários que realizam o transporte, quando for o caso.

5.3. O estabelecimento que manipula produto pode transformar especialidade farmacêutica, em caráter excepcional ou quando da indisponibilidade do princípio ativo no mercado e ausência da especialidade na dose e concentração ou forma farmacêutica compatíveis com as condições clínicas do paciente, de forma a adequá-la à prescrição.

5.4. O estabelecimento que manipula produto pode manipular e manter estoque mínimo de preparações oficinais, devidamente identificadas, em quantidades que atendam uma demanda previamente estimada pelo estabelecimento, por um período que não ultrapasse 15 (quinze) dias e desde que garantida a qualidade e estabilidade das preparações.

5.4.1. Poderá ser mantido estoque mínimo de bases galênicas de acordo com as necessidades técnicas e gerenciais do estabelecimento.

5.4.2. Quando se tratar de preparações magistrais especiais que requeiram técnicas e aparelhagem específicas ao seu manuseio, poderá o estabelecimento que manipula produto possuir estoque mínimo de preparações magistrais semi-acabadas, a critério da Superintendência Federal de Agricultura, Pecuária e Abastecimento, por um período que não ultrapasse 30 (trinta) dias, para atendimento de prescrições médicas veterinárias, no caso de preparações habitualmente prescritas e de uso freqüente.

5.4.3. É vedado manter estoques mínimos de preparações à base de substâncias sujeitas a controle especial, de substâncias altamente sensibilizantes (penicilâmicos/cefalosporínicos), antibióticos em geral, hormônios e citostáticos.

5.5. O estabelecimento que manipula produto deve estar devidamente equipado e com os procedimentos estabelecidos e escritos para realizar, em amostras estatísticas das preparações do estoque mínimo de medicamentos, por produto, os itens abaixo relacionados, quando aplicáveis, mantendo os registros dos resultados:

a) caracteres organolépticos;

b) pH;

c) peso médio;

d) friabilidade;

e) dureza;

f) desintegração;

g) grau ou teor alcoólico;

h) densidade;

i) volume;

j) viscosidade;

k) teor de princípio ativo; e

l) pureza microbiológica.

5.1.1. O estabelecimento que manipula produto deve dispor de laboratório de controle de qualidade capacitado para realização de controle em processo e análise da preparação (referidos nas letras do item 5.5).

5.6. Os rótulos das preparações manipuladas devem conter:

composição centesimal da fórmula; data da manipulação; prazo de validade; modo de usar; código de registro da manipulação; nome do prescritor; nome do estabelecimento; CNPJ e responsável técnico do estabelecimento que manipula produto.

5.7. Após a manipulação, o medicamento deve ser submetido à inspeção visual e conferência de todas as etapas do processo de manipulação, verificando a clareza e a exatidão das informações do rótulo.

5.8. Conservação 5.8.1. Os produtos manipulados devem ser mantidos até sua dispensação em condições de armazenamento que garantam a manutenção das suas especificações e integridade.

5.8.2. Produtos que necessitem de condições específicas para conservação deverão ter essas condições explicitadas no rótulo.

6. Documentação Normativa e Registros

6.1. Todo processo de preparação de produtos manipulados deve ser devidamente documentado, com procedimentos escritos que definam a especificidade das operações e devem ser mantidos os registros.

6.2. Os documentos normativos e os registros das preparações magistrais e oficinais são de responsabilidade exclusiva do estabelecimento que manipula produto e deverão ficar à disposição da autoridade competente.

7. Inspeções

7.1. A fiscalização dos estabelecimentos de que trata o presente regulamento deve ser realizada por equipe de fiscais federais agropecuários, integrada por profissional médico veterinário ou farmacêutico, de acordo com a disponibilidade.

7.2. Os critérios para a avaliação do cumprimento dos itens do Roteiro de Inspeção, visando à qualidade do medicamento manipulado, baseiam-se no risco potencial inerente a cada item.

7.2.1. Considera-se item IMPRESCINDÍVEL (I) aquele que pode influir em grau crítico na qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais ou oficinais e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a manipulação.

7.2.2. Considera-se item NECESSÁRIO (N) aquele que pode influir em grau menos crítico na qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais ou oficinais e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a manipulação.

7.2.3. Considera-se item RECOMENDÁVEL (R) aquele item que pode influir em grau não crítico na qualidade, segurança e eficácia das preparações magistrais ou oficinais e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a manipulação.

7.2.4. Considera-se item INFORMATIVO (INF) aquele que oferece subsídios para melhor interpretação dos demais itens, sem afetar a qualidade, a segurança e a eficácia das preparações magistrais ou oficinais.

7.3. O item (N) não cumprido após a inspeção passa a ser tratado automaticamente como (I) na inspeção subseqüente.

7.4. O item (R) não cumprido após a inspeção passa a ser tratado automaticamente como (N) na inspeção subseqüente, mas nunca passa a (I).

7.5. Os itens (I), (N) e (R) devem ser respondidos com SIM ou NÃO.

7.6. São passíveis de sanções aplicadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento as infrações que derivam do não cumprimento dos itens qualificados como (I) e (N) no Roteiro de Inspeção, sem prejuízo das ações legais que possam corresponder em cada caso.

7.7. O não cumprimento de um item (I), do Roteiro de Inspeção, acarreta a suspensão imediata da atividade afetada até o seu cumprimento integral.

7.8. Verificado o não cumprimento de itens (N), do Roteiro de Inspeção, deve ser estabelecido um prazo para adequação, de acordo com a complexidade das ações corretivas que se fizerem necessárias.

7.9. Verificado o não cumprimento de itens (R), do Roteiro de Inspeção, o estabelecimento deve ser orientado com vistas à sua adequação.

7.10. Quando solicitadas pelos Fiscais Federais Agropecuários, devem os estabelecimentos prestar as informações e proceder à entrega de documentos, nos prazos fixados, a fim de não obstarem as ações e as medidas que se fizerem necessárias.

ANEXO I

REGULAMENTO DE BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS - BPMPV

1. Objetivo

Estabelecer os requisitos de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários (BPMPV), a serem observados na avaliação farmacêutica da prescrição, na manipulação, conservação e dispensação de preparações magistrais e oficinais.

2. Definição

Para efeito deste Regulamento Técnico, são adotadas as seguintes definições:

2.1. Água Purificada: é aquela que atende às especificações farmacopéicas para este tipo de água;

2.2. Água para produtos Estéreis: é aquela que atende às especificações farmacopéicas para "água para injeção";

2.3. Área de dispensação: área de atendimento ao usuário, destinada especificamente à entrega de produtos e orientação farmacêutica;

2.4. Área de manipulação: laboratórios destinados à manipulação de fórmulas farmacêuticas;

2.5. Bases galênicas: preparações compostas de uma ou mais matérias-primas, com fórmula definida, destinadas a serem utilizadas como veículos ou excipiente de preparações farmacêuticas;

2.6. Calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre valores indicados por um instrumento ou sistema de medição, ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidas por padrões;

2.7. Contaminação cruzada: contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário ou produto acabado com outra matéria-prima ou produto, durante o processo de manipulação;

2.8. DCB: Denominação Comum Brasileira do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo;

2.9. DCI: Denominação Comum Internacional do fármaco ou princípio ativo, aprovado pela Organização Mundial da Saúde;

2.10. Droga: substância ou matéria-prima que tem finalidade terapêutica;

2.11. Embalagem Primária: recipiente destinado ao acondicionamento ou envase que mantém contato direto com a preparação manipulada;

2.12. Insumos: matérias-primas e materiais de embalagem empregados na manipulação e acondicionamento de preparações magistrais e oficinais;

2.13. Lote ou Partida: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto, obtido em um único processo, cuja característica essencial é a homogeneidade;

2.14. Número do lote ou código de registro de manipulação:

designação de números e/ou letras que permitem identificar o lote ou partida e, em caso de necessidade, localizar e revisar todas as operações praticadas durante todas as etapas de manipulação;

2.15. Material de embalagem: recipientes, rótulos e caixas para acondicionamento das preparações manipuladas;

2.16. Ordem de manipulação: documento destinado a acompanhar todas as etapas de manipulação de uma preparação magistral ou oficinal;

2.17. Prazo de validade: data limite para a utilização de um produto com garantia das especificações estabelecidas, com base na sua estabilidade;

2.18. Quarentena: retenção temporária de insumos, preparações básicas ou preparações manipuladas, isolados fisicamente ou por outros meios que impeçam a sua utilização, enquanto esperam decisão quanto à sua liberação ou rejeição;

2.19. Rastreamento: é o conjunto de informações que permite o acompanhamento e revisão de todo o processo da preparação manipulada;

2.20. Validação: ato documentado que ateste que qualquer procedimento, processo, material, atividade ou sistema esteja realmente conduzindo aos resultados esperados;

2.21. Verificação de Performance: operação documentada para avaliar o desempenho de um instrumento, comparando um parâmetro com determinado padrão.

3. Condições Gerais

3.1. O estabelecimento que manipula produto deve assegurar a qualidade microbiológica, química e física de todos os produtos manipulados.

4. Organização e Pessoal

4.1. Estrutura Organizacional

4.1.1. Todo estabelecimento que manipula produto deve ter um organograma que demonstre possuir estrutura organizacional e de pessoal suficiente para garantir que o produto por ela preparado esteja de acordo com os requisitos deste Regulamento Técnico.

4.1.2. Todo estabelecimento que manipula produto deve contar com pessoal qualificado e em quantidade suficiente para o desempenho de todas as atividades.

4.2. Responsabilidades e Atribuições

4.2.1. As atribuições e responsabilidades individuais devem estar formalmente descritas e perfeitamente compreendidas pelos envolvidos, que devem possuir autoridade suficiente para desempenhálas.

4.2.2. Na aplicação de BPMPV, é recomendável não haver sobreposição de atribuições e responsabilidades.

4.3. Treinamento

4.3.1. Deve haver um programa de treinamento, com os respectivos registros, para todo o pessoal envolvido nas atividades do estabelecimento que manipula produto.

4.3.2. Os funcionários devem receber treinamento inicial e contínuo, inclusive instruções de higiene relevantes às suas atividades, além de motivação para a manutenção dos padrões de qualidade.

4.3.3. Visitantes e pessoas não treinadas devem ter acesso restrito às áreas de manipulação. Essas pessoas devem ser antecipadamente informadas sobre a conduta, higiene pessoal e uso de vestimentas protetoras e devem ser acompanhadas por pessoal autorizado.

4.3.4. O conceito de Garantia da Qualidade e todas as medidas capazes de melhorar a compreensão e a sua implementação devem ser amplamente discutidos durante as sessões de treinamento.

4.4. Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta

4.4.1. Todos os funcionários devem ser orientados quanto às práticas de higiene pessoal.

4.4.2. Na área de manipulação, não é permitido o uso de cosméticos, jóias e acessórios.

4.4.3. Não é permitido manter conversações, fumar, comer, beber, mascar; manter plantas, alimentos, bebidas, fumo, medicamentos e objetos pessoais na área de manipulação.

4.4.4. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a reportar aos seus superiores imediatos quaisquer condições de risco relativas ao produto, ambiente, equipamento ou pessoal.

4.4.5. Os procedimentos de higiene pessoal e a utilização de roupas protetoras devem ser exigidos a todas as pessoas para entrarem na área de manipulação, sejam elas funcionários, visitantes, administradores ou autoridades.

4.4.6. A colocação dos uniformes, bem como a higiene das mãos e antebraços, antes do início das manipulações, devem ser realizadas em locais específicos.

4.4.7. Os funcionários envolvidos na manipulação devem estar adequadamente uniformizados, para assegurar a sua proteção individual e a do produto contra contaminação e os uniformes devem ser trocados sempre que necessário para garantir a higiene apropriada.

4.5. Infra-estrutura física:

4.5.1. O estabelecimento que manipula produto deve ser localizado, projetado, construído ou adaptado contando com uma infraestrutura adequada às operações desenvolvidas, de forma a assegurar a qualidade das preparações, possuindo no mínimo:

a) área ou local exclusivos de armazenamento de insumos;

b) área exclusiva para manipulação;

c) área de dispensação;

d) área ou local para as atividades administrativas;

e) área ou local de controle de qualidade;

f) vestiário; e

g) sanitário.

4.5.2. Os ambientes de armazenamento, manipulação e do controle de qualidade devem ser protegidos contra a entrada de aves, animais, insetos, roedores e poeira.

4.5.3. O estabelecimento que manipula produto deve dispor de programa de desratização e desinsetização mantendo-se os respectivos registros.

4.5.4. Os ambientes devem possuir superfícies internas (pisos, paredes e teto) lisas e impermeáveis, sem rachaduras, resistentes aos agentes sanitizantes e facilmente laváveis.

4.5.5. As áreas e instalações devem ser adequadas e suficientes ao desenvolvimento das operações, dispondo de todos os equipamentos e materiais de forma organizada e racional, objetivando evitar os riscos de contaminação, misturas de componentes e garantir a seqüência das operações.

4.5.6. Os ralos devem ser sifonados e fechados.

4.5.7. A iluminação e exaustão/ventilação/climatização devem ser compatíveis com as operações e com os materiais manuseados.

4.5.8. Os vestiários, lavatórios e os sanitários devem ser de fácil acesso e suficientes para o número de funcionários. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de armazenamento, manipulação e controle de qualidade.

4.6. Condições Específicas

4.6.1. Área ou Local de Armazenamento:

4.6.1.1. A área ou local de armazenamento deve ter capacidade suficiente para assegurar a estocagem ordenada das diversas categorias de matérias-primas e materiais de embalagem.

4.6.1.2. A temperatura e umidade devem ser adequadas e monitoradas sistematicamente, mantendo-se os seus registros.

4.6.1.3. Dispor de área ou local segregado ou sistema para estocagem de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos manipulados reprovados, recolhidos, devolvidos ou com prazo de validade vencido ou em quarentena.

4.6.1.4. Dispor de armário resistente ou sala própria, fechados com chave ou outro dispositivo que ofereça segurança para a guarda de substâncias e medicamentos sujeitos a regime de controle especial.

4.7. Área de Manipulação:

4.7.1. Deve ter dimensões que facilitem, ao máximo, a limpeza, a manutenção e as operações a serem executadas.

4.7.2. Deve ser dotada com os seguintes materiais, equipamentos e utensílios básicos:

a) balança de precisão, devidamente calibrada, com registros e instalada em local que ofereça segurança e estabilidade;

b) vidrarias de precisão condizentes com as medições realizadas;

c) sistema de purificação de água;

d) refrigerador para a conservação de produtos termolábeis;

e) bancadas revestidas de material liso, resistente e de fácil limpeza;

f) lixeiras com tampa, pedal e saco plástico, devidamente identificado; e

g) armário fechado, de material liso, resistente e de fácil limpeza, ou outro dispositivo equivalente para guarda de matériasprimas e produtos fotolábeis.

4.7.3. Antes do início do trabalho de manipulação, deve ser verificada a condição de limpeza dos equipamentos, utensílios e bancadas;

4.7.4. As instalações e reservatórios de água devem ser devidamente protegidos, para evitar contaminações;

4.7.5. As áreas destinadas à manipulação de formas farmacêuticas sólidas e de germicidas devem ser específicas;

4.7.6. A manipulação de substâncias cáusticas e irritantes deve ser realizada em capelas com exaustão.

4.8. Área de Dispensação:

4.8.1. O local de guarda de fórmulas manipuladas para dispensação deve ser racionalmente organizado, protegido do calor, da umidade e da ação direta dos raios solares, levando em consideração sua conservação;

4.8.2. As fórmulas manipuladas que contenham substâncias sujeitas a controle especial devem ser mantidas em locais que atendam às condições estabelecidas nos itens 4.6.1 e com acesso restrito e controlado.

4.9. Área administrativa:

4.9.1. O estabelecimento que manipula produto deve dispor de área ou local para as atividades administrativas e arquivos de documentação.

4.10. Controle de Qualidade:

4.10.1. A área ou local destinado ao Controle de Qualidade deve dispor de pessoal suficiente e estar perfeitamente equipada para realizar as análises necessárias.

4.11. Equipamentos, Mobiliários e Utensílios:

4.11.1. Os equipamentos devem ser localizados, instalados e mantidos de forma a estarem adequados às operações a serem realizadas.

4.11.2. Os equipamentos utilizados na manipulação devem estar instalados de forma a facilitar a sua manutenção.

4.11.3. As tubulações expostas devem estar identificadas, de acordo com norma específica.

4.11.4. Os instrumentos e os equipamentos do laboratório de controle de qualidade devem ser adequados aos procedimentos de teste e análise adotados.

4.11.5. Os equipamentos, utensílios e vidraria devem ser em quantidade suficiente para atender a demanda do estabelecimento e garantir material limpo, desinfetado ou esterilizado, conforme o caso, sempre que necessário.

4.11.6. Os equipamentos de segurança para combater incêndios devem atender à legislação específica.

4.12. Calibração e Verificação dos Equipamentos:

4.12.1. Os equipamentos devem ser periodicamente verificados e calibrados, conforme procedimentos e especificações escritas, mantendo-se os registros.

4.12.2. As calibrações dos equipamentos devem ser executadas por pessoal capacitado, com procedimentos reconhecidos oficialmente, no mínimo uma vez ao ano ou, em função da freqüência de uso do equipamento e dos registros das verificações.

4.12.3. Uma etiqueta, com data referente à última calibração, deve estar afixada no equipamento.

4.13. Manutenção:

4.13.1. Todos os equipamentos devem ser submetidos à manutenção preventiva, de acordo com um programa formal, e corretiva quando necessário, obedecendo a procedimentos operacionais escritos, com base nas especificações dos manuais dos fabricantes.

4.13.2. Devem existir registros das manutenções preventivas e corretivas realizadas.

4.13.3. Todos os sistemas de climatização de ambientes devem estar em condições adequadas de limpeza, conservação, manutenção, operação e controle, de acordo com norma específica.

4.14. Limpeza e Sanitização

4.14.1. Os procedimentos ou instruções operacionais de limpeza e desinfecção das áreas, instalações, equipamentos e materiais devem estar disponíveis e de fácil acesso ao pessoal responsável e operacional.

4.14.2. Os equipamentos e utensílios devem ser mantidos limpos, desinfetados e guardados em local apropriado.

4.14.3. O lixo e resíduos da manipulação devem ser depositados em recipientes tampados, identificados e serem esvaziados fora da área de manipulação, tendo um descarte apropriado.

4.14.4. O estabelecimento que manipula produto deve manter local específico para lavagem do material utilizado na limpeza do estabelecimento.

4.15 Insumos

4.15.1. Aquisição:

4.15.1.1. A especificação técnica de todos os insumos a serem utilizados na manipulação de preparações magistrais e oficinais deve garantir que a aquisição atenda corretamente aos padrões de qualidade estabelecidos.

4.15.1.2. Os materiais devem ser adquiridos preferencialmente de fabricantes/fornecedores qualificados quanto aos critérios de qualidade.

4.15.1.3. A qualificação do fabricante/fornecedor deve ser feita abrangendo, no mínimo, os seguintes critérios:

a) comprovação de regularidade perante a autoridade competente;

b) compromisso formal do exato atendimento às especificações estabelecidas pelo farmacêutico;

c) compromisso formal de apresentação dos certificados de análises de cada lote fornecido comprovando as especificações estabelecidas e acordadas; e

d) avaliação do fabricante ou fornecedor, com realização de análises estatísticas do histórico dos laudos analíticos apresentados ou por meio de auditoria para avaliação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou Distribuição de Insumos.

4.15.2. Recebimento:

4.15.2.1. O recebimento dos insumos deve ser realizado por pessoa treinada e de acordo com procedimentos estabelecidos.

4.15.2.2. Todos os insumos devem ser submetidos à inspeção de recebimento, para verificar a integridade da embalagem, a correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos do material recebido, efetuando-se o registro dos dados na ficha de estoque ou por sistema informatizado.

4.15.2.3. As matérias-primas devem estar adequadamente identificadas e os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:

a) a denominação (em DCB ou DCI);

b) o número do lote ou partida atribuído pelo fabricante ou fornecedor;

c) a data de fabricação e o prazo de validade;

d) condições de armazenamento e advertência, se necessário; e

e) identificação completa do fabricante/fornecedor.

4.15.2.4. Qualquer divergência ou qualquer outro problema que possa afetar a qualidade da matéria-prima deve ser analisada pelo farmacêutico, para orientar quanto às providências a serem adotadas.

4.15.2.5. Se uma única remessa de insumos contiver lotes ou partidas distintas, cada lote ou partida deve ser levado em consideração, separadamente, para inspeção e liberação.

4.15.2.6. Cada lote da matéria-prima deve ser acompanhado do respectivo Certificado de Análise emitido pelo fabricante ou fornecedor, que deve permanecer arquivado, no mínimo, durante 6 (seis) meses após o término do prazo de validade do produto com ela manipulado.

4.15.2.7. Os materiais reprovados na inspeção de recebimento devem ser segregados e devolvidos ao fabricante ou fornecedor no menor espaço de tempo.

4.15.3. Armazenamento:

4.15.3.1. Todos os insumos devem ser armazenados sob condições apropriadas e de forma ordenada, de modo a preservar a identidade e integridade.

4.15.3.2. Os insumos devem ser estocados em locais identificados, de modo a facilitar a sua localização para uso, sem riscos de troca.

4.15.3.3. Os produtos corrosivos, inflamáveis e explosivos devem ser armazenados longe de fontes de calor e de materiais que provoquem faíscas e de acordo com a legislação em vigor.

4.15.3.4. Os rótulos das matérias-primas devem apresentar, no mínimo, além dos requisitos estabelecidos no item 4.15.2.3, a situação interna da matéria-prima (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido, recolhido).

4.16. Água:

4.16.1. A água utilizada na manipulação de produtos é considerada matéria-prima produzida pelo próprio estabelecimento por purificação da água potável.

4.16.2. Água Potável:

4.16.2.1. Os estabelecimentos que manipulam produtos devem ser abastecidos com água potável;

4.16.2.2. Quando o estabelecimento que manipula produto possuir caixa d'água, esta deve estar devidamente protegida para evitar a entrada de insetos, aves, roedores e outros contaminantes;

4.16.2.3. Deve haver procedimento escrito para a limpeza da caixa d'água, mantendo-se os registros que comprovem sua realização;

4.16.2.4. Devem ser feitos testes físico-químicos e microbiológicos, periodicamente, para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se os seus respectivos registros.

4.16.3. Água Purificada:

4.16.3.1. A água para ser utilizada na manipulação deve ser tratada em um sistema que assegure a obtenção da mesma com as especificações farmacopéicas para água purificada.

4.16.3.2. Deve haver procedimentos escritos para a manutenção do sistema de purificação da água, com os devidos registros.

4.16.3.3. Devem ser feitos testes físico-químicos e microbiológicos da água purificada, no mínimo trimestralmente, com o objetivo de monitorar o processo de obtenção de água.

4.17. Controle do Processo de Manipulação:

4.17.1. Devem existir procedimentos operacionais escritos, para manipulação das diferentes formas farmacêuticas preparadas na farmácia.

4.17.2. Quando se referir a produto que componha o estoque mínimo, a ordem de manipulação deve conter as seguintes informações:

nome e a forma farmacêutica, relação das substâncias que entram na composição da preparação magistral ou oficinal e suas respectivas quantidades, tamanho do lote ou partida, a data da preparação, prazo de validade, número de identificação do lote ou partida, número do lote de cada componente utilizado na formulação, registro devidamente assinado de todas as operações realizadas, dos controles realizados durante o processo, das precauções adotadas, das observações especiais feitas durante a preparação do lote ou partida e a avaliação do produto manipulado.

4.18. Avaliação Farmacêutica da Prescrição:

4.18.1. A avaliação da prescrição deve observar os seguintes itens:

a) legibilidade e ausência de rasuras e emendas;

b) identificação do profissional prescritor com o número de registro no respectivo conselho profissional, endereço do seu consultório ou endereço da instituição a que pertence;

c) identificação do animal e do seu proprietário, juntamente com o endereço residencial;

d) identificação da substância ativa com a DCB ou DCI, concentração ou dosagem, forma farmacêutica, quantidades e respectivas unidades e posologia;

e) modo de usar;

f) local e data da emissão; e

g) assinatura e identificação do prescritor.

4.18.2. Quando a dose ou posologia dos produtos prescritos ultrapassar os limites farmacológicos ou a prescrição apresentar incompatibilidade

ou interações potencialmente perigosas, o farmacêutico deve solicitar confirmação formal do profissional que subscreveu a prescrição. Na ausência ou negativa de confirmação, é facultado ao farmacêutico o não aviamento ou dispensação do produto.

4.18.3. É vedado o aviamento ou dispensação de preparações magistrais em códigos, siglas ou números.

4.18.4. Quando a prescrição contiver substâncias sujeitas a controle especial, deve atender também a legislação específica.

4.19. Manipulação:

4.19.1. As superfícies de trabalho e os equipamentos da área de manipulação devem ser limpos e desinfetados, antes e após cada manipulação.

4.19.2. Antes do início de qualquer manipulação, devem ser tomadas providências para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer resíduo de uma manipulação anterior.

4.19.3. Devem existir procedimentos operacionais escritos para a prevenção de contaminação cruzada.

4.19.4. Quando forem utilizadas matérias-primas sob a forma de pó, deve-se tomar precauções especiais, com a instalação de sistema de exaustão de ar, de modo a evitar a sua dispersão no ambiente.

4.20. Rotulagem e Embalagem:

4.20.1. Devem existir procedimentos operacionais escritos para as operações de rotulagem e embalagem de produtos manipulados.

4.20.2. Algumas preparações magistrais ou oficinais exigem rótulos com advertências complementares, tais como: "Agite antes de usar", "Conservar em geladeira", "Uso interno", "Uso Externo", "Não deixe ao alcance de crianças", "Veneno", e outras que sejam previstas em legislação específica, impressas e que venham a auxiliar o uso correto do produto.

4.20.3. Toda preparação magistral deve ser rotulada com os dizeres: "Uso Veterinário" em destaque; nome do prescritor; nome do animal; nome do proprietário do animal; número de registro da formulação no Livro de Receituário; data da manipulação; prazo de validade; componentes da formulação com respectivas quantidades;

número de unidades; peso ou volume contidos; posologia; identificação do estabelecimento que manipula produto, com o número no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica - CNPJ; endereço completo do estabelecimento que manipula produto; nome do farmacêutico responsável com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia.

4.20.4. As preparações magistrais contendo substâncias sujeitas a controle especial devem ter rótulos com informações específicas, conforme previsto na legislação vigente.

4.20.5. As substâncias que compõem as preparações magistrais e oficinais devem ser denominadas de acordo com a DCB ou DCI vigentes.

4.20.6. Os recipientes utilizados no envase dos produtos manipulados devem garantir a estabilidade físico-química e microbiológica da preparação.

5. Garantia da Qualidade:

5.1. Condições Gerais:

5.1.1. A Garantia da Qualidade tem como objetivo assegurar que os produtos e serviços estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

5.1.2. Para assegurar a qualidade das fórmulas manipuladas, o estabelecimento que manipula produto deve possuir um Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ) que incorpore as BPMPV deste Regulamento Técnico, totalmente documentado e monitorado.

5.1.3. O Sistema de Garantia da Qualidade para a manipulação de fórmulas deve assegurar que:

a) as operações de manipulação sejam claramente especificadas por escrito e que as exigências de BPMPV sejam cumpridas;

b) os controles necessários para avaliar as matérias-primas sejam realizados de acordo com procedimentos escritos e devidamente registrados;

c) sejam elaborados procedimentos escritos para limpeza da área de manipulação, materiais e equipamentos;

d) os equipamentos sejam calibrados, com documentação comprobatória;

e) a preparação seja corretamente manipulada, segundo procedimentos apropriados;

f) a preparação seja manipulada e conservada de forma que a qualidade seja mantida;

g) sejam realizadas auditorias internas de modo a assegurar um processo de melhoria contínua;

h) exista um programa de treinamento inicial e contínuo;

i) exista a proibição de uso de cosméticos, jóias e acessórios para o pessoal com atividades na manipulação;

j) exista sistema controlado, podendo ser informatizado, para arquivamento, pelo período estabelecido, dos documentos exigidos para substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial (receituário geral, registros específicos, receitas, notificações de receitas, balanços e notas fiscais);

k) sejam estabelecidos prazos de validade, assim como as instruções de uso e de armazenamento das fórmulas manipuladas; e

l) o estabelecimento deve possuir Manual de Boas Práticas de Manipulação apresentando as diretrizes empregadas pela empresa para o gerenciamento da qualidade.

5.2. Controle de Qualidade:

5.2.1. Os aspectos relativos à qualidade das matérias-primas, materiais de embalagem e fórmulas manipuladas, bem como a conservação e armazenamento das preparações, devem ser devidamente avaliados.

5.2.2. As especificações e as respectivas referências farmacopéicas, codex ou outras fontes de consultas, reconhecidas internacionalmente, devem estar disponíveis.

5.2.3. As matérias-primas devem ser inspecionadas no recebimento para verificar a integridade física da embalagem e as informações dos rótulos.

5.2.4. Os diferentes lotes de matérias-primas devem vir acompanhados dos respectivos Certificados de análise emitidos pelo fabricante ou fornecedor.

5.2.5. Os certificados de análises emitidos devem ter informações claras e conclusivas, com todas as especificações acordadas com o farmacêutico, datados, assinados e com identificação do responsável técnico e o seu respectivo número de inscrição no Conselho profissional correspondente, conforme legislação em vigor.

5.2.6. As matérias-primas devem ser analisadas, no seu recebimento, efetuando-se, no mínimo, os testes abaixo:

a) características organolépticas;

b) solubilidade;

c) pH;

d) ponto de fusão;

e) densidade; e

f) avaliação do laudo do fabricante ou fornecedor.

5.3. Prazo de validade:

5.3.1. Todo produto manipulado deve apresentar no rótulo o prazo de validade e, quando necessário, a indicação das condições para sua conservação.

5.3.2. A determinação do prazo de validade deve ser baseada em informações de avaliações da estabilidade físico-química das drogas e considerações sobre a sua esterilidade, ou por meio de realização de estudos de estabilidade.

5.3.3. Fontes de informações sobre a estabilidade físico-química das drogas devem incluir referências de compêndios oficiais, recomendações dos produtores e pesquisas científicas publicadas.

5.3.4. Na interpretação das informações sobre estabilidade das drogas, devem ser considerados todos os aspectos de acondicionamento e conservação.

5.3.5. Deve ser elaborado procedimento operacional com diretrizes para estabelecer o prazo de validade dos produtos manipulados e os resultados devem ser registrados e arquivados.

5.4. Atendimento à Reclamação:

5.4.1. Reclamações referentes aos desvios de qualidade das preparações manipuladas devem ser registradas e analisadas pelo farmacêutico, para definição e implementação de ações corretivas.

5.4.2. A reclamação de qualidade das preparações manipuladas deve incluir nome do animal e dados do proprietário, prescritor, nome do produto, número de registro da formulação no Livro de Receituário, natureza da reclamação e responsável pela reclamação.

5.4.3. Todas as reclamações devem ser investigadas e suas conclusões e ações corretivas implantadas devem ser registradas.

5.4.4. O estabelecimento que manipula produto, com base nas conclusões, deve prestar esclarecimentos ao reclamante.

5.4.5. O estabelecimento que manipula produto deverá afixar, de modo visível, no principal local de atendimento ao público, placa informativa com dados da localização da Superintendência Federal de Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para fins de orientação aos consumidores que desejarem encaminhar reclamações de preparações manipuladas.

5.5. Documentação:

5.5.1. A documentação constitui parte essencial do Sistema de Garantia da Qualidade.

5.5.2. A licença de funcionamento expedida pela Superintendência Federal de Agricultura, Pecuária e Abastecimento deve estar afixada em local visível.

5.5.3. Os livros de Receituário, livros de registros específicos, os balanços, as receitas, as notificações de receitas e as notas fiscais devem ser mantidos de forma organizada, podendo ser informatizados.

5.5.4. Devem ser mantidos em arquivos os documentos comprobatórios de: especificações dos materiais utilizados, análise das matérias-primas, procedimentos operacionais e respectivos registros e relatórios de auto-inspeção.

5.5.5. A documentação deve possibilitar o rastreamento de informações para investigação de qualquer suspeita de desvio de qualidade.

5.5.6. Os documentos devem ser elaborados, revisados e distribuídos segundo uma metodologia previamente estabelecida.

5.5.7. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados por pessoal autorizado. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização prévia do farmacêutico responsável.

5.5.8. Os dados inseridos nos documentos durante a manipulação devem ser claros, legíveis e sem rasuras.

5.5.9. Os dados podem ser registrados por meio de sistema de processamento eletrônico de dados ou por meios fotográficos ou outras formas confiáveis.

5.5.10. Os documentos referentes à manipulação de fórmulas devem ser arquivados durante 6 (seis) meses após o vencimento do prazo de validade do produto manipulado, podendo ser mantido por meio eletrônico.

5.5.11. A documentação e os registros das preparações magistrais e oficinais manipuladas contendo substâncias sob controle especial devem ser arquivados, pelo período de 2 (dois) anos, podendo ser mantidos por meio eletrônico.

5.5.12. Os demais registros para os quais não foram estipulados prazos de arquivamento devem ser mantidos pelo período de 1 (um) ano.

5.6. Auto-inspeções.

5.6.1. A auto-inspeção é o recurso apropriado para a constatação e avaliação do cumprimento das BPMPV.

5.6.2. As auto-inspeções devem ser realizadas periodicamente no estabelecimento que manipula produto, para verificar o cumprimento das BPMPV e suas conclusões devidamente documentadas e arquivadas.

5.6.3. Com base nas conclusões das auto-inspeções, devem ser estabelecidas as ações corretivas necessárias para o aprimoramento da qualidade dos produtos manipulados.

ANEXO II

REGULAMENTO DE BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS ESTÉREIS - BPMPVE

1. Objetivo

Este Regulamento Técnico fixa os requisitos mínimos relativos à manipulação de preparações estéreis no estabelecimento que manipula produto, complementando os requisitos estabelecidos no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Manipulação de Produtos Veterinários.

2. Definição

Para efeito deste Regulamento, além das definições estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Manipulação de Produtos, são adotadas as seguintes:

2.1. Área limpa: área com controle ambiental definido em termos de contaminação microbiana e por partículas, projetada e utilizada de forma a reduzir a introdução, a geração e a retenção de contaminantes em seu interior;

2.2. Injetável: preparação para uso parenteral, estéril e apirogênica;

2.3. Colírio: solução ou suspensão estéril, aquosa ou oleosa, contendo uma ou várias substâncias medicamentosas destinadas à instilação ocular;

2.4. Procedimento asséptico: operação realizada com a finalidade de preparar injetáveis e colírios com a garantia de sua esterilidade;

2.5. Embalagem primária: recipiente destinado ao acondicionamento ou envase do injetável e do colírio, de vidro ou de plástico, que atenda os requisitos farmacopéicos;

2.6. Sessão de Manipulação: tempo decorrido para uma ou mais manipulações de injetáveis e colírios, sob as mesmas condições de trabalho, por um mesmo manipulador, sem qualquer interrupção do processo;

2.7. Produto estéril: medicamento estéril para aplicação parenteral ou ocular, contido em recipiente apropriado.

3. Condições Específicas

3.1. Saúde, Higiene e Conduta.

3.1.1. Os operadores que fazem a inspeção visual devem ser submetidos a exames oftalmológicos periódicos e ter intervalos de descanso freqüentes no período de trabalho.

3.1.2. O acesso de pessoas às áreas de preparação de formulações estéreis deve ser restrito aos operadores diretamente envolvidos.

3.1.3. Os manipuladores de produtos estéreis devem atender a um alto nível de higiene e particularmente devem ser instruídos a lavar corretamente as mãos e antebraços, com escovações das unhas, utilizando anti-séptico.

3.2. Vestuário

3.2.1. Os funcionários envolvidos na manipulação de preparações estéreis devem estar adequadamente uniformizados para assegurar a proteção da preparação contra a contaminação e os uniformes devem ser trocados a cada sessão de manipulação para garantir a higiene apropriada.

3.2.2. A colocação dos uniformes e calçados, bem como a higiene preparatória para entrada nas áreas limpas, deve ser realizada em áreas especificamente destinadas e seguir procedimento estabelecido, de forma a evitar contaminação microbiana e por partícula.

3.2.3. Os uniformes e calçados utilizados nas áreas limpas devem cobrir completamente o corpo, constituindo barreira à liberação de partículas provenientes da respiração, tosse, espirro, suor, pele e cabelo.

3.2.4. O tecido dos uniformes utilizados nas áreas limpas não deve liberar partículas ou fibras e deve proteger quanto à liberação de partículas naturais do corpo.

3.2.5. Os uniformes usados na área limpa, inclusive máscaras e luvas, devem ser estéreis e substituídos a cada sessão de manipulação.

3.2.6. Os uniformes reutilizáveis devem ser mantidos separados, em ambiente fechado, até que sejam apropriadamente lavados e esterilizados, sob a responsabilidade da empresa.

3.2.7. O processo de lavagem e esterilização dos uniformes deve ser validado e seguir procedimentos escritos.

3.3. Infra-estrutura física 3.3.1. O estabelecimento destinado à manipulação de preparações estéreis deve ser localizado, projetado e construído ou adaptado segundo padrões técnicos, contando com uma infra-estrutura adequada às operações desenvolvidas, para assegurar a qualidade das preparações.

3.3.2. O estabelecimento que manipula produto deve possuir, além das áreas comuns referidas no Regulamento Técnico e seu Anexo I, no mínimo, as seguintes áreas:

3.3.2.1. Área de lavagem e esterilização.

3.3.2.1.1. A sala destinada à lavagem, esterilização e despirogenização dos recipientes vazios deve ser separada e classificada como de grau D - classe 100.000.

3.3.2.1.2. A área deve ser contígua à área de manipulação e dotada de passagem de dupla porta para a entrada de material em condição de segurança.

3.3.2.1.3. Deve dispor de meios e equipamentos para limpeza e esterilização dos materiais antes de sua entrada na área de manipulação.

3.3.2.2. Área de pesagem, manipulação, envase e esterilização final.

3.3.2.2.1. A área de pesagem deve apresentar grau C - classe 10.000, para garantir baixa contagem microbiana e de partículas.

3.3.2.2.2. A área destinada à manipulação e envase de preparações estéreis deve ser independente e exclusiva, dotada de filtros de ar para retenção de partículas e microrganismos, garantindo obtenção do grau C - classe 10.000, e possuir pressão positiva. A área deve possuir, obrigatoriamente, fluxo de ar laminar para o envase das preparações, garantindo obtenção de grau A - Classe 100.

3.3.2.2.3. Nas áreas de pesagem, manipulação e envase, todas as superfícies devem ser revestidas de material resistente aos agentes sanitizantes, lisas e impermeáveis para evitar acúmulo de partículas e microrganismos, possuindo cantos arredondados.

3.3.2.2.4. Áreas de pesagem, manipulação e envase devem ser projetadas de modo a evitar superfícies de difícil limpeza e não devem ser usadas portas corrediças.

3.3.2.2.5. Os tetos rebaixados devem ser vedados para evitar contaminação proveniente de espaço acima deles.

3.3.2.2.6. As tubulações instaladas nas áreas de pesagem, manipulação e envase devem ser embutidas na parede.

3.3.2.2.7. A entrada na área de pesagem, manipulação e envase deve ser feita exclusivamente através de antecâmara (vestiário de barreira) com pressão inferior à área de manipulação e superior às demais áreas.

3.3.2.2.8. Sistematicamente, deve-se proceder ao controle do nível de contaminação ambiental do ar e das superfícies, por meio de parâmetros estabelecidos, seguindo procedimento escrito e com registros dos resultados.

3.3.2.2.9. A sanitização das áreas limpas constitui aspecto particularmente importante e por isso devem ser utilizados mais de um tipo de desinfetante, com alternância periódica.

3.3.2.2.10. Deve ser procedido monitoramento periódico, por meio de parâmetros estabelecidos, da sanitização para detectar o surgimento de microrganismos persistentes ou resistentes.

3.3.2.2.11. Nas áreas de pesagem, manipulação e envase, não é permitido o uso de pia e ralo, mesmo sifonados.

3.3.2.2.12. Todos os processos de esterilização deverão ser validados.

3.3.2.2.13. Deverão ser utilizados indicadores biológicos como método adicional para o monitoramento da esterilização.

3.3.2.2.14. Deverão ser definidos procedimentos claros para diferenciação das preparações que não tenham sido esterilizadas daquelas que o tenham sido.

3.3.3. Área para revisão, quarentena, rotulagem e embalagem

3.3.3.1. Deve existir área específica para revisão, com condições de iluminação e contraste adequadas à realização da inspeção de ampolas.

3.3.3.2. A área destinada à quarentena, rotulagem e embalagem das preparações deve ser suficiente para garantir as operações de forma racional e ordenada.

3.3.4. Vestiários específicos (antecâmaras).

3.3.4.1. O vestiário deve possuir câmaras fechadas, preferencialmente com dois ambientes para troca de roupa.

3.3.4.2. As portas de acesso ao vestiário e área limpa devem possuir dispositivos de segurança que impeçam a abertura simultânea.

3.3.4.3. O vestiário deve ser ventilado, com ar filtrado, com pressão inferior à da área de manipulação e superior à área externa.

3.4. Equipamentos, mobiliários e utensílios.

3.4.1. Os equipamentos utilizados na manipulação devem estar instalados de forma que possam ser facilmente limpos.

3.4.2. Os equipamentos utilizados na manipulação de preparações estéreis devem ser escolhidos de forma que possam ser efetivamente esterilizados por vapor, por aquecimento a seco ou outro método.

3.4.3. A utilização de qualquer equipamento como auxiliar do procedimento de manipulação somente é permitida na área de manipulação se a área for validada.

3.4.4. Os equipamentos de lavagem e limpeza devem ser escolhidos e utilizados de forma que não constituam fontes de contaminação.

3.4.5. Os produtos usados na limpeza e desinfecção não devem contaminar os equipamentos de manipulação com substâncias tóxicas, químicas, voláteis e corrosivas.

3.4.6. Os desinfetantes e detergentes devem ser monitorados quanto à contaminação microbiana.

3.4.7. É recomendável que o sistema de filtração de ar do fluxo laminar não seja desligado ao término do trabalho, a menos que, após a sua parada, seja providenciada a limpeza e desinfecção do gabinete.

3.4.8. O equipamento de fluxo laminar deve permanecer ligado por um período de, no mínimo, 1 (uma) hora antes do início de sua utilização.

3.4.9. O sistema de ar filtrado deve assegurar que o fluxo de ar não espalhe partículas dos operadores, materiais e equipamentos, que possam ser levadas a outras áreas.

3.4.10. Quando a manutenção dos equipamentos for executada dentro das áreas limpas, devem ser utilizados instrumentos e ferramentas também limpos.

3.4.11. Todos os equipamentos, incluindo os de esterilização, filtros, o sistema de filtração de ar e os de tratamento de água, devem ser submetidos a manutenções periódicas, validação e monitoramento.

3.4.12. O sistema de distribuição da água deve garantir que não haja contaminação microbiana.

3.4.14. Sendo necessário o armazenamento da água, devem ser usados recipientes de aço inoxidável sanitário, hermético e munido de filtro de ar esterilizante, a uma temperatura igual ou superior 80°C, em recirculação.

3.5. Materiais

3.5.1. As matérias-primas adquiridas devem ser analisadas para a verificação do cumprimento das especificações estabelecidas nos compêndios oficiais incluindo a determinação da biocarga.

3.6. Água para Preparações Estéreis.

3.6.1. A água para enxágüe de ampolas e recipientes de envase deve ter qualidade de água para injetáveis.

3.6.2. A água utilizada nas preparações estéreis deve, obrigatoriamente, ser obtida por destilação ou por osmose reversa de duplo passo, no próprio estabelecimento, obedecendo às características farmacopéicas de água para injeção.

3.6.3. O armazenamento da água não é recomendado, a não ser que ela seja mantida em recirculação a 80ºC.

3.6.4. Devem ser feitos testes físico-químicos, microbiológicos e para endotoxinas bacterianas, com o objetivo de validar e monitorar o processo de obtenção da água para injeção, com base em procedimentos escritos.

3.6.5. O estabelecimento que manipula produto deve monitorar a água para injeção, quanto à condutividade e presença de endotoxinas bacterianas imediatamente antes de ser usada na manipulação.

3.6.6. Devem ser mantidos em arquivos os registros de que trata o item 3.6.5.

3.7. Controle do Processo de Manipulação

3.7.1. O envase de preparações esterilizadas por filtração terminal deve ser procedido sob fluxo laminar grau A - classe 100, circundado em área grau C - classe 10.000.

3.7.2. Deverá ser efetuado teste de integridade no filtro esterilizante antes do início do processo de filtração.

3.7.3. A água de abastecimento, o sistema de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados, regularmente, quanto à presença de produtos químicos, contaminação microbiológica e de endotoxinas e devem ser mantidos registros destes resultados.

3.7.4. A contaminação microbiológica dos produtos ("biocarga") deve ser mínima antes da esterilização. Deverá haver um limite de contaminação antes da esterilização, o qual deverá estar relacionado à eficiência do método de esterilização a ser utilizado e ao risco de pirogenia.

3.7.5. Os indicadores biológicos devem ser considerados somente como método adicional para monitoramento da esterilização.

3.7.6. No caso de injetáveis, deve ser realizado o monitoramento dos produtos intermediários quanto à presença de endotoxinas.

3.7.7. São obrigatórias a revisão e inspeção de todas as unidades do lote ou partida das preparações estéreis.

3.7.8. Deverá ser efetuado teste para verificação da hermeticidade do produto estéril.

3.7.9. Deve existir um sistema de identificação que garanta a segurança da separação das preparações antes e depois da revisão.

3.8. Controle de Qualidade

3.8.1. A preparação estéril pronta para o uso deve ser submetida, também, aos seguintes controles:

a) inspeção visual de 100% das amostras, para verificar a integridade física da embalagem, ausência de partículas, precipitações e separações de fases;

b) teste de esterilidade em amostra representativa das manipulações realizadas em uma sessão de manipulação, para confirmar sua condição estéril; e

c) teste de endotoxinas bacterianas.

ANEXO III

ROTEIRO DE INSPEÇÃO PARA ESTABELECIMENTO QUE MANIPULA PRODUTOS VETERINÁRIOS

Módulo I

1. Administração e Informações Gerais

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
1.1	INF	Razão Social:			
1.2	INF	Nome Fantasia:			
1.3	INF	CNPJ:			
1.4	INF	Nº da Licença de Funcionamento:			
1.5	INF	Nº da Autorização de Funcionamento Especial:			
1.6	N	A licença de funcionamento e, quando for o caso, a autorização de funcionamento especial estão fixadas em local visível?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
1.7	INF	Endereço: Rua: Número: Complemento: Bairro: CEP: Telefone: Fax Endereço eletrônico:			
1.8	INF	Nome do farmacêutico responsável: Nº de inscrição no CRF/UF:			
1.9	INF	Quais as formas farmacêuticas preparadas: Formas Sólidas ( ) Formas Semi-sólidas ( ) Formas Líquidas ( ) Injetáveis de Pequeno Volume ( ) Colírios ( )			
1.10	INF	Nº total de funcionários: Nº de funcionários de nível superior:			
1.11	INF	Pessoas contatadas/função:			

Módulo II

2. Condições Gerais

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
2.1	N	As imediações do estabelecimento que manipula produto estão limpas e em bom estado de conservação?			
2.2	R	Existe programa de desratização e desinsetização?			
2.3	N	As instalações apresentam-se em bom estado de conservação?			
2.4	N	Existem sanitários em quantidade suficiente?			
2.5	N	Os sanitários estão limpos e dispõem de papel higiênico, lixeira com tampa e pedal, toalhas descartáveis, sabão líquido e pia com água corrente?			
2.6	R	Existe local limpo e adequado para paramentação?			
2.7	N	Existe área/local de armazenamento?			
2.8	N	Existe área de manipulação?			
2.9	N	Existe área ou local para o controle de qualidade?			
2.10	N	Existe área administrativa?			

Item nº	Qua-lif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
2.11	R	O estabelecimento mantém local específico para lavagem do material utilizado na limpeza?			
2.12	I	O farmacêutico está presente?			
2.13	R	A empresa possui um organograma?			
2.14	N	Os funcionários são submetidos a exames médicos admissional e periódicos, qual a periodicidade?			
2.15	N	Em caso de suspeita ou confirmação de enfermidade ou em caso de lesão exposta, o funcionário é afastado de suas atividades?			
2.16	N	Os funcionários estão uniformizados e os uniformes estão limpos e em bom estado de conservação?			
2.17	N	São realizados treinamentos dos funcionários?			
2.17.1	N	Os treinamentos são registrados?			
2.18	N	O estabelecimento que manipula produtos possui exemplares da Farmacopéia Brasileira ou outros compêndios oficiais?			
2.19	N	Os funcionários dispõem de equipamentos de proteção individual?			
2.20	N	Existem equipamentos de segurança para combater incêndios?			
2.20.1	N	Os extintores estão dentro do prazo de validade?			

Módulo III

3. Armazenamento

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
3.1	R	A disposição do armazenamento é ordenada e racional de modo a preservar a integridade das matériasprimas e materiais de embalagem?			
3.2	N	O local oferece condições de temperatura e umidade compatíveis para o armazenamento de matériasprimas e materiais de embalagem?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
3.3	N	Existem registros de temperatura e grau de umidade?			
3.4	R	O piso é liso, lavável, impermeável e se encontra em bom estado de conservação?			
3.5	R	As paredes e o teto estão em bom estado de conservação?			
3.6	N	O local está limpo?			
3.7	N	A ventilação do local é adequada?			
3.8	N	As instalações elétricas estão em bom estado de conservação, segurança e uso?			
3.9	N	Os produtos e matérias-primas instáveis à variação de temperatura estão armazenados em refrigeradores exclusivos para guarda de matériasprimas e produtos farmacêuticos?			
3.9.1	N	Existe controle e registro de temperatura?			
3.10	R	As matérias-primas estão armazenadas em prateleiras ou sobre estrados sem contato com paredes ou piso, facilitando a limpeza?			
3.11	N	As matérias-primas encontram-se acondicionadas em embalagens íntegras e em perfeitas condições deconservação?			
3.12	N	As matérias-primas estão corretamente identificadas com: denominação do produto (em DCB ou DCI) e o código de referência interno, quando aplicável; identificação do fabricante/fornecedor; número do lote/partida; teor e/ou potência; prazo de validade; condições de armazenamento e advertência, quando necessário; a situação interna da matéria-prima (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido, recolhido).			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
3.13	N	Os rótulos das matérias-primas contêm identificação que permita a rastreabilidade até a sua origem?			
3.14	N	O estabelecimento dispõe de local apropriado ou sistema de identificação para matéria--prima em quarentena?			
3.15	N	Existe área segregada para estocagem de produtos, matérias- primas e materiais de embalagem reprovados, recolhidos ou devolvidos?			
3.16	N	Os produtos inflamáveis, explosivos ou altamente tóxicos estão em locais adequados?			
3.17	I	As substâncias sujeitas a controle especial estão guardadas em armário resistente ou sala própria, fechada à chave ou com outro dispositivo que ofereça segurança?			
3.18	N	O acesso de pessoas a esta área ou local é restrito?			
3.19	R	Existem recipientes para lixo com tampa e estão devidamente identificados?			
3.20	N	As aberturas e janelas encontram-se protegidas contra a entrada de insetos, roedores e outros animais?			
3.21	N	As matérias-primas e materiais de embalagem são inspecionados quando do seu recebimento?			
3.22	I	As matérias-primas estão dentro do prazo de validade?			
3.23	INF	Qual o procedimento adotado pelo estabelecimento que manipula produto nos casos em que ocorra o vencimento do prazo de validade das matérias- primas?			-
3.24	I	As matérias-primas são acompanhadas dos respectivos laudos de análises dos fabricantes/fornecedores, devidamente assinados pelos seus responsáveis?			
3.25	R	Existe sistema de controle de estoque? ( ) fichas ( ) informatizado.			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
3.26	N	As matérias-primas e materiais de embalagem que não são aprovados na inspeção de recebimento são segregados para serem rejeitados, devolvidos ou destruídos?			
3.26.1	R	Existem registros?			
3.27	N	Existem procedimentos operacionais escritos para as atividades do setor?			
3.28	N	Os materiais de limpeza e germicidas são armazenados separadamente?			

Módulo IV

4. Água

Item nº	Qualif.	Descrição do Item Água Potável	Sim	Não	N/A
4.1	INF	Qual a procedência da água utilizada no estabelecimento? Poço artesiano ( ) rede pública ( ) Outros ( ) Quais?			
4.2	INF	O estabelecimento possui caixa d'água?			
4.2.1	N	Os reservatórios de água potável estão devidamente protegidos contra a entrada de insetos, roedores ou outros animais?			
4.3	N	É feita a limpeza da caixa d'água?			
4.3.1	INF	Qual a freqüência?			
4.3.2	N	Existem procedimentos escritos para limpeza da caixa d'água?			
		Água Purificada			
4.4	I	O estabelecimento que manipula produtos possui equipamentos para produção de água purificada?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item Água Potável	Sim	Não	N/A
4.5	INF	Qual o sistema utilizado? Especifique.			
4.6	INF	Qual é a capacidade em litros/hora?			
4.7	N	Realiza manutenção e limpeza do sistema?			
4.7.1	N	Existe procedimento escrito?			
4.7.2	N	Existem registros?			
4.8	INF	Existem depósitos para a água purificada?			
4.8.1	INF	Qual a capacidade?			
4.8.2	N	Medidas adequadas são adotadas para evitar contaminação microbiológica da água armazenada?			
4.9	N	São realizados controles físico-químicos e microbiológicos da água purificada?			
4.9.1	INF	Com qual freqüência?			
		Água para Produtos Estéreis			
4.10	I	O estabelecimento possui um sistema de produção de água para injeção que atenda às especificações farmacopéicas de água para injeção?			
4.11	INF	Qual é o sistema utilizado? Especifique.			
4.12	N	O sistema está validado?			
4.13	INF	Existe depósito de água para injetável?			
4.13.1	INF	Por quanto tempo a água é armazenada?			
4.13.2	N	A água é armazenada à temperatura mínima de 80°C?			
4.13.3	N	Existe circulação desta água?			
4.14	N	São realizados controles físico-químicos e microbiológicos da água purificada?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item Água Potável	Sim	Não	N/A
4.15	N	É feito teste de pirogênio/endotoxinas?			
4.16	N	É feita a sanitização do sistema de água?			
4.16.1	INF	Como?			
4.16.2	INF	Com que freqüência?			
4.16.3	N	Os procedimentos escritos de sanitização do sistema são seguidos?			
4.17	R	É feita manutenção preventiva nos equipamentos do sistema?			

Módulo V

5. Manipulação

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
5.1	N	As áreas destinadas à manipulação de preparações magistrais e/ou oficinais são adequadas e suficientes ao desenvolvimento das operações, dispondo de todos os equipamentos de forma organizada e racional?			
5.2	N	Os manipuladores estão devidamente uniformizados?			
5.3	N	Os manipuladores apresentam-se com unhas aparadas, sem esmalte e sem acessórios?			
5.4	I	É excluído da atividade o funcionário que manifesta lesões ou enfermidades que podem afetar a qualidade ou segurança dos produtos?			
5.5	R	A empresa possui procedimento escrito de higiene pessoal?			
5.6	N	É proibida a entrada de pessoal não autorizado nos diversos setores da área de manipulação?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
5.7	R	Na hipótese da necessidade de pessoas estranhas terem acesso à área de manipulação, existe procedimento escrito?			
5.8	N	Existem recipientes para lixo com tampa e pedal e estão devidamente identificados?			
5.9	R	O piso é liso, lavável, impermeável e resistente?			
5.10	N	As paredes e teto encontram-se em bom estado de conservação?			
5.11	INF	Existem ralos na área de manipulação?			
5.11.1	N	São sifonados?			
5.11.2	R	Os ralos são desinfetados periodicamente?			
5.12	N	A iluminação é suficiente e adequada?			
5.13	N	A climatização/ventilação é suficiente e adequada?			
5.14	N	As aberturas e janelas encontram-se protegidas contra a entrada de insetos, roedores e outros animais?			
5.15	R	A área de circulação encontra-se livre de obstáculos?			
5.16	N	Possui sistema eficiente de exaustão de ar, quando necessário?			
5.17	N	Equipamentos de segurança e proteção individual (máscaras, luvas, gorros) estão disponíveis para os técnicos de manipulação?			
5.17.1	N	Existem procedimentos para utilização dos equipamentos de proteção individual?			
5.18	N	Existe local próprio para limpeza e higienização dos materiais?			
5.19	R	O local para pesagem está separado fisicamente das demais dependências?			
5.20	N	Existe local adequado para guarda de materiais limpos?			
5.21	N	É efetuado ajuste/calibração periodicamente dos equipamentos e instrumentos?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
5.22	N	A manipulação de substâncias irritantes, cáusticas, tóxicas é realizada em capela com exaustão?			
5.23	R	Existe procedimento escrito para a avaliação farmacêutica da prescrição antes de iniciar a manipulação?			
5.24	I	A manipulação de substâncias sujeitas a controle especial é realizada exclusivamente mediante prescrição?			
5.25	I	A dispensação das preparações magistrais de medicamentos é feita somente sob prescrição, de acordo com a legislação vigente?			
5.26	I	É respeitada a proibição de aviar receitas em código (siglas, números)?			
5.27	N	Existe procedimento escrito para o estabelecimento de prazo de validade das fórmulas manipuladas?			
5.28	I	É respeitada a proibição de exposição das preparações magistrais de medicamentos ao público, com o objetivo de promoção, publicidade e propaganda?			
5.29	I	É respeitada a proibição de manter estoques de preparações à base de substâncias sujeitas a controle especial, penicilínicos/cefalosporínicos, antibióticos em geral, hormônios e citostáticos?			
5.30	I	Existem documentos e registros de controle em processo de cada manipulação?			
5.31	N	A sensibilidade da balança é compatível com a quantidade a ser pesada?			
5.31.1	N	Os materiais para pesagem e medidas (recipientes, espátulas, pipetas e outros) estão limpos?			
5.32	N	Os equipamentos estão dispostos de maneira a evitar a contaminação cruzada?			

Módulo VI

6. Manipulação de Sólidos

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
6.1	R	Existe local exclusivo para manipulação de pós?			
6.2	R	O local é condizente com o volume de operações?			
6.3	N	O local está limpo?			
6.4	R	Existe procedimento de limpeza?			
6.5	N	Existem sistemas de exaustão de pó ou capelas restritivas?			
6.6	N	Existem procedimentos para a manipulação de sólidos?			
6.7	R	Existe local específico para encapsular/ comprimir?			
6.8	N	Existe procedimento escrito para evitar a contaminação cruzada?			
6.9	N	O produto manipulado é imediatamente identificado?			

Módulo VII

7. Manipulação Semi-sólidos

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
7.1	N	Existe local apropriado para a manipulação de semi-sólidos?			
7.2	N	O local é condizente com o volume de operações?			
7.3	R	Existem procedimentos para a manipulação de semi-sólidos?			
7.4	N	A manipulação é realizada de forma a evitar mistura ou contaminação cruzada, quando são manipuladas simultaneamente fórmulas diferentes?			
7.5	N	Existe procedimento escrito para evitar a contaminação cruzada?			
7.6	N	O produto manipulado é imediatamente identificado?			

Módulo VIII

8. Manipulação de Líquidos

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
8.1	N	Existe local apropriado para a manipulação de líquidos?			
8.2	N	O local é condizente com o volume de operações?			
8.3	R	Existem procedimentos para a manipulação de líquidos?			
8.4	N	A manipulação é realizada de forma a evitar mistura ou contaminação cruzada, quando são manipuladas simultaneamente fórmulas diferentes?			
8.5	N	Existe procedimento escrito para evitar a contaminação cruzada?			
8.6	N	O produto manipulado é imediatamente identificado?			

Módulo IX

9. Manipulação de Produtos Estéreis

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
9.1	N	O setor está limpo e em bom estado de conservação?			
9.2	N	Dispõe de meios e equipamentos adequados para a limpeza prévia dos materiais e recipientes?			
9.2.1	N	Os procedimentos são adequados para a assepsia e manutenção da qualidade dos materiais e recipientes?			
9.3	N	Existe local separado e adequado para a lavagem, esterilização e despirogenização de ampolas, frascos e frascos-ampolas?			
9.3.1	INF	Qual a classificação para esta área?			
9.4	N	Existem registros dos controles do sistema de filtração de ar?			
9.5	N	As estufas de secagem e esterilização funcio-nam perfeitamente?			
9.5.1	N	Possuem registradores de temperatura e tempo?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
9.5.2	N	Existem registros?			
9.6	N	O material esterilizado e despirogenizado é identificado, transportado e armazenado de modo seguro?			
9.7	N	O processo de esterilização e despirogenização está validado?			
9.8	N	A transferência dos materiais e recipientes para a área de manipulação e envase se realiza em condições de segurança, atendendo às especificações deste Regulamento?			
9.9	N	Existe passagem especial e única para a transferência de materiais e recipientes da sala de lavagem/esterilização/despirogenização para a sala de manipulação?			
9.10	N	Existe vestiário constituído de antecâmara com barreira para entrada na área de manipulação e envase?			
9.11	N	A área destinada a vestiário possui dois ambientes com câmaras fechadas?			
911.1	N	As portas de acesso ao vestiário possuem dispositivo de segurança?			
9.12	N	O vestiário é ventilado com ar filtrado?			
9.13	N	A pressão de ar na antecâmara é inferior à da área de manipulação e envase e superior à das demais áreas?			
9.14	INF	Quais os produtos utilizados para a degermação das mãos?			
9.14.1	R	Existe alternância no uso de degermantes de modo a prevenir resistência bacteriana?			
9.15	N	Existe procedimento escrito para a paramentação e higienização das mãos?			
9.16	INF	Qual a classificação da área de manipulação e envase?			
9.16.1	I	A área possui pressão positiva de ar?			
9.17	I	O ar injetado nesta área atende às especificações determinadas?			
9.18	N	Verifica-se com freqüência o estado dos filtros de ar da área? Existem procedimentos escritos? Há registro?			
9.19	I	A área possui fluxo de ar laminar?			
9.19.1	N	Verifica-se com freqüência o estado dos filtros do fluxo de ar laminar?			
9.20	N	A área de manipulação e envase é adequada para a realização racional e ordenada das operações?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
9.21	N	O acesso à área de manipulação e envase é restrito?			
9.22	I	Os manipuladores estão devidamente paramentados?			
9.23	N	São feitos controles microbiológicos do ar e das superfícies?			
9.24	I	Existe filtração dos produtos através de filtros esterilizantes?			
9.25	N	É realizado teste para verificar a integridade da membrana filtrante, antes de iniciar a filtração?			
9.26	N	Existem procedimentos escritos para a limpeza da área?			
9.27	I	É respeitada a proibição da existência de ralos na área de manipulação e envase?			
9.28	N	Os recipientes finais que contenham preparações estéreis são inspecionados individualmente?			
9.28.1	R	São feitos testes para verificar se os recipientes estão bem fechados?			
9.29	N	Existe área para inspeção, quarentena, rotulagem e embalagem das preparações?			

Módulo X

10. Manipulação de Substâncias Sujeitas a Regime Especial de Controle

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
10.1	INF	O estabelecimento que manipula produto manipula e dispensa fórmulas contendo substâncias sujeitas a controle especial?			
10.2	I	Possui Licença para manipular substâncias sob controle?			
10.3	INF	Quais as substâncias manipuladas?			
10.4	N	É realizado o controle de estoque das matérias-primas sob controle especial?			
10.5	I	A manipulação das substâncias se dá exclusivamente sob prescrição do médico veterinário?			
10.6	I	Foram apresentados os Livros de Registros Específicos para escrituração das substâncias e produtos?			

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
10.7	I	O estabelecimento que manipula produto encaminha os balanços trimestrais e anuais a Superintendências Federais de Agricultura, Pecuária e Abastecimento?			
10.8	I	Eventuais perdas são lançadas nos Livros de Registros específicos e nos balanços, devidamente justificadas?			

Módulo XI

11. Controle de Qualidade

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
11.1	I	Existe área ou local para as atividades de Controle de Qualidade na empresa?			
11.2	I	O Controle de Qualidade possui pessoal técnico qualificado para exercer as funções?			
11.3	N	O Controle de Qualidade está equipado com aparelhos adequados para executar as análises necessárias?			
11.4	INF	Quais são os equipamentos e aparelhos existentes?			
11.5	R	Existe programa de limpeza e manutenção periódica de equipamentos e aparelhos?			
11.6	R	Os equipamentos e aparelhos estão instalados de maneira adequada para o seu correto funcionamento?			
11.7	N	Os equipamentos e aparelhos são calibrados?			
11.8	N	Quando aplicáveis os testes abaixo são realizados no controle das matérias-primas? Características organolépticas; Solubilidade; pH; Ponto de Fusão; Densidade.			
11.9	I	Todas as matérias-primas são acompanhadas pelos respectivos laudos analíticos?			

Módulo XII

12. Garantia da Qualidade

Item nº	Qualif.	Descrição do Item	Sim	Não	N/A
12.1	N	A empresa possui Manual de Boas Práticas de Manipulação?			
12.2	N	O estabelecimento que manipula produto possui um sistema de Garantia da Qualidade implantado, com base nas diretrizes deste Regulamento Técnico?			
12.3	N	Existem procedimentos escritos para todas as operações?			
12.4	N	A documentação existente possibilita o rastreamento para investigação de qualquer suspeita de desvio de Qualidade das preparações?			
12.5	N	Existem registros de reclamações referentes a desvios de qualidade das preparações?			
12.6	N	Existem registros das investigações de supostos desvios de qualidade e das ações corretivas adotadas?			
12.7	N	A documentação referente à manipulação de fórmulas é arquivada adequadamente?			
12.8	N	Estão definidos os prazos de validade para as preparações manipuladas?			
12.9	N	Existe um programa de treinamento inicial e periódico para todos os funcionários?			
12.9.1	R	Existem registros?			
12.10	N	São realizadas auto-inspeções?			
12.10.1	R	Existem registros?			

D.O.U., 10/06/2005

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA N° 13, DE 3 DE OUTUBRO DE 2003

Aprova o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e o Glossário.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, Parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, e no art. 2º, do Decreto nº 1.662, de 6 de outubro de 1995, considerando a necessidade de dispor de instrumento atualizado de avaliação das condições de fabricação e

garantia de qualidade dos produtos de uso veterinário e, considerando, ainda, a importância de ser compatibilizada a legislação nacional aos regulamentos no âmbito do MERCOSUL, referente às Boas Práticas de Fabricação, e o que consta do Processo nº 21000.007560/2003-16, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Produtos de Uso Veterinário e o Glossário, constantes dos Anexos I e II.

Art. 2º Delegar competência ao Secretário de Defesa Agropecuária, para baixar instruções complementares e demais alterações, inclusive dos atos aprovados no âmbito do Grupo Mercado Comum GMC - Tratado de Assunção - MERCOSUL, que se relacionem à fabricação e controle de qualidade de produtos veterinários.

Art. 3º O presente regulamento será avaliado por meio da aplicação do Roteiro de Inspeção de Boas Práticas de Fabricação, a ser elaborado e aplicado pela Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários do Departamento de Defesa Animal, da Secretaria de Defesa Agropecuária, editado por ato próprio.

Art. 4º Este regulamento não se aplica aos alimentos, aditivos e outras substâncias utilizadas com fins exclusivamente nutricionais.

Art. 5º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.

ANEXO I

REGULAMENTO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 - O gerenciamento da qualidade é o aspecto da função de gerenciamento que determina e implementa a política da qualidade, isto é, as intenções e direções globais de determinado órgão relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa. Dentro de uma organização, a garantia da qualidade é a ferramenta de gerenciamento da qualidade. O fabricante deve elaborar produtos veterinários de modo a assegurar que os mesmos sejam adequados para o uso pretendido, estejam de acordo com os requisitos de identidade, pureza e segurança, baseando-se nas políticas da qualidade preestabelecidas.

Os conceitos de Garantia da Qualidade, Boas Práticas de Fabricação e Controle da Qualidade são aspectos inter-relacionados do gerenciamento da qualidade.

Estes conceitos estão aqui descritos para enfatizar suas relações e sua fundamental importância, na produção e no controle de produtos veterinários.

2 - PESSOAL

2.1 - Todo fabricante deve possuir uma organização definida, representada em um organograma conhecido e atualizado. As responsabilidades individuais devem estar claramente definidas, registradas e difundidas, por meio da descrição de seus cargos e funções.

2.2 - O fabricante deve empregar pessoal qualificado e competente, em número suficiente para a fabricação.

2.3 - O fabricante deve manter um programa de treinamento inicial e contínuo em BPF e fazer constar os registros e avaliações deste treinamento.

2.4 - Todos os funcionários devem ser treinados adequadamente pelo fabricante, para as tarefas e responsabilidades designadas e para as BPF.

2.5 - O fabricante deve informar claramente ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento quem é o Responsável Técnico e quais as pessoas autorizadas para: a Gestão da Qualidade, a Fabricação Própria ou Contratada.

2.6 - Todos os funcionários em situações de responsabilidade devem ter suas atribuições específicas registradas por escrito e autoridade suficiente para desempenhá-las. Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que tenham o nível de qualificação satisfatório. Não poderá haver falha no que se refere à aplicação das BPF, nem sobreposição nas responsabilidades do pessoal.

2.7 - O pessoal-chave que deve ter sua atividade exercida durante tempo integral inclui: os responsáveis pela Produção, pelo Controle da Qualidade e o Responsável Técnico pelo produto. Os responsáveis pela Produção e pelo Controle da Qualidade devem ser independentes um do outro. No caso de haver necessidade de delegar algumas funções, a responsabilidade não poderá ser delegada.

2.8 - O fabricante deve instituir e seguir programas de higiene adaptados às suas atividades.

3 - INSTALAÇÕES E EDIFICAÇÕES

3.1 - Instalações Gerais

3.1.1 - o fabricante deve dispor de instalações e edificações localizadas, projetadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma a se adequarem às operações a serem executadas. O seu projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a efetiva limpeza e manutenção, de modo a evitar contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso sobre a qualidade dos produtos.

3.1.2 - o fabricante deve ter procedimentos adequados e constantes de manutenção das instalações, sem colocar em risco as pessoas, equipamentos e produtos.

3.1.3 - as instalações devem ter condições adequadas de iluminação, temperatura, umidade, ventilação e ruídos que não afetem adversamente, direta ou indiretamente, as pessoas, os produtos fabricados ou o funcionamento dos equipamentos.

3.1.4 - as instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a permitir a máxima proteção contra a entrada de insetos e outros animais.

3.2 - Áreas Auxiliares

3.2.1 - Devem estar previstas salas de descanso e refeitório que deverão ser separadas das demais áreas.

3.2.2 - Os vestiários, lavatórios e os sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados para o número de usuários. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento.

3.2.3 - Se possível, as áreas de manutenção devem se situar em locais separados das áreas de produção. Quando houver necessidade da permanência de ferramentas e peças na área de produção, as mesmas deverão ser mantidas em salas ou armários reservados para este fim.

3.3 - Áreas de Armazenamento

3.3.1 - As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para estocar ordenadamente várias categorias de materiais e produtos: matérias-primas, materiais de embalagem, materiais intermediários, a granel, produtos acabados, materiais ou produtos em quarentena, produtos aprovados, reprovados, devolvidos ou recolhidos.

3.3.2 - As áreas de armazenamento devem ser projetadas de forma a assegurar condições adequadas de estocagem. Devem ser limpas, secas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura e umidade. Quando forem exigidas condições específicas de temperatura e umidade para o armazenamento, as mesmas deverão ser providenciadas, monitoradas e registradas.

3.3.3 - As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas de forma a proteger das variações climáticas os materiais e produtos, antes de serem estocados, e a permitir sua limpeza, se necessário.

3.3.4 - Se houver área separada para a colheita de amostras, a mesma deverá ser projetada e equipada de modo a evitar a contaminação cruzada.

3.3.5 - Devem existir depósitos ou instalações fechadas e trancadas, com acesso restrito, específicos para substâncias sujeitas a regime especial de controle, como os psicotrópicos, narcóticos ou similares, seguindo a legislação pertinente.

3.3.6 - As substâncias que apresentem riscos de incêndio ou explosão devem ser armazenadas em áreas isoladas, seguras e ventiladas, seguindo a legislação pertinente.

3.3.7 - Deve existir área separada e segura para o armazenamento de materiais de embalagem, impressos, de forma a manter sua integridade, evitando misturas e desvios.

3.4 - Áreas de Pesagem e Medidas 3.4.1 - Pesagens e medidas de matérias-primas devem ser feitas em áreas separadas, projetadas para esse fim, com instalações de exaustão adequadas.

3.5 - Áreas de Produção

3.5.1 - Devem existir instalações exclusivas e separadas, com sistema independente de ar para: penicilânicos e cefalosporínicos, preparados biológicos e hormônios.

3.5.2 - Devem existir áreas separadas para a fabricação de pesticidas.

3.5.3 - As instalações devem ser dispostas de forma a permitir que a produção seja feita em fluxo, correspondendo à seqüência das operações e aos níveis exigidos de limpeza.

3.5.4 - A adequação do espaço de trabalho deve permitir posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, para minimizar o risco de contaminação cruzada e evitar misturas e erros.

3.5.5 - Quando matérias-primas, materiais de embalagem primários, produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ar ambiente, as superfícies interiores deverão ser lisas, isentas de rachaduras e juntas abertas. Não devem soltar partículas e deverão permitir fácil limpeza e, se necessário, desinfecção.

3.5.6 - As tubulações, iluminação, pontos de ventilação e outros serviços devem ser projetados e situados de modo a evitar a criação de pontos de difícil limpeza. Sempre que possível, a sua manutenção deverá ser feita fora das áreas produtivas. Áreas onde forem realizados controles visuais em linha devem ser bem iluminadas.

3.5.7 - Os ralos, quando permitidos, devem ser: de tamanho adequado, não permitir refluxos, sifonados. Caso haja necessidade de canaletas, as mesmas devem ser rasas e de fácil limpeza e desinfecção.

3.5.8 - As áreas produtivas devem ser ventiladas de modo apropriado aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo, necessitando, para isso, de unidades de controle de temperatura, umidade e filtração, quando necessário.

3.6 - Área de Controle da Qualidade

3.6.1 - Os laboratórios de controle da qualidade devem ser separados das áreas de produção. As áreas onde forem empregados métodos microbiológicos, biológicos ou com radioisótopos devem estar separadas umas das outras.

3.6.2 - Os laboratórios de controle da qualidade devem ser projetados de forma a se adequarem às operações neles realizadas, com espaço suficiente para minimizar a contaminação cruzada e evitar o risco de misturas e erros.

3.6.3 - Deve haver espaço suficiente, adequado e devidamente identificado para as seguintes atividades:

3.6.3.1 - armazenamento de amostras e padrões de referência;

3.6.3.2 - armazenamento de vidraria, reagentes e materiais auxiliares;

3.6.3.3 - armazenamento de inflamáveis e corrosivos;

3.6.3.4 - local para preenchimento e arquivo de documentos;

3.6.3.5 - local fechado e trancado, com acesso restrito, para substâncias sob regime de controle especial como os psicotrópicos, narcóticos e similares, seguindo a legislação pertinente.

3.6.3.7 - local segregado, com acesso restrito destinado aos materiais radioativos, seguindo a legislação pertinente.

3.6.4 - O projeto do laboratório de controle da qualidade deve verificar a adequabilidade dos materiais de construção, a exaustão de fumaça e vapores, a ventilação, a temperatura e a umidade.

Nos laboratórios de radioisótopos, microbiológicos e biológicos, devem ser instalados sistemas de ar independentes e outras providências necessárias.

3.6.5 - As instalações do laboratório de controle da qualidade devem assegurar a proteção dos instrumentos que sejam sensíveis a vibrações, interferências elétricas ou magnéticas, calor e umidade.

3.7 - Biotério

3.7.1 - As instalações do biotério devem ser separadas das demais áreas, e devem estar providas de sistema de ar independente.

3.7.2 - As instalações do biotério devem possuir os seguintes espaços:

3.7.2.1 - Área de criação e manutenção que compreende: área de quarentena, área de reprodução ou maternidade, área de crescimento dos animais;

3.7.2.2 - Área de higiene dividida em: área de limpeza e depósito do lixo e área de higiene pessoal incluindo vestiários, lavatórios e sanitários;

3.7.2.3 - Área administrativa que compreende: área de entrega de animais, escritório administrativo, almoxarifado para estocagem do material;

3.7.2.4 - Áreas de laboratórios destinadas aos ensaios biológicos.

3.7.3 - O projeto e os materiais de construção do biotério devem conter:

3.7.3.1 - As paredes, pisos e tetos devem ser lisos, impermeáveis e revestidos com material lavável;

3.7.3.2 - as janelas, se existentes, devem ter telas e os vidros devem ser pintados para evitar a interferência da luz solar;

3.7.3.3 - os cantos das paredes devem ser arredondados;

3.7.3.4 - os rodapés devem ter altura adequada para facilitar as operações de limpeza;

3.7.3.5 - as portas devem ser largas, possuir molas e visores de vidro;

3.7.3.6 - não devem existir degraus.

3.7.4 - Devem existir, nas instalações do biotério, dispositivos para o controle da temperatura, umidade e ventilação.

3.7.5 - Os dispositivos de iluminação devem fornecer intensidades controladas de luz.

3.7.6 - Deve haver dispositivos de controle dos ruídos, para não causar mudanças no comportamento dos animais.

4 - EQUIPAMENTOS

4.1 - Os equipamentos devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma a estarem adequados às operações a serem realizadas.

4.2 - O projeto e a estrutura dos equipamentos devem visar à minimização da contaminação cruzada, evitar os riscos de erro e permitir sua limpeza e sanitização.

4.3 - As partes dos equipamentos que entrarem em contato com o produto não podem ser reativas, aditivas ou absortivas.

4.4 - As tubulações fixas devem estar claramente identificadas, indicando o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

4.5 - As balanças e os equipamentos de medida devem ser aferidos regularmente e calibrados periodicamente.

4.6 - Os equipamentos de lavagem e limpeza devem ser escolhidos e utilizados de forma que não constituam fontes de contaminação.

4.7 - Os equipamentos com defeito, que não possam ser removidos das áreas de fabricação, devem ser identificados como tal.

5 - HIGIENE, SANITIZAÇÃO E AMBIENTE

5.1 - Deve existir procedimento escrito de higiene que deverá abranger o pessoal as instalações, os equipamentos e aparelhos, os materiais de produção e recipientes, os produtos de limpeza e desinfecção, e qualquer aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto.

5.2 - O fabricante deve ter procedimentos para:

5.2.1 - exames médicos de admissão, periódicos e na demissão.

5.2.2 - controle de doenças, lesões e alergias específicas.

5.2.3 - programa de vacinação e monitoramento.

5.2.4 - prevenção de contaminações e monitoramento de pessoas que manipulem agentes biológicos, químicos e físicos, que possam prejudicar a saúde.

5.3 - Deve ser excluído da atividade o funcionário que manifestar lesões ou enfermidades, que possam afetar a qualidade ou segurança dos produtos.

5.4 - O funcionário deve estar uniformizado de acordo com a atividade desenvolvida; o uniforme deve ser limpo e trocado com freqüência.

5.5 - Não deve ser permitido fumar, beber, comer, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais nas áreas de produção, de laboratório e de armazenamento, ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.

5.6 - Os procedimentos de higiene pessoal, inclusive a utilização de roupas protetoras, devem ser aplicados também às pessoas não pertencentes às áreas.

5.7 - Deve existir um programa de sanitização, com a descrição:

5.7.1 - da freqüência de execução;

5.7.2 - dos métodos e os materiais utilizados;

5.7.3 - do responsável pela execução; e

5.7.4 - se os materiais utilizados são aprovados pelos Órgãos Sanitários.

5.8 - Devem existir procedimentos escritos de segurança, incluindo-se a descrição dos equipamentos de segurança individual ou coletiva, necessários para a execução das atividades.

5.9 - Devem existir procedimentos escritos para caso de incêndio ou emergência, com a descrição da localização de extintores e hidrantes. O número e o tipo de extintores e hidrantes deve ser suficiente e seu acesso deverá estar desimpedido.

6 - DOCUMENTAÇÃO

6.1 - Geral

6.1.1 - A documentação adequada tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo o pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo. Além disso, tem a finalidade de garantir que as pessoas autorizadas tenham todas as informações necessárias para decidirem sobre a liberação ou não de um lote de produto para venda, além de possibilitar o rastreamento que permita a investigação da história de qualquer partida sob suspeita de desvio.

6.1.2 - Os documentos devem ser preparados, revistos e distribuídos com cuidado.

6.1.3 - Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pelas pessoas autorizadas. Nenhum documento deve ser modificado sem prévia autorização.

6.1.4 - O conteúdo dos documentos não poderá ser ambíguo: o título, a natureza e o seu objetivo devem ser apresentados de forma clara, legível, dispostos de forma ordenada e de fácil verificação. A reprodução dos documentos de trabalho a partir de documentos matrizes deverá ser feita de forma a impedir que erros sejam reproduzidos.

6.1.5 - Os documentos devem ser regularmente revistos e atualizados; quando revistos, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão substituída.

6.1.6 - Qualquer alteração feita nos documentos deve ser assinada e datada, devendo possibilitar a leitura da informação original.

Se aplicável, deverá ser registrado o motivo da alteração.

6.1.7 - Os dados podem ser registrados mediante sistemas de processamento eletrônico de dados, meios fotográficos ou outros confiáveis.

As Fórmulas Padrão e os procedimentos operacionais padrão, detalhados, relativos ao sistema em uso, devem estar disponíveis e a exatidão dos registros deverá ser conferida. Se a documentação for feita por meio de métodos de processamento eletrônico, somente pessoal autorizado poderá acessar ou modificar dados contidos no computador, devendo haver registro das mudanças ou cancelamentos.

O acesso deve ser restrito por senhas ou outros meios, e o resultado da entrada da informação crítica deverá ser conferido de forma independente.

A documentação mantida eletronicamente deve estar protegida por cópias em fitas magnéticas, microfilme, impressão em papel ou outros meios. É importante que, durante o período de arquivamento, os dados estejam disponíveis.

6.2 - Fórmula Padrão

6.2.1 - Devem estar disponíveis instruções escritas que compreendam cada etapa de fabricação. Essas instruções devem ser atualizadas quando necessário.

6.2.2 - Deve haver uma fórmula padrão onde estejam estabelecidas, por escrito, as matérias-primas e os materiais de embalagem (qualidade e quantidade), assim como os procedimentos detalhados de produção e controle da qualidade para cada produto.

6.2.3 - Pessoal qualificado e autorizado deve ser responsável pelo conteúdo e pela distribuição das instruções da fórmula padrão.

Estas fórmulas devem estar devidamente datadas e assinadas.

6.2.4 - As fórmulas padrão obsoletas devem ser eliminadas como documento vigente, mas devem ser arquivadas como referência.

6.2.5 - As cópias das fórmulas padrão devem ser preparadas de tal forma que seja eliminada qualquer possibilidade de erro de transcrição.

6.2.6 - Qualquer correção em uma fórmula padrão deve estar formalmente autorizada e assinada por pessoa competente. O documento corrigido deve ser substituído o quanto antes por uma nova fórmula padrão.

6.2.7 - A fórmula padrão deve incluir:

6.2.7.1 - o nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;

6.2.7.2 - descrição da forma farmacêutica, concentração, tamanho do lote, prazo de validade;

6.2.7.3 - relação de todas as matérias-primas, materiais de embalagem e materiais auxiliares a serem utilizados, com a quantidade de cada um e seus números de referência, devendo-se fazer menção também a qualquer substância que possa desaparecer no decorrer do processo.

6.2.7.4 - especificação do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis;

6.2.7.5 - especificação do local do processo e do(s) principal(is) equipamento(s) utilizado(s);

6.2.7.6 - os procedimentos a serem utilizados (ou referência aos mesmos) no preparo dos equipamentos, como a limpeza, montagem, calibração, esterilização e outros, se aplicável;

6.2.7.7 - as instruções detalhadas sobre os passos que devem ser seguidos no processo, isto é, na verificação dos materiais, prétratamentos, seqüência da adição de materiais, períodos de mistura, temperaturas e outros, se aplicável;

6.2.7.8 - as instruções relativas a quaisquer controles em processo, juntamente com as instruções para a amostragem, incluindo-se os limites de aceitação;

6.2.7.9 - quando aplicável, as exigências relativas ao armazenamento dos produtos, incluindo-se aí a rotulagem, dados sobre o recipiente e condições especiais necessárias;

6.2.7.10 - exigência de se anexar registros gráficos dos processos;

6.2.7.11 - exigência de se anexar os rótulos de identificação das matérias-primas pesadas ou medidas, quando não existir outro sistema de segurança equivalente;

6.2.7.12 - exigência de se anexar o rótulo do produto final com o número da partida e data do vencimento;

6.2.7.13 - quaisquer precauções a serem observadas.

6.3 - Ordem de Produção

6.3.1 - Todo lote de um produto veterinário deve ser produzido de acordo com uma ordem de produção escrita e conter as informações relevantes da fórmula padrão, incluindo após o término da produção os seguintes dados:

6.3.1.1 - nome do produto;

6.3.1.2 - o número do lote que estiver sendo fabricado;

6.3.1.3 - as datas e horários de início e término dos diferentes estágios intermediários de produção;

6.3.1.4 - o nome do operador responsável pelos diferentes estágios de produção e da pessoa que referenda essas operações;

6.3.1.5 - os números de referência dos materiais utilizados e a quantidade de cada um deles, incluindo o número e a quantidade de qualquer material devolvido ou reprocessado que tenha sido adicionado;

6.3.1.6 - os controles em processos realizados, as rubricas da(s) pessoa(s) que os tenha(m) executado e os resultados obtidos;

6.3.1.7 - o rendimento obtido e as observações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado;

6.3.1.8 - observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração da fórmula de produção ou instruções de processamento;

6.3.2 - Os registros devem ser mantidos de modo a permitir a rastreabilidade das atividades referentes à produção e ao controle da qualidade dos produtos veterinários.

6.3.3 - Os registros e as amostras de referência de produtos veterinários e, quando necessário, de produtos intermediários, devem ser retidos por no mínimo 1 (um) ano após o vencimento do prazo de validade.

7 - CONTRATO COM TERCEIROS

7.1 - Deve ser firmado contrato escrito entre o contratante e o contratado, o qual deve estabelecer claramente as atribuições de cada parte. O contrato deve estabelecer o meio pelo qual o Responsável Técnico deverá exercer as suas responsabilidades.

7.2 - O contrato deve permitir que o contratante faça auditoria das instalações do contratado.

7.3 - O contratante será responsável pela avaliação da competência do contratado quanto ao sucesso no desempenho do serviço ou dos testes requeridos. Além disso, deve garantir, por meio do contrato, que os princípios das BPF sejam seguidos.

7.4 - O contratante deve assegurar que o contratado seja colocado a par de quaisquer problemas associados ao produto, serviços ou testes, que possam pôr em risco suas instalações, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais ou outros produtos.

7.5 - O contratado deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado, além de experiência e pessoal competente para desempenhar o serviço solicitado pelo contratante. A contratação de fabricação somente poderá ser efetuada por fabricantes que detenham o Registro no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

7.6 - O contratado não pode repassar para terceiros os serviços a ele confiados.

7.7 - O contratado deve colocar à disposição do contratante os registros de fabricação, os registros analíticos, os registros de distribuição, as amostras de referência futura e outros, se aplicável; os registros deverão ser mantidos pelo contratante.

8 - MATERIAIS

8.1 - Todos os materiais em recebimento e os produtos acabados devem ser colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou distribuição.

8.2 - Todos os materiais devem ser armazenados sob condições adequadas e de forma ordenada para permitir a separação dos lotes e a rotação do estoque, obedecendo às regras "primeiro que entra, primeiro que sai" e "primeiro que vence, primeiro que sai".

8.3 - Todos os materiais devem ser recebidos, colocados em quarentena, amostrados, identificados, testados em relação ao cumprimento das especificações estabelecidas, aprovados ou reprovados, armazenados, rotulados e dispensados para uso, de acordo com procedimentos escritos.

8.4 - Matérias-primas

8.4.1 - As matérias-primas somente devem ser adquiridas de fornecedores aprovados e os mesmos devem constar, quando necessário, da ficha de especificações. Quando possível, a aquisição deve ser feita diretamente do produtor.

8.4.2 - Se uma entrega de matéria-prima for composta de diferentes lotes do fornecedor, cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem, análise e liberação.

8.4.3 - Em cada recebimento, as embalagens contendo as matérias-primas devem ser verificadas quanto à integridade da embalagem e à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e a identificação.

8.4.4 - Durante o recebimento, se forem detectados danos causados às embalagens que possam afetar adversamente a qualidade das matérias-primas, devem imediatamente ser comunicados ao controle da qualidade para as devidas investigações.

8.4.5 - Todas as matérias-primas devem ser amostradas pelo controle da qualidade, por meio de sistemas adequados e confiáveis.

8.4.6 - As matérias-primas armazenadas devem estar identificadas com pelo menos as seguintes informações:

8.4.6.1 - nome e o código interno de referência, quando aplicável;

8.4.6.2 - o(s) número(s) do(s) lote(s) atribuído(s) pelo fornecedor e o número de registro dado no recebimento;

8.4.6.3 - a situação interna do produto, isto é, se em quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido;

8.4.6.4 - a data de validade e, quando aplicável, a data de fabricação e a data de reanálise;

8.4.6.5 - nas embalagens das quais tenham sido retiradas amostras, esta situação deve estar identificada.

8.4.7 - Somente as matérias-primas aprovadas pelo controle da qualidade e que estejam dentro do prazo de validade devem ser utilizadas.

8.4.8 - As matérias-primas sujeitas ao regime especial de controle, como os psicotrópicos, narcóticos e similares, devem ser armazenadas em depósitos ou instalações fechados e trancados, com acesso restrito.

8.5 - Materiais de embalagem primários e secundários.

8.5.1 - Os materiais de embalagem não devem possuir efeito prejudicial sobre a substância e devem assegurar proteção adequada contra influências externas e uma potencial contaminação. Devem estar disponíveis especificações adequadas.

8.5.2 - Deve ser dada especial atenção aos materiais impressos.

Os mesmos devem ser armazenados de maneira segura e impedir o acesso não autorizado

8.5.3 - Os materiais de embalagem somente devem ser adquiridos de fornecedores aprovados e os mesmos devem constar, quando necessário, da ficha de especificações.

8.5.4 - Se uma entrega de material de embalagem for composta de diferentes lotes do fornecedor, cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem, análise e liberação.

8.5.5 - Em cada recebimento, as embalagens contendo os materiais devem ser verificadas quanto à integridade e à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e a identificação.

8.5.6 - Durante o recebimento, se forem detectados danos causados às embalagens que possam afetar adversamente a qualidade do produto acabado, devem imediatamente ser comunicados ao Controle da Qualidade para as devidas investigações.

8.5.7 - Todos os materiais de embalagem devem ser amostrados pelo Controle da Qualidade, por meio de sistemas adequados e confiáveis.

8.5.8 - Material de embalagem primário ou secundário, fora de uso, deve ser retirado do estoque e tal atividade devidamente documentada.

8.5.9 - Os materiais de embalagem armazenados devem estar identificados com pelo menos as seguintes informações:

8.5.9.1 - nome e o código interno de referência, quando aplicável;

8.5.9.2 - o(s) número(s) do(s) lote(s) atribuído(s) pelo fornecedor e o número de registro dado no recebimento;

8.5.9.3 - a situação interna do produto, isto é, se em quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido;

8.5.9.4 - quando aplicável, a data do vencimento, a data da fabricação e a data de reanálise;

8.5.9.5 - nas embalagens das quais tenham sido retiradas amostras, esta situação deve estar identificada.

9 - PRODUÇÃO

9.1 - Toda fabricação de produtos veterinários como o manuseio de materiais e de produtos, tais como o recebimento, quarentena, amostragem, armazenamento, produção, embalagem, controle da qualidade e expedição, deverá ser feita de acordo com procedimentos escritos e registrados.

9.2 - Caso ocorram desvios das instruções ou dos procedimentos, os mesmos deverão ser aprovados por escrito, por pessoa autorizada para tal, com o envolvimento do controle da qualidade, quando necessário.

9.3 - Devem ser feitas as reconciliações de materiais e os rendimentos verificados.

Qualquer discrepância com os limites preestabelecidos devem ser informados, investigados e registrados.

9.4 - Não devem ser conduzidas, simultaneamente ou consecutivamente na mesma área, operações com produtos distintos, a não ser que não haja risco de mistura ou de contaminação cruzada.

9.5 - Durante toda a produção, todos os materiais, produtos a granel, equipamentos principais e áreas em uso devem estar rotulados ou identificados quanto ao produto, ou material em processo, seu teor (quando aplicável) e número do lote. Quando aplicável, esta indicação deve também mencionar o estágio de produção.

9.6 - O acesso às áreas de produção deve ser restrito a pessoas autorizadas.

9.7 - Os controles em processo realizados nas áreas de produção não devem representar qualquer risco à qualidade do produto.

9.8 - A ocorrência de contaminação cruzada deverá ser minimizada por meio de procedimentos adequados ou medidas organizacionais, tais como:

9.8.1 - produção em áreas separadas, com ou sem sistema de ar independente, ou em campanhas (separação no tempo), acompanhados de processo de limpeza validados;

9.8.2 - utilização de câmaras de ar apropriadas, diferenciais de pressão e exaustão de ar, quando aplicável;

9.8.3 - utilização de roupas protetoras nas áreas onde estejam sendo processados produtos que apresentem risco especial de contaminação cruzada;

9.8.4 - utilização de procedimentos de limpeza ou descontaminação validados;

9.8.5 - adoção de um sistema de produção fechado;

9.8.6 - teste para detecção de resíduos;

9.8.7 - utilização de rótulos indicando o estado de limpeza das áreas e dos equipamentos.

9.9 - Durante o procedimento de embalagem, deve-se evitar o risco de misturas ou de substituições de produtos diferentes ou de lotes distintos do mesmo produto, mediante a separação das linhas.

9.10 - As linhas de embalagem devem ser verificadas antes do início das operações, mediante inspeção registrada, em relação à ausência de materiais remanescentes de partidas ou lotes de produtos anteriores.

9.11 - O nome e o número da partida ou lote do produto em processo devem estar indicados em cada estágio ou linha de embalagem.

9.12 - O controle em processo de produto durante a embalagem deve incluir, pelo menos, a verificação dos seguintes itens:

9.12.1 - aspecto geral das embalagens;

9.12.2 - se as embalagens estão completas;

9.12.3 - se estão sendo utilizados os produtos e os materiais de embalagem corretos;

9.12.4 - se as impressões realizadas estão corretas;

9.12.5 - o funcionamento adequado dos monitores de processo da linha de embalagem.

9.13 - Após a conclusão de cada operação, todo material de embalagem marcado com códigos de lote que não for utilizado deve ser destruído, e esta operação deve ser registrada. A devolução ao estoque dos materiais impressos não codificados deve ser feita por meio de procedimentos escritos.

9.14 - Procedimentos de Pesagem e Medidas:

9.14.1 - As balanças e recipientes de medida devem ser calibrados periodicamente e as balanças aferidas regularmente. Estes procedimentos devem ser registrados.

9.14.2 - Os recipientes de pesagem e medida quando reutilizados devem ser limpos e livres de identificações anteriores.

9.14.3 - Após a pesagem ou medida, os materiais devem ser etiquetados imediatamente, a fim de evitar misturas.

9.14.4 - Esta etiqueta deve conter:

9.14.4.1 - nome do insumo;

9.14.4.2 - número da partida do insumo;

9.14.4.3 - nome do produto a que se destina o insumo;

9.14.4.4 - número da partida do produto;

9.14.4.5 - quantidade que foi pesada ou medida;

9.14.4.6 - peso bruto;

9.14.4.7 - assinaturas de conferência de quem pesou e quem verificou.

9.14.5 - Os materiais já pesados ou medidos, para cada lote de produto, devem estar separados fisicamente.

9.14.6 - Deve existir um sistema de minimização de contaminação cruzada durante a pesagem ou medida.

10 - PRODUTOS ACABADOS

10.1 - Todos os produtos acabados devem ser colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou distribuição.

10.2 - Todos os produtos acabados devem ser armazenados sob condições adequadas e de forma ordenada para permitir a separação das partidas ou lotes e a rotação do estoque, obedecendo às regras "primeiro que entra, primeiro que sai" e "primeiro que vence, primeiro que sai".

10.3 - Todos os produtos acabados devem ser recebidos, colocados em quarentena, amostrados, identificados, testados em relação ao cumprimento das especificações estabelecidas, aprovados ou reprovados, armazenados, rotulados e dispensados para uso, de acordo com procedimentos escritos.

10.4 - Deve ser mantido um sistema de registro para a entrada e para o estoque de cada lote de produto acabado, evidenciando inventários periódicos.

10.5 - Os produtos acabados sujeitos ao regime especial de controle, como os psicotrópicos, narcóticos e similares, devem ser armazenados em depósitos ou instalações fechadas e trancadas, com acesso restrito.

10.6 - Armazenamento e Distribuição

10.6.1 - Somente devem estar armazenados produtos acabados dentro do seu prazo de validade. Os produtos acabados com prazo de validade vencido devem ser retirados do armazenamento, destruídos posteriormente e o processo deve ser registrado.

10.6.2 - Deve haver uma política da empresa em relação aos produtos acabados armazenados, com prazo de validade próximo ao vencimento.

10.6.3 - O sistema de distribuição deve funcionar de tal modo que sejam expedidos primeiro os lotes mais antigos.

10.6.4 - As condições de armazenamento, expedição e distribuição (temperatura, umidade, luminosidade), devem ser compatíveis com as requeridas pelo produto e coincidir com as indicadas no rótulo do mesmo.

10.6.5 - No caso de produtos que necessitem de condições especiais de armazenamento (temperatura ou umidade controlada), devem existir áreas equipadas para manter essas condições, com os correspondentes registros.

10.6.6 - Devem ser mantidos registros de distribuição de cada partida ou lote de produto acabado de modo a facilitar, se necessário, o recolhimento do lote do mercado, de acordo com procedimentos escritos. Os registros devem conter, no mínimo, o nome e endereço do destinatário; número da partida ou lote, quantidade e data de expedição.

11 - CONTROLE DE QUALIDADE

11.1 - A função do Controle da Qualidade não está limitada às operações de laboratório, mas deve envolver todas as atividades e decisões que possam afetar a qualidade do produto.

11.2 - Todo fabricante deve possuir uma unidade independente de Controle da Qualidade, cujo responsável deve responder diretamente à administração superior da empresa.

11.3 - As principais atribuições do Controle da Qualidade são:

11.3.1 - Aprovar:

11.3.1.1 - especificações e métodos de ensaio para matérias primas e produtos;

11.3.1.2 - intermediários, materiais de embalagem e produtos acabados;

11.3.1.3 - especificações e metodologias analíticas para os controles em processo;

11.3.1.4 - procedimentos de amostragem;

11.3.1.5 - procedimentos referentes a medidas sanitárias e de higiene;

11.3.1.6 - outras instruções relacionadas com a qualidade do produto.

11.3.2 - Ser responsável pela aprovação ou reprovação de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos acabados e, se necessário, de produtos intermediários.

11.3.3 - Assegurar o controle e o monitoramento da estabilidade dos produtos acabados.

11.3.4 - Ser responsável pela investigação das reclamações e devoluções em relação à qualidade dos produtos acabados.

11.4 - Todo fabricante deve ter um laboratório de controle próprio, com pessoal suficiente e qualificado, e equipado para realizar todos os testes de controle da qualidade necessários. Os testes devem ser executados de acordo com procedimentos escritos e validados. Os instrumentos devem ser calibrados em intervalos adequados e os reagentes devem ser de qualidade apropriada.

11.5 - Quando, por circunstâncias, houver necessidade do uso de laboratórios de terceiros, o fato deve estar declarado nos registros analíticos.

11.6 - O pessoal do Controle da Qualidade deve ter livre acesso às áreas de produção para realizar amostragem e verificações.

11.7 - A seguinte documentação vinculada ao Controle da Qualidade deve estar facilmente disponível no setor:

11.7.1 - especificações;

11.7.2 - procedimentos de amostragem;

11.7.3 - métodos de análise e registros (incluindo folhas analíticas ou caderno de anotações);

11.7.4 - boletins ou certificados analíticos;

11.7.5 - registros de monitoramento ambiental (onde especificado);

11.7.6 - registros de validação de métodos, quando aplicável;

11.7.7 - procedimentos e registros de calibração de instrumentos e manutenção de equipamentos.

11.8 - Qualquer documentação do Controle da Qualidade relativa aos registros de uma partida deve ser mantida por um ano após a expiração do prazo de validade da partida.

11.9 - A amostragem deve ser feita de acordo com procedimentos escritos e aprovados que descrevam:

11.9.1 - o método ou critério de amostragem;

11.9.2 - o equipamento a ser usado para a amostragem e o de proteção individual, quando necessário;

11.9.3 - tamanho da amostra;

11.9.4 - instruções para qualquer subdivisão requerida da amostra;

11.9.5 - o tipo e a condição da embalagem a ser usada para colocar a amostra;

11.9.6 - a identificação dos volumes amostrados;

11.9.7 - qualquer precaução especial a ser observada, especialmente com relação à amostragem de materiais estéreis e nocivos;

11.9.8 - instruções para limpeza e armazenamento dos equipamentos de amostragem;

11.9.9 - a condição de armazenamento das amostras;

11.9.10 - destino da sobra de amostragem.

11.10 - As amostras de retenção para referência futura devem:

11.10.1 - possuir etiqueta identificando seu conteúdo, número da partida, data de amostragem e número de análise;

11.10.2 - ter quantidade suficiente para permitir, no mínimo, duas reanálises completas;

11.10.3 - as amostras de produto acabado devem ser mantidas na embalagem final de venda e armazenadas em condições especificadas;

11.10.4 - quando o produto acabado tiver apresentação de quantidades ou volumes a granel, a amostra de retenção deve ser mantida em embalagem simulada de mercado e armazenada em condições especificadas.

12 - ESTUDOS DE ESTABILIDADE

12.1 - Deve ser estabelecido um programa escrito de estudo de estabilidade para os produtos veterinários, usando-se planos e métodos analíticos indicadores de estabilidade.

12.2 - As amostras devem ser conservadas em sua embalagem final ou simulada de mercado, em temperatura ambiente ou na temperatura recomendada, em condições ambientais forçadas.

13 - AUTO-INSPEÇÃO E AUDITORIA DE QUALIDADE

13.1 - Devem ser realizadas auto-inspeções periódicas para a verificação do cumprimento das BPF, em todos os aspectos da Produção e do Controle da Qualidade.

13.2 - O programa de auto-inspeção deve estar projetado para detectar qualquer desvio na implementação das BPF e para recomendar ações corretivas adequadas.

13.3 - O fabricante deve nomear uma equipe para conduzir a auto-inspeção, formada por funcionários internos ou pessoas externas, peritos em suas áreas, familiarizados com as BPF.

13.4 - A freqüência das auto-inspeções dependerá das necessidades da empresa. Os procedimentos e registros para a auto inspeção devem estar documentados e o programa de execução deve ser seguido.

13.5 - O relatório após conclusão da auto-inspeção deve incluir: os resultados da autoinspeção, as avaliações, conclusões e as ações corretivas recomendadas.

13.6 - As auto-inspeções poderão ser complementadas com auditorias da qualidade, que consistem em exame e avaliação de todo ou parte de um sistema, com o objetivo específico de aperfeiçoá-lo.

13.7 - A auditoria da qualidade poderá ser realizada por especialistas externos, independentes, ou por equipe designada pela administração.

13.8 - A auditoria da qualidade deverá se estender aos fornecedores e aos contratados.

14 - RECLAMAÇÕES E DESVIOS DA QUALIDADE

14.1 - O fabricante deve manter instruções escritas para tratar de reclamações e desvios referentes à qualidade dos produtos veterinários.

14.2 - Todas as ações necessárias devem ser tomadas rapidamente. As reclamações devem ser investigadas completamente e registradas.

14.3 - O fabricante deve ter um sistema que permita investigar todos os produtos que possam ter sido afetados por um erro repetitivo ou uma falha nos procedimentos da empresa.

14.4 - Toda reclamação referente a desvio de qualidade do produto deve ser registrada e investigada. O responsável pelo controle da qualidade deve ser envolvido no estudo desses problemas e os registros devem incluir no mínimo as seguintes informações: nome do produto, número de partida, nome do reclamante, motivo da reclamação e resposta à reclamação.

14.5 - Todas as decisões e medidas tomadas resultantes de uma reclamação devem ser registradas, assinadas, datadas e anexadas aos correspondentes registros da partida ou lote.

15 - RECOLHIMENTO DO MERCADO

15.1 - Devem existir procedimentos escritos apropriados e atualizados, para proceder a qualquer atividade de recolhimento de produtos do mercado.

15.2 - Os dados contidos nos registros de distribuição devem ser de fácil acesso para a pessoa responsável pelo recolhimento.

15.3 - Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados em áreas separadas e seguras, enquanto aguardam decisão sobre seu destino.

16 - MATERIAIS E PRODUTOS REPROVADOS

16.1 - O fabricante deve manter procedimentos escritos relativos ao manuseio de materiais reprovados, sejam eles matérias primas, materiais de embalagem ou produtos acabados.

16.2 - Os materiais e produtos reprovados devem ser visivelmente identificados como tais e armazenados de forma controlada, enquanto aguardam destruição, reprocessamento ou devolução aos fornecedores.

17 - DEVOLUÇÕES

17.1 - Produtos devolvidos pelo mercado e que estiverem dentro do prazo de validade deverão ser reanalisados e conforme os dados analíticos obtidos pelo departamento de controle da qualidade, que levará em conta a natureza do produto, condições de armazenagem exigidas, suas condições e histórico e o tempo decorrido desde o envio ao mercado, sofrerão os seguintes tratamentos:

17.1.1 - destruição;

17.1.2 - reprocessamento;

17.1.3 - reembalagem;

17.1.4 - incorporação em outro granel de partida ou lote subseqüente.

17.2 - Qualquer decisão adotada referente a devoluções deverá ser registrada e aprovada por pessoal autorizado e a documentação anexada aos registros da partida ou lote.

17.3 - Produtos devolvidos por estarem com o prazo de validade vencido devem ser destruídos e o procedimento registrado.

ANEXO II

GLOSSÁRIO

As definições abaixo são aplicadas às palavras usadas neste Guia. Elas podem ter significados diferentes em outros contextos.

Boas Práticas de Fabricação: BPF: É a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido.

Calibração: Conjunto de operações que estabelece, com a maior exatidão possível, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados

por um instrumento de medida e os valores correspondentes de um material de referência.

Câmara: Espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais salas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A câmara é projetada de forma a ser utilizada por pessoas ou materiais.

Contaminação Cruzada: Contaminação de uma matéria-prima ou de um produto com outro material ou produto.

Controle em Processo: Controles executados durante a produção com o intuito de monitorar e, se necessário, ajustar o processo para assegurar que o produto esteja de acordo com a sua especificação. O controle ambiental e do equipamento também pode ser considerado como uma parte do controle em processo.

Controle da Qualidade: Conjunto de medidas destinadas a verificar e assegurar a qualquer momento que os lotes do produto cumpram com a qualidade preestabelecida.

Critérios de Aceitabilidade: Parâmetros ou limites de uma especificação que se toma como referência para aceitar ou não determinado material.

Devolução: Retorno ao fabricante ou ao distribuidor de um produto, por estar em desacordo com as especificações, exigências comerciais ou outros motivos.

Embalagem: Todas as operações, incluindo envase e rotulagem, que um produto a granel deve sofrer para tornar-se um produto acabado.

Equipamento Auxiliar: É todo aquele que, sem ser um equipamento crítico, contribui nas diferentes fases do processo produtivo.

Equipamento Crítico: É todo aquele indispensável e vital ao processo, conforme descrito na ordem de produção.

Especificação: É a descrição detalhada de todos os requisitos que os produtos e materiais usados ou obtidos durante a fabricação devem atender.

Expedição: Local onde são preparados, física e documentalmente, os produtos a serem expedidos e onde são entregues para transporte aos pontos de distribuição.

Fabricação: Todas as operações e processos que se fizerem necessários para a obtenção de produtos.

Fórmula Padrão: É um documento ou conjunto de documentos que especificam as matérias-primas a serem empregadas, com suas respectivas quantidades, que incluem uma descrição dos equipamentos, procedimentos e precauções necessárias para produzir e embalar uma determinada quantidade de produto e as instruções e controles que deverão ser cumpridos durante o processo.

Garantia da Qualidade: É a totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins aos quais tenham sido propostos.

Manutenção: Atividades voltadas para manter a estabilidade e previsibilidade das condições de funcionamento regular e permanente dos equipamentos. Será corretiva quando realizada segundo uma necessidade de assegurar o funcionamento do equipamento. Será preventiva quando fizer parte de um programa formal, concebido para otimizar o desempenho de um equipamento.

Matéria-prima: Qualquer substância da qualidade definida utilizada na produção de determinado farmacêutico, excluído os materiais de embalagem.

Materiais: São designados como materiais as matérias-primas (ativas ou inativas), materiais de embalagem e materiais auxiliares de produção.

Materiais Auxiliares: São os materiais auxiliares de produção, como os meios filtrantes e gases.

Material de Embalagem: Qualquer material empregado na embalagem de produto, excluindo a embalagem usada para transporte ou expedição. Os materiais de embalagem são definidos como primários ou secundários, de acordo com a existência ou não de contato direto com o produto.

Números de Partida ou Lote: Qualquer combinação de números por meio da qual se pode rastrear o histórico completo da fabricação de uma partida ou lote.

Partida ou Lote: Quantidade de um produto produzida em um ciclo de fabricação, cuja característica essencial é a homogeneidade.

Pessoa Autorizada: Pessoa qualificada, com responsabilidade e autoridade para executar uma ou mais funções.

Prazo de Validade: Período após o qual uma partida ou lote de produto não mais poderá ser usada.

Procedimento: Descrição de operações que devem ser realizadas, precauções que devem ser tomadas e medidas que devem ser aplicadas, direta ou indiretamente, relacionadas à fabricação de um produto.

Produto Acabado: É o produto que passou por todos os estágios de produção, incluindo sua embalagem final.

Produto Aprovado: É o produto que preenche todos os requisitos da especificação.

Produto a Granel: Todo produto que tenha completado todas as etapas de fabricação, sem incluir a embalagem final.

Produto Intermediário: Todo material parcialmente processado que deve ser submetido a passos posteriores de produção antes de se tornar um produto acabado.

Produto Reprovado: É o produto que não preenche um ou mais requisitos da especificação.

Produção: Toda e qualquer operação envolvendo a preparação de um produto, passando pelo processamento e embalagem até a finalização do produto acabado.

Qualidade: Característica de identidade e pureza adequadas para o uso pretendido, de acordo com parâmetros previamente estabelecidos.

Quarentena: Estado temporal em que matéria-prima, material de embalagem, produto intermediário, a granel ou produto acabado permanecem isolados fisicamente ou por outros meios efetivos, enquanto aguardam a decisão sobre sua aprovação ou reprovação.

Reconciliação: Comparação entre a quantidade teórica do produto ou materiais produzidos ou usados e a quantidade real obtida.

Recuperação: Adição de total ou parte de partidas anteriores, de qualidade comprovada, em outra partida, em um estágio definido de fabricação.

Registros: Documentos escritos que fornecem o histórico de cada partido ou lote do produto e que confirmam a execução de procedimentos ou ações relacionadas com a fabricação e destino.

Rótulo: É a identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalque, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagem.

Validação: Ação documentada de provar que um procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema, conduz efetivamente aos resultados esperados.

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 15, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2004

Aprova as Normas para produção e controle de qualidade da vacina contra a brucelose e antígenos para diagnóstico da brucelose.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV, do art. 83, do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 574, de 8 de dezembro de 1998, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, e o que consta dos Processos nº 21000.005699/2003-25 e 21000.001085/2004-55 resolve:

Art. 1º Aprovar regulamento técnico para produção e controle de qualidade da vacina contra a brucelose e antígenos para diagnóstico da brucelose;

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

MAÇAO TADANO

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA VACINA CONTRA A BRUCELOSE E ANTÍGENOS PARA DIAGNÓSTICO DA BRUCELOSE

1. PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA VACINA

1.1. Toda partida de vacina contra Brucelose e de antígeno para diagnóstico da Brucelose deverá ser submetida ao controle previsto no presente regulamento.

1.2. A vacina, utilizada para o controle da brucelose bovina e bubalina é obtida a partir de culturas de referência certificadas de Brucella abortus B19, cultivadas em tanques de fermentação ou garrafas tipo Roux, padronizada conforme normas estabelecidas pelo MAPA, comercializada na forma viva, liofilizada, acompanhada do respectivo diluente e de uso veterinário exclusivo.

1.3. Outras cepas poderão ser utilizadas para a fabricação de vacinas contra a brucelose, desde que aprovadas pelo MAPA. As respectivas especificações devem ser objeto de regulamentação própria.

1.4 SEMENTES

1.4.1 SEMENTE DE REFERÊNCIA CERTIFICADA (SRC)

Cultura de Brucella abortus B19 proveniente de uma coleção de culturas, reconhecida pelo MAPA, acompanhada de certificado, adequadamente caracterizada, de composição uniforme, comprovada segurança e eficácia na administração parenteral a bezerras em idade apropriada, mantida na forma liofilizada e refrigerada entre 2°C e 8°C.

1.4.2 SEMENTE DE RESERVA (SR)

Cultura lisa de Brucella abortus B19 obtida a partir da reativação e repique em meio sólido de uma SRC, de composição uniforme, mantida na forma liofilizada e refrigerada entre 2°C e 8°C ou em suspensão congelada a uma temperatura igual ou inferior a - 30°C.

1.4.3 SEMENTE DE TRABALHO (ST)

Cultura lisa de Brucella abortus B19 obtida a partir da reativação e repique de uma SR.

1.4.4 INÓCULO

Cultura lisa de Brucella abortus B19 obtida a partir da reativação e repique de uma ST.

1.5 PRODUÇÃO E CONTROLE

A produção e o controle das partidas de vacina devem ser conduzidos conforme o relatório técnico do registro do produto, obedecidas as determinações deste regulamento, sendo todas as suas etapas registradas de forma a permitir a rastreabilidade das informações. O controle da vacina deve ser realizado segundo ensaios provenientes de referências normalizadas. Eventuais adaptações, modificações ou substituições devem ser devidamente validadas e aprovadas pelo MAPA.

1.6 CONTROLE DO PRODUTO FINAL

As partidas da vacina, constituídas por fração liofilizada e respectivo diluente, devidamente aprovadas no controle de qualidade dos estabelecimentos fabricantes serão acondicionadas em embalagens comerciais e submetidas ao controle oficial. Os ensaios serão realizados de acordo com o MANUAL DE PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS CONTRA A BRUCELOSE E ANTÍGENOS PARA DIAGNÓSTICO DA BRUCELOSE DO MAPA.

1.6.1 PUREZA

1.6.1.1 PESQUISA DE CONTAMINANTES VIÁVEIS

A vacina deve estar livre de contaminação e apresentar apenas o crescimento de Brucella abortus, constatado por semeadura em meios de cultura apropriados para a avaliação da presença de contaminantes bacterianos (aeróbicos e anaeróbicos) e fúngicos e por microscopia. A partida deve ser considerada satisfatória para pureza se, por observação macro e microscópica não houver crescimento atípico.

1.6.1.2 PESQUISA DE CONTAMINANTES POR MICROSCOPIA DIRETA

Em exames microscópicos da vacina reconstituída, constatando-se a presença de outros microrganismos, será realizada avaliação de risco que indicará a aprovação ou reprovação da partida.

1.6.2 DISSOCIAÇÃO

A partida deve ser considerada satisfatória para dissociação quando, por observação micro e macroscópica, não houver mais que 5% de colônias não lisas. Caso contrário, a partida deve ser considerada insatisfatória e reprovada.

1.6.3 CONTAGEM DE MICRORGANISMOS VIÁVEIS

O número de microrganismos viáveis não pode ser inferior a 60 x 109 unidades formadoras de colônias (UFC) por dose e nem superior a

120 x 109 UFC por dose na data de liberação e não deve ser inferior a 40 x109 UFC por dose ao fim do prazo de validade.

1.6.3.1 ENSAIO A FRESCO

O número de microrganismos viáveis não pode ser inferior a 60 x 109 UFC por dose e nem superior a 120 x 109 UFC por dose na data de liberação. Caso contrário, a partida deve ser considerada insatisfatória e reprovada.

1.6.3.2 ENSAIO DE ESTABILIDADE TÉRMICA

Na avaliação de estabilidade térmica, a vacina deve ser mantida a 37° C, por 7 (sete) dias de incubação. O número ideal de microorganismos viáveis é igual ou maior a 40 x 109 UFC por dose.

1.6.4 pH

O pH ideal da vacina varia de 6,4 a 7,2.

1.6.5 UMIDADE

A umidade residual máxima ideal da vacina é de 3%.

1.6.6 DILUENTE

1.6.6.1 Utilizar água padrão injetável definido pelo MAPA ou solução salina tamponada estéril.

1.6.6.2 O diluente deve estar livre de partículas em suspensão, comprovada por exame visual macroscópico e de contaminação microbiana, comprovada por microscopia e semeadura em meios de cultura apropriados. Caso contrário, a partida do diluente deve ser considerada insatisfatória e reprovada.

1.6.6.3 O frasco de diluente deve ser transparente e incolor, identificado com seu respectivo número de partida, sendo vedada a utilização de mais de uma partida de diluente para a mesma partida de vacina.

1.6.6.4 Será permitida a utilização de uma partida de diluente para mais de uma partida de vacina.

1.6.7 PRESSÃO NEGATIVA

O frasco que contém a vacina deve apresentar pressão negativa.

1.6.8 CRITÉRIOS PARA APROVAÇÃO DAS PARTIDAS DA VACINA

Para aprovação de uma partida de vacina, todos os testes indicados devem ser realizados. Devem ser obtidos resultados satisfatórios nos testes descritos nos itens 1.6.1, 1.6.2 e 1.6.3.1. Resultados insatisfatórios em pelo menos um destes testes reprovam a partida da vacina.

1.7 PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

1.7.1 O prazo de validade deve ser de até 24 (vinte e quatro) meses a partir da data de liofilização, condicionado à aprovação pelo MAPA nos testes de contagem de microorganismos viáveis, realizados após o final do prazo pretendido, em amostras de contra-prova de três partidas colhidas oficialmente.

1.7.2 A vacina deve ser conservada à temperatura entre 2°C e 8°C, protegida da radiação solar direta.

1.8 DISPOSIÇÕES GERAIS

Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na execução da presente norma serão resolvidos pelo Departamento de Defesa Animal.

2 PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE ANTÍGENOS PARA DIAGNÓSTICO DA BRUCELOSE.

2.1 DEFINIÇÃO

Os antígenos para o diagnóstico sorológico da brucelose, causada por espécies lisas da bactéria (B. abortus, B. melitensis e B. suis), são preparados a partir de culturas de referência certificadas de Brucella abortus 1119-3, cultivadas em tanques de fermentação ou garrafas tipo Roux, inativadas e padronizadas conforme normas estabelecidas pelo MAPA, sendo de uso veterinário exclusivo. Outras cepas podem ser utilizadas para a fabricação de antígenos para diagnóstico da brucelose, desde que aprovadas pelo MAPA.

2.2 SEMENTES

2.2.1 SEMENTES DE REFERÊNCIA CERTIFICADAS (SRC)

Culturas de Brucella abortus 1119-3 provenientes de uma coleção de culturas reconhecida nacional e/ou internacionalmente, acompanhada de certificação, adequadamente caracterizada, de composição uniforme, mantida na forma liofilizada e refrigerada entre 2ºC e 8ºC.

2.2.2 SEMENTES DE RESERVA (SR)

Culturas lisas de Brucella abortus 1119-3 obtidas a partir da reativação e repique em meio sólido de uma CRC, de composição uniforme,

mantida na forma liofilizada e refrigerada entre 2ºC e 8ºC ou congelada em nitrogênio líquido, com não mais que 3 (três) piques.

2.2.3 SEMENTES DE TRABALHO (ST) OU INÓCULO

Cultura lisa de Brucella abortus 1119-3 obtida a partir da reativação e repique de uma CR, por crescimento em meio sólido, com não mais que 3 (três) repiques, mantida sob refrigeração entre 2ºC e 8ºC.

2.3 PRODUÇÃO E CONTROLE

A produção e o controle das partidas de antígenos para diagnósticos devem ser conduzidos conforme relatório técnico do registro do produto, obedecidas as determinações deste regulamento, sendo todas as suas etapas registradas de forma a permitir a rastreabilidade das informações. O controle dos antígenos para diagnóstico deve ser realizado segundo ensaios provenientes de referências normalizadas. Eventuais adaptações destas referências devem ser aprovadas pelo MAPA.

2.4 CONTROLE DO PRODUTO FINAL

As partidas de antígenos, devidamente aprovadas no controle de qualidade dos estabelecimentos fabricantes serão acondicionadas em embalagens comerciais e submetidas ao controle oficial. Os ensaios serão realizados de acordo com o MANUAL DE PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS CONTRA A BRUCELOSE E ANTÍGENOS PARA DIAGNÓSTICO DA BRUCELOSE DO MAPA.

2.4.1 PUREZA E ESTERILIDADE

O antígeno deve estar livre de contaminação comprovada por microscopia, e não apresentar crescimento bacteriano (aeróbico e anaeróbico) e fúngico, após semeadura em meios de cultura apropriados. Caso contrário, a partida deve ser considerada insatisfatória e reprovada.

2.4.2 SENSIBILIDADE

A sensibilidade do antígeno deve ser testada, por comparação da reação de aglutinação, com um antígeno de referência, frente a soros ou amostras de leite, conforme o antígeno que estiver sendo avaliado.

2.4.2.1. ANTÍGENO ACIDIFICADO TAMPONADO

A sensibilidade do antígeno deve ser testada por comparação com um antígeno de referência frente a 20 soros bovinos, sendo 5 (cinco) negativos, 10 (dez) fracamente positivos e 5 (cinco) fortemente positivos. Após a leitura das reações positivas e negativas, estabelecer um valor de 0,5 (meio) ponto para cada diferença de intensidade de aglutinação de um mesmo soro,

tolerando-se um total de até 3 (três) pontos em 6 (seis) amostras de soros para considerar o antígeno em teste satisfatório. O antígeno deve ser considerado insatisfatório e reprovado quando houver pelo menos um soro com diferença entre reação negativa e positiva, ou somatório de diferenças maior que três pontos.

2.4.2.2 ANTÍGENO PARA SOROAGLUTINAÇÃO LENTA

A sensibilidade do antígeno deve ser testada por comparação da reação de aglutinação, com um antígeno de referência, frente a 20 soros bovinos, sendo 5 (cinco) negativos, 10 (dez) fracamente positivos e 5 (cinco) fortemente positivos. Atribuir valor de 1 (um) ponto para cada tubo que apresentar uma reação positiva e 0,5 (meio) ponto para cada tubo que apresentar uma reação incompleta. O valor numérico total para cada antígeno é determinado pela soma dos valores numéricos das amostras dos soros individuais. O antígeno deve ser considerado insatisfatório e reprovado quando a diferença entre os dois valores for menor que -3 ou maior que 3 pontos e a diferença entre as amostras individuais não for maior que +- 0,5 (meio) ponto.

2.4.2.3. ANTÍGENO PARA O TESTE DO ANEL DO LEITE

A sensibilidade do antígeno deve ser testada, por comparação da reação de aglutinação, com um antígeno de referência, frente a diluições seriadas de pelo menos 5 (cinco) amostras de leite de títulos elevados.

2.4.3. CONCENTRAÇÃO CELULAR

A concentração celular final do antígeno deve ser avaliada paralelamente a um antígeno de referência. A concentração do antígeno em teste deve ser igual à do antígeno de referência.

2.4.3.1. ANTÍGENO ACIDIFICADO TAMPONADO

A concentração do antígeno de referência é de 8%.

2.4.3.2. ANTÍGENO PARA SOROAGLUTINAÇÃO LENTA

A concentração do antígeno de referência é de 4,5%.

2.4.3.3. ANTÍGENO PARA O TESTE DO ANEL DO LEITE

A concentração do antígeno de referência é de 4,0%.

2.4.4. pH

2.4.4.1 ANTÍGENO ACIDIFICADO TAMPONADO

O pH do antígeno deve ser de 3,65 + - 0,05 e, quando determinado em uma mistura de partes iguais com soro bovino, o Ph deve ser de 3,80 + -0,05.

2.4.4.2. ANTÍGENO PARA SOROAGLUTINAÇÃO LENTA

O pH do antígeno deve estar entre 6,4 e 7,0.

2.4.4.3. ANTÍGENO PARA O TESTE DO ANEL EM LEITE

O pH do antígeno deve estar entre 4,0 e 4,3.

2.4.5. CRITÉRIOS PARA APROVAÇÃO DE PARTIDAS DE ANTÍGENOS

Para aprovação de uma partida de antígeno, todos os testes indicados devem ser realizados. Devem ser obtidos resultados satisfatórios nos testes descritos nos itens 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4. Resultados insatisfatórios em pelo menos um destes testes reprovam a partida.

2.5 PRAZO DE VALIDADE E CONSERVAÇÃO

2.5.1 O prazo de validade deve ser de até 18 (dezoito) meses a partir da data de envase, condicionado à aprovação pelo MAPA nos testes do item 2.4.5, realizados após o final do prazo pretendido em amostras de contra-prova de três partidas colhidas oficialmente.

2.5.2 O antígeno deve ser conservado à temperatura entre 2°C e 8°C, protegido da radiação solar direta.

2.6 DISPOSIÇÕES GERAIS

Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na execução da presente norma serão resolvidos pelo Departamento de Defesa Animal.

(*) Republicada por ter saído com incorreção, do original, no D.O.U. nº 37, de 25-02-2004, Seção 1, págs. de 2 a 3.

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 15, DE 9 DE MAIO DE 2005

Aprova o Regulamento Técnico Para Testes de Estabilidade de Produto Farmacêutico de Uso Veterinário

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, SUBSTITUTO, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 42, do Anexo I, do Decreto nº 5.351, de 21 de janeiro de 2005, tendo em vista o disposto no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.002974/2005-11, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA TESTES DE ESTABILIDADE DE PRODUTO FARMACÊUTICO DE USO VETERINÁRIO, constante do Anexo, que poderá ser utilizado como referência pelas empresas, para fins de registro desses produtos no Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

INÁCIO AFONSO KROETZ

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA TESTES DE ESTABILIDADE DE PRODUTO FARMACÊUTICO DE USO VETERINÁRIO

Objetivo

Este Regulamento Técnico visa definir os critérios para a realização de estudos de estabilidade de produtos farmacêuticos, a fim de prever, determinar e monitorar o prazo de validade dos produtos.

Definições

2.1 Estabilidade Acelerada

Estudos realizados em condições forçadas de armazenamento, em período relativamente curto de tempo, com o objetivo de se estimar o prazo de validade do produto nas condições preconizadas para o armazenamento. Neste estudo, são avaliadas as degradações químicas e/ou físicas do fármaco/produto farmacêutico.

2.2 Estabilidade de Longa Duração

Estudos realizados nas condições preconizadas de armazenamento/ utilização, em período de tempo igual ou superior ao estimado para o prazo de validade/utilização do produto. Neste tipo de estudo, são avaliadas as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico.

2.3 Estabilidade de Acompanhamento

Estudo de estabilidade de longa duração, realizado, periodicamente, para verificar se o produto farmacêutico continua apresentando características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas similares às apresentadas por ocasião do estabelecimento do seu prazo de validade.

2.4 Período de Utilização

Período de tempo durante o qual uma preparação multidose (recipiente único contendo mais de uma dose), reconstituída, administrada adicionada à ração ou dissolvida em água (solvente) pode ser utilizada mantendo sua estabilidade.

2.5 Zona Climática

De acordo com a prevalência anual das condições climáticas, o mundo está dividido em 4 zonas climáticas. Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos observando-se os critérios estabelecidos para a zona climática para a qual o produto é destinado. O Brasil situa-se na zona climática IV (quente e úmida).

Testes de Estabilidade Testes realizados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir:

Prazo de Validade Provisório (teste de estabilidade acelerado);

Prazo de Validade Definitivo (teste de estabilidade de longa duração);

Período de Utilização (teste de estabilidade de longa duração); e

Estabilidade de Acompanhamento (teste de estabilidade de longa duração).

Teste de Estabilidade Acelerada

Utilizado para a concessão de prazo de validade provisório, enquanto se conclui o estudo de estabilidade de longa duração. Após conclusão do teste de estabilidade de longa duração, a empresa deverá apresentá-lo de forma a ratificar ou alterar o prazo de validade inicialmente concedido.

3.1.1 Para a concessão de prazo de validade provisório, deverá ser apresentado teste de estabilidade acelerada, conduzido em câmara climatizada a:

40ºC ± 2ºC/75 % ± 5% de UR (umidade relativa), por um período de 6 (seis) meses; ou

50ºC ± 2ºC/90 % ± 5% de UR, por um período de 3 (três) meses.

3.1.2 Será concedido um prazo de validade provisório de 24 meses ao produto cujas substâncias ativas sejam consideradas estáveis (degradação igual ou inferior a 5%) e os outros parâmetros de qualidade do produto permaneçam dentro das especificações.

Os produtos de degradação deverão ser identificados e quantificados quando apresentarem relevância terapêutica ou toxicológica.

Teste de Estabilidade de Longa Duração

Teste de estabilidade realizado, em câmara climatizada, na(s) condição(ões) crítica(s) de temperatura de armazenamento.

3.2.1 Para produtos cuja recomendação seja conservar à temperatura ambiente, o teste deverá ser conduzido, obrigatoriamente, a 30ºC ± 2ºC/65% ± 5% de UR. No caso de ingredientes/formas farmacêuticas sensíveis a temperaturas mais baixas, o estudo também deverá ser conduzido a 15ºC ± 2ºC/65% ± 5% de UR.

3.2.2 Para produtos cuja recomendação seja conservar sob refrigeração, conservar congelado e conservar abaixo de -18ºC, o procedimento é análogo ao descrito para os produtos conservados à temperatura ambiente, com exceção das temperaturas críticas.

3.2.3 Os produtos de degradação deverão ser identificados e quantificados quando apresentarem relevância terapêutica ou toxicológica.

3.2.4 Estabilidade de Acompanhamento

Para a realização dos testes de estabilidade de acompanhamento, a amostragem deve seguir os parâmetros descritos abaixo:

Especialidade com produção igual ou superior a 15 lotes/ano: realizar o teste em pelo menos um lote por ano;

Especialidade com produção inferior a 15 lotes/ano: realizar o teste em pelo menos 1 lote a cada 2 anos.

Estabilidade do Período de Utilização O teste de estabilidade do período de utilização do produto farmacêutico deverá ser apresentado junto com a solicitação de registro.

Deverá ser realizado nas condições críticas estabelecidas para a conservação/utilização, mimetizando as condições de uso.

3.3.1 No caso de produtos que são administrados misturados à ração, o teste deverá ser feito nos perfis de ração indicados por categoria dentro de cada espécie.

3.3.2 Para produto multidose, deverá ser estabelecido o período máximo de utilização, após o início da administração.

3.3.3 Para produto reconstituído, a estabilidade deverá ser estabelecida de forma a determinar o período máximo de utilização após reconstituição.

3.3.4 Na determinação da estabilidade do produto ministrado dissolvido em água, deverá ser utilizada água potável clorada e não clorada.

Condições de Armazenamento

Depois de avaliada a estabilidade do produto, uma das seguintes recomendações deve ser indicada na embalagem primária e secundária:

4.1 Conservar à temperatura ambiente (15ºC a 30ºC);

4.2 Conservar sob refrigeração (2ºC a 8ºC);

4.3 Conservar congelado (-5ºC a -20ºC);

4.4 Conservar abaixo de -18ºC.

Informações adicionais devem ser incluídas quando necessárias.

Freqüência dos testes

Deverão ser realizados, no mínimo, todos os testes descritos em monografias específicas de cada produto.

Alterações na freqüência dos testes devem ser justificadas tecnicamente.

Teste de Estabilidade Acelerada:

Testes conduzidos por 6 meses: 0; 1; 2; 3 e 6 meses;

Testes conduzidos por 3 meses: 0; 1; 2 e 3 meses.

Testes de Estabilidade de Longa Duração (concessão de prazo de validade definitivo): 0; 3; 6; 9; 12; 18 e

24 meses; e anualmente, após o segundo ano até o prazo de validade declarado.

Teste de Estabilidade de Acompanhamento: deverá ser feita uma análise no tempo zero e após cada ano, até o prazo de validade declarado.

Teste de Estabilidade do Período de Utilização: a análise deverá contemplar o tempo zero e mais, no mínimo, 3 pontos eqüidistantes, de forma a contemplar todo o prazo de validade de utilização.

Relatório de Estabilidade

O teste de estabilidade deverá ser apresentado por meio do relatório de estabilidade, contendo no mínimo:

6.1 Nome do Produto;

6.2 Número dos lotes do produto;

6.3 Tamanho dos lotes do produto;

6.4 Condições de armazenamento;

6.5 Tipo de material utilizado na embalagem primária;

6.6 Nome do fabricante das substâncias ativas e número dos lotes;

6.7 Descrição do plano de estudo de estabilidade adotado.

6.8 Descrição dos métodos analíticos utilizados;

6.9 Dados sobre a validação dos métodos analíticos utilizados (seletividade; especificidade; sensibilidade;

limite de detecção;

limite de quantificação; linearidade, exatidão; precisão);

Números de réplicas analisadas por período, com os respectivos desvios padrões;

Número de amostras analisadas por lote;

Resultados dos testes, apresentados com o auxílio de tabelas, gráficos e cromatogramas;

Conclusão do estudo.

D.O.U., 12/05/2005

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 23, DE 18 DE MARÇO DE 2002

Aprova o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Contra o Botulismo.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 83, inciso IV, do Regimento Interno da Secretaria de Defesa Agropecuária, aprovado pela Portaria Ministerial nº 574, de 8 de dezembro de 1998, e o que consta do Processo nº 21000.00305/2002-61, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Contra o Botulismo em anexo.

Art. 2º Delegar competência ao Diretor do Departamento de Defesa Animal, para baixar instruções complementares que se fizerem necessárias ao cumprimento do presente regulamento.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 4º Fica revogada a Portaria nº 49, de 1º de junho de 1992.

LUIZ CARLOS DE OLIVEIRA

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA PRODUÇÃO, CONTROLE E EMPREGO DE VACINAS CONTRA O BOTULISMO

1 - DA PRODUÇÃO

Das instalações:

Para efeito da fabricação das vacinas, os laboratórios devem atender integralmente o disposto na legislação vigente.

1.2. Do produto:

Para efeito de cumprimento do presente regulamento, o produto deve ser inócuo, estéril e eficiente.

1.3. Da responsabilidade técnica:

Os laboratórios oficiais e privados disporão de médicos veterinários qualificados como responsável técnico e co-responsável, devidamente credenciados no órgão oficial. O responsável técnico ou o co-responsável deverá estar presente na empresa em todas as etapas de elaboração e controle do produto.

1.4. Do controle de elaboração:

Os laboratórios produtores deverão efetuar sistematicamente o controle de qualidade de seus produtos, segundo os critérios estabelecidos neste documento, devendo registrar todas as fases de produção e controle de qualidade, mediante elaboração de protocolos específicos.

1.5. Das amostras utilizadas:

As amostras de *Clostridium botulinum* C e D, utilizadas na produção de vacinas, devem ser de capacidade imunogênica, pureza e identidade conhecidas. Estas amostras devem ser adequadamente conservadas de modo a manter suas características básicas.

1.6. Frascos e rótulos:

Os frascos e a rotulagem do produto deverão estar em acordo com a legislação para produtos veterinários em vigor.

2 - DO CONTROLE DE QUALIDADE

2.1. Do teste de esterilidade:

A vacina contra o botulismo tem que ser livre de germes viáveis. As amostras de cada partida serão testadas para as seguintes bactérias e fungos.

a) bactérias anaeróbias: será realizada a semeadura de 0,5 mL de vacina em 20 mL de meio (proporção 1:40), em um dos seguintes meios de cultura: Tarozzi; Caldo de Carne ou Tioglicolato, sendo incubados a 37 ºC, durante 21 dias, com leitura diária.

b) bactérias aeróbias: será realizada a semeadura de 0,5 mL de vacina em 20 mL de meio (proporção 1:40), em um dos seguintes meios de cultura: Tioglicolato; BHI (caldo de infusão cérebro e coração), Casoy ou Agar Soja Tripteina. sendo incubados a 37 ºC, durante 21 dias, com leitura diária.

c) Fungos: será realizada a semeadura de 0,5 mL de vacina em 20 mL de meio (proporção 1:40), em meio Sabouraud, sendo incubados a 22ºC - 25 ºC, durante 21 dias, com leitura diária.

2.1.1. Da confirmação:

Em caso de suspeita por possível turbidez nos tubos inoculados: O(s) tubo(s) suspeito(s) será(ão) repicado(s) em agar sangue e agar Sabouraud. As placas deverão ser incubadas em anaerobiose estrita, em microaerofilia e aerobiose a 37 ºC para pesquisa de bactérias e incubadas a 22 ºC - 25 ºC, para pesquisa de fungos, por um período de até 5 dias.

2.1.2. Da interpretação:

Não deverá ocorrer crescimento em qualquer um dos tubos ou placas inoculados e incubados em aerobiose e anaerobiose. Havendo crescimento, a prova será repetida, utilizando-se frascos da mesma amostragem ou, excepcionalmente, nova amostragem da partida em questão, a critério do serviço oficial. Persistindo o crescimento de bactérias ou fungos, a partida será REPROVADA.

2.2. Do controle de inocuidade:

2.2.1. Das reações locais:

Inocular 2 cobaios de 350 a 450 gramas de peso com volume de 5,0 mL da vacina a ser examinada, por via subcutânea, em dois locais de aplicação, e observar os animais por um período de 7 dias.

2.2.2. Da toxidade residual:

Inocular 5,0 mL da vacina a ser examinada, por via subcutânea, em dois locais de aplicação. Para esta prova, serão observados os mesmos cobaios utilizados para a prova de eficiência.

2.2.3. Da interpretação:

Se nenhuma alteração e sinais de doença ou morte são observados, a vacina é considerada inócua. Caso ocorram reações indesejáveis, a vacina deverá ser testada em dois animais da espécie (somente uma delas? Qual a de eleição?) a que se destina, inoculados com o dobro da dose recomendada, para a referida espécie. Não deverá ocorrer nenhuma reação local ou geral atribuída à vacina por um período de 21 dias.

2.3. Do controle de eficiência:

2.3.1.Da vacinação:

Vacinar 12 (doze) cobaios de 350 a 450 gramas, por via subcutânea, com duas doses de 5,0 mL, sendo a dose de reforço aplicada 21 dias após a primovacinação.

2.3.2. Da colheita de soro:

Dividir os cobaios em dois grupos de pelo menos 5 (cinco) animais, denominados A e B. Proceder à sangria, por punção cardíaca, aos 42 (quarenta e dois) dias da primeira vacinação. Constituir um pool de soro do grupo A, do grupo B e do grupo AB.

2.3.3. Das toxinas e soros:

As toxinas botulínicas tipo C e D deverão ser padronizadas ao nível de 1 L +/ mL.

Os soros controles tipos C e D serão padronizados ao nível de 5,0 UI/mL.

Toxinas e soros, padronizados, serão fornecidos pelo laboratório oficial de análise.

2.3.4. Das provas de soro-neutralização:

Os soros obtidos serão titulados, quanto a seu nível de Antitoxina Botulínica C e D, em unidades internacionais por mililitro (UI/mL), conforme procedimento a seguir:

Prova de Soro Neutralização:

U.I./mL	10	5,0	2,0	1,0
SORO (mL)	1,0 (1/10)	0,2	0,5	1,0
SALINA (mL)	-	0,8	0,5	-
TOXINA (1 L+ / mL)	1,0	1,0	1,0	1,0

Salina =z Solução salina estéril a 0,85 %.

Após preparar as soluções, colocar a 37 ºC / 60 minutos, em banho maria.

Inocular dois camundongos, por diluição, com peso entre 18 - 22 gramas, por via endovenosa.

Observar os animais durante 72 horas, registrando os resultados a cada 24 horas.

2.3.5. Das provas de controle:

Dilui soros padrões C e D com solução salina 0,85 %, para que contenham 5 UI/mL e proceder à prova de soro neutralização de acordo com o item 2.3.4.

2.3.6. Da interpretação da prova:

Pelo menos um dos pools de soros examinados deverá apresentar níveis mínimos de: - Antitoxina C $\geq$ 5,0 UI/mL

- Antitoxina D $\geq$ 2,0 UI/mL

Para a prova ser válida, a prova de controle deverá apresentar resultado de 5 UI/mL para os tipos C e D.

3. DA COMERCIALIZAÇÃO E USO

3.1. Da conservação e estocagem:

As vacinas deverão ser conservadas à temperatura entre 2º C e 8º C. Outras formas de apresentação serão aceitas mediante comprovação de qualidade.

3.2. Do vencimento:

O prazo de validade das vacinas será de até 24 (vinte e quatro) meses, contados a partir da data do envase da partida, desde que os toxóides não tenham mais que 120 dias a partir do final da inativação.

3.3. Da dose e via de aplicação:

Dose - 5 mL para bovinos. 2 mL para ovinos e caprinos. Via de aplicação subcutânea.

3.4. Do esquema de vacinação:

Vacinar os animais a partir de 4 meses de idade, revacinando os primovacinados quatro semanas após a primeira vacinação; a partir deste ponto,

serão vacinados anualmente. Outros esquemas de vacinação poderão ser adotados sob responsabilidade exclusiva do médico veterinário.

4. Da colheita de amostras para controle oficial:

4.1. O Serviço de Sanidade Animal da Delegacia Federal de Agricultura e Abastecimento, no Estado correspondente, deverá ser comunicado da disponibilidade da vacina para colheita oficial, com antecedência mínima de 10 (dez) dias.

4.2. Considera-se uma partida apta para a colheita oficial o final do envase total desta partida. Serão colhidas pelo Serviço de Sanidade Animal, amostras de cada partida produzida, obedecendo às instruções específicas para a colheita.

4.3. Os protocolos de controle de qualidade, referentes às partidas apresentadas para o controle oficial, deverão ser enviados acompanhando as partidas coletadas, seguindo modelo de protocolo padronizado pelo órgão controlador, devidamente assinado pelo responsável técnico, sendo condição necessária para a realização do teste oficial.

4.4. Serão colhidos 20 (vinte) frascos de cada partida por apresentação, sendo os mesmos subdivididos em duas partes. Destes, 10 (dez) frascos de cada apresentação serão enviados ao Controle de Qualidade Oficial, ficando os 10 (dez) frascos restantes na indústria, devidamente identificados e lacrados para fins de análise de contraprova.

5. DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

5.1.Somente poderão ser comercializadas partidas de vacinas previamente aprovadas no controle de qualidade oficial ou credenciado.

5.2. O produto, quando considerado reprovado em qualquer das provas de controle, deverá ser inutilizado sob supervisão do serviço oficial.

5.3. Os critérios estabelecidos nesta norma serão passíveis de alteração à medida que a experiência adquirida indicar e serão efetuadas mediante discussão prévia com os laboratórios produtores.

(Of. El. nº 067/GM)

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 25, DE 20 DE AGOSTO DE 2008

Aprova o Regulamento Técnico Para Fabricação de Partida-Piloto de Produto Biológico de Uso Veterinário.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe conferem os arts. 9º e 42, do Anexo I, do Decreto nº 5.351, de 21 de janeiro de 2005, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.004007/2007-55, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA FABRICAÇÃO DE PARTIDA--PILOTO DE PRODUTO BIOLÓGICO DE USO VETERINÁRIO, na forma do anexo a esta Instrução Normativa.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor 90 (noventa) dias após a data de sua publicação.

INÁCIO AFONSO KROETZ

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA FABRICAÇÃO DE PARTIDAPILOTO DE PRODUTO BIOLÓGICO DE USO VETERINÁRIO

Art. 1º Ficam estabelecidos os requisitos técnicos para a autorização de fabricação de partida-piloto para registro de produtos biológicos de uso veterinário.

Art. 2º Para fins de cumprimento do presente regulamento, são estabelecidas as seguintes definições:

I - partida: quantidade de um produto fabricado em um ciclo final de fabricação, fases de formulação e envase, cuja característica essencial é a homogeneidade, a qualidade dentro dos limites especificados e ser identificada por um único número de código;

II - apresentação: tipo de embalagem, volume ou número de doses de um determinado produto biológico;

III - partida-piloto: partida representativa da partida comercial ou industrial, fabricada em condições e equipamentos da própria planta industrial, com a finalidade de se avaliar a reprodutibilidade do processo e o atendimento às especificações técnicas;

IV - partida comercial ou industrial: é aquela produzida na quantidade, nos equipamentos e instalações definidos para a fabricação da partida comercial;

V - especificações: parâmetros técnicos estabelecidos no desenvolvimento de um produto, baseados no conhecimento das técnicas de obtenção, preparo ou fabricação de produto biológico, bem como nos estudos de estabilidade, segurança, eficácia e condições de acondicionamento.

Art. 3º Para fins da obtenção da autorização de fabricação da partida-piloto, o estabelecimento proprietário do produto deverá protocolizar na Superintendência Federal de Agricultura da sua jurisdição uma solicitação assinada pelo seu responsável técnico, com antecedência mínima de quarenta e cinco dias do início previsto para a fabricação das mesmas.

Parágrafo único. O documento de solicitação da autorização deve conter, no mínimo:

I - nome da empresa solicitante, endereço completo, CNPJ e número da licença do estabelecimento no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA;

II - nome da empresa fabricante, endereço completo, CNPJ, número da licença do estabelecimento no MAPA;

III - nome do produto;

IV - capacidade dos equipamentos industriais;

V - volume da partida industrial e volume das partidas-piloto;

VI - fórmula quali-quantitativa completa (constituição biológica e química);

VII - forma farmacêutica;

VIII - tipo de apresentação e embalagem do produto;

IX - cronograma de realização das atividades, incluindo as datas de início e término da fabricação, incluindo as etapas de controle da qualidade.

Art. 4º A partida-piloto deve ser composta por três partidas consecutivas, fabricadas com um volume equivalente a no mínimo 50% (cinqüenta por cento) do volume da partida comercial informada, devendo ser considerada a necessidade de reproduzir as condições de fabricação da partida comercial.

Art. 5º Em se tratando de partida-piloto a ser fabricada por terceiros, deve ser apresentado o contrato de terceirização para análise.

Art. 6º Os frascos e frascos-ampola das partidas-piloto devem dispor de rótulo provisório contendo no mínimo:

I - nome completo do produto (marca mais complemento);

II - os dizeres: PARTIDA-PILOTO seguido do número, que deve obedecer à seqüência numérica: 001, 002 e 003 e ano de fabricação em dois dígitos;

III - os dizeres FABRICAÇÃO, ou abreviadamente FABR., seguido da citação da data da fabricação do produto apresentando mês e ano, sendo o mês identificado pelas suas três primeiras letras em maiúsculas e o ano em algarismos arábicos, ou apenas com os dois últimos dígitos;

IV - os dizeres VENCIMENTO, ou abreviadamente VENC., seguido da citação da data do vencimento do produto, apresentada na forma do inciso III deste artigo;

V - os dizeres USO VETERINÁRIO.

Art. 7º A empresa deve informar o local de armazenamento das partidas-piloto, sendo que as mesmas devem estar segregadas e o local identificado com os dizeres PARTIDA-PILOTO.

Art. 8º A Superintendência Federal de Agricultura deverá deferir ou indeferir a solicitação no prazo máximo de 15 (quinze) dias, a contar da data de recebimento no protocolo.

Art. 9º Alterações no cronograma devem ser apresentadas com antecedência mínima de 15 (quinze) dias do início da atividade.

Art. 10. A empresa deve solicitar autorização de fabricação das partidas-piloto no caso de transferência de local de fabricação, inclusive em terceiros, para fins de validação do processo de fabricação.

Art. 11. Os dados técnicos de fabricação e controle da qualidade das partidas-piloto devem permanecer disponíveis no estabelecimento proprietário até a obtenção da licença do produto, e devem ser anexadas ao relatório técnico para a obtenção de registro.

Art. 12. O estabelecimento solicitante deve manter os certificados de análise e também amostras de retenção na embalagem original (primária), suficientes para três análises completas, mantidas por um prazo não inferior a um ano, a partir da expiração do prazo de validade da partida-piloto.

Art. 13. Havendo interesse em comercializar as partidas-piloto após a obtenção do registro, o estabelecimento proprietário deve apresentar, anexo ao relatório técnico de solicitação de registro para análise e julgamento, o procedimento que será adotado para adequar o rótulo da embalagem primária aos modelos de impressos aprovados pelo MAPA.

Art. 14. Poderá ser permitida a aposição de rótulos adesivos desde que seja garantida a total aderência aos frascos ou frasco-ampola.

Art. 15. A critério da Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários do Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários, será exigida a fabricação de partidas-piloto quando se tratar de alterações pós-registro.

Art. 16. Para apresentar a solicitação de registro inicial de produto biológico, ou alterações na fórmula, o interessado deve apresentar, como anexo ao processo, as seguintes informações das partidas-piloto:

I - autorização de produção das partidas-piloto, emitida pela Superintendência Federal de Agricultura;

II - cópias dos certificados das análises realizadas em cada uma das três partidas que representam as partidas-piloto do produto, que comprovem as informações apresentadas na solicitação de registro inicial ou alteração na fórmula.

Art. 17. Nos casos de solicitação de registro de produtos desenvolvidos no exterior para a fabricação no Brasil e de mudança de local de fabricação de produto licenciado, fabricado no Brasil ou no exterior, é obrigatório o cumprimento das exigências estabelecidas neste regulamento técnico.

Art. 18. Todos os requisitos deste regulamento técnico se aplicam aos produtos importados, com exceção do estabelecido no art. 3º deste Anexo.

Art. 19. Quando se tratar de solicitação de registro de produto importado, poderão ser aceitos dados de, no mínimo, três partidas comerciais em substituição à partida-piloto.

Art. 20. As dúvidas suscitadas e os casos omissos serão resolvidos pela Secretaria de Defesa Agropecuária.

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 26, DE 16 DE SETEMBRO DE 2005

Aprova o Regulamento Técnico para Elaboração de Partida-Piloto de Produto de Uso Veterinário de Natureza Farmacêutica .

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 42, Anexo I, do Decreto nº 5.351, de 21 de janeiro de 2005, tendo em vista o disposto no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.002946/2005-01, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA ELABORAÇÃO DE PARTIDA--PILOTO DE PRODUTO DE USO VETERINÁRIO DE NATUREZA FARMACÊUTICA, constante do Anexo.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.

GABRIEL ALVES MACIEL

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA ELABORAÇÃO DE PARTIDA-PILOTO DE PRODUTO DE USO VETERIÁRIO DE NATUREZA FARMACÊUTICA

1. Objetivo Este Regulamento técnico visa definir normas para a elaboração e autorização da produção de Partida-Piloto para registro de produtos farmacêuticos de uso veterinário.

2. Definições

2.1. Partida Quantidade específica de um produto farmacêutico, produzido em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, a partida corresponde a uma fração definida da produção.

2.2. Partida-Piloto Partida representativa da partida comercial (industrial), produzida nas mesmas condições, equipamentos e instalações da partida comercial, com a finalidade de se avaliar a reprodutibilidade do processo e o atendimento às especificações farmacotécnicas.

2.3. Partida Comercial (Industrial) Partida produzida na capacidade industrial dos equipamentos e instalações.

2.4. Especificações Farmacotécnicas Parâmetros técnicos estabelecidos no desenvolvimento de um novo produto ou fórmula farmacêutica, baseados no conhecimento das técnicas de obtenção de medicamento, preparo ou produção e nos estudos de estabilidade, segurança, eficácia e condições de acondicionamento.

3. Autorização de Produção da Partida-Piloto

3.1. Para efeito de autorização de produção da Partida-Piloto, a empresa interessada deve, por intermédio do seu responsável técnico, protocolar na Superintendência Federal de Agricultura local, com antecedência mínima de 45 (quarenta e cinco) dias do início previsto para a fabricação, documento contendo, no mínimo:

3.1.1. nome da empresa solicitante; endereço completo; CNPJ; cópia da licença emitida pelo MAPA;

3.1.2. nome da empresa fabricante; endereço completo; CNPJ; cópia da licença emitida pelo MAPA;

3.1.3 nome ou código da Partida-Piloto; capacidade dos equipamentos industriais; volume industrial a ser produzido; volume da Partida-Piloto a ser produzido;

3.1.4 fórmula quali-quantitativa e forma farmacêutica do produto;

3.1.5. tipos de apresentação e embalagem do produto;

3.1.6. descrição das etapas do processo de produção e equipamentos utilizados;

3.1.7. procedimento para eventuais descartes da Partida-Piloto;

3.1.8 cronograma de realização das atividades, incluindo as datas de início e término da produção;

3.1.9 modelo de identificação unitária do produto. Da identificação deverá constar:

a) código do produto;

b) número da Partida-Piloto; e

c) data de fabricação.

3.2. A empresa deve informar o local de armazenamento da Partida-Piloto, que deverá ser segregado e identificado com os dizeres: "PARTIDA-PILOTO".

3.3. Alterações no cronograma devem ser apresentadas com antecedência mínima de 15 (quinze) dias do início da atividade.

3.4. A Superintendência Federal de Agricultura local deverá deferir ou indeferir a solicitação no prazo máximo de 15 (quinze) dias, a contar da data de recebimento no protocolo.

4. Volume da Partida-Piloto A Partida-Piloto deve ser composta de três partidas, produzidas consecutivamente, observando-se:

4.1. No mínimo, uma quantidade equivalente a 10% (dez por cento) da partida industrial, desde que essa quantidade seja suficiente para mimetizar as condições de produção da partida industrial/comercial;

4.2. A capacidade mínima do equipamento industrial utilizado, no caso da capacidade mínima do equipamento industrial ser superior a 10% (dez por cento) da partida industrial; e

4.3. Para produtos cuja concentração do princípio ativo esteja na ordem de dosagem abaixo de 0,99 (zero vírgula noventa e nove) miligramas por unidade posológica, não são permitidas partidas com quantitativo diferente da partida industrial.

5. Considerações Gerais

5.1. As informações da Partida-Piloto devem permanecer disponíveis no estabelecimento fabricante/proprietário durante todo o período de vigência da licença do produto;

5.2. Havendo interesse em comercializar a Partida-Piloto, após a obtenção do registro, a empresa deverá apresentar, junto ao relatório técnico de solicitação de registro, para análise e julgamento, o procedimento que será adotado para adequar o produto (embalagem primária/rotulagem) aos padrões propostos;

5.3. Amostras de retenção, suficientes para três análises completas, deverão ser mantidas por um prazo não inferior a um ano, a partir da dada de expiração do prazo de validade da Partida-Piloto;

5.4. Uma vez demonstrada a similaridade entre as partidas constituintes da Partida-Piloto, por intermédio de ensaios físico-químicos e microbiológicos apropriados, a empresa poderá escolher, aleatoriamente, uma das três partidas para a realização dos estudos de estabilidade, segurança e eficácia;

5.5. No caso de produtos desenvolvidos no exterior com solicitação de registro para a fabricação no Brasil, é obrigatória a produção de Partida-Piloto de acordo com as exigências estabelecidas neste regulamento técnico;

5.6. Para os produtos importados, a critério do MAPA, poderá ser realizada inspeção no estabelecimento fabricante no exterior para avaliação do cumprimento das boas práticas de fabricação. Na equipe de inspeção designada, deverá haver pelo menos um fiscal federal agropecuário do estado da federação onde está localizado o estabelecimento responsável pela importação;

5.7. Todos os requisitos deste regulamento técnico, com exceção do item 3 e do subitem 6.1, também são aplicados ao registro de produtos importados.

5.8. Para os produtos importados, com registro no país de origem, cujos estudos de estabilidade, segurança e eficácia tenham sido realizados na partida de bancada, serão avaliados os resultados destes estudos e sua correlação com a partida-piloto/comercial. Havendo correlação (similaridade) e estando os resultados dos estudos dentro dos parâmetros estabelecidos pelo MAPA, será concedido o registro e estabelecido um prazo para que a empresa proprietária do registro realize os estudos na partida-piloto/comercial.

6. Relatório de Elaboração de Partida-Piloto O relatório de elaboração da Partida-Piloto deverá ser apresentado, junto ao processo de solicitação de registro, contendo, no mínimo:

6.1. cópia do documento de solicitação de autorização de produção da Partida--Piloto (item 3.1), com o respectivo número de protocolização e o documento de deferimento emitido;

6.2. relação das matérias-primas utilizadas, com as suas respectivas especificações técnicas, origem/procedência;

6.3. relação dos materiais de embalagem utilizados, com as suas respectivas especificações técnicas, origem/procedência;

6.4. relação dos controles de qualidade realizados na matéria-prima, com as respectivas metodologias e suas referências, anexar laudo analítico;

6.5. relação dos controles de qualidade utilizados no processo de fabricação, com as respectivas metodologias e suas referências, anexar laudo analítico;

6.6. relação dos controles de qualidade utilizados no produto acabado, com as respectivas metodologias e suas referências, anexar laudo analítico;

6.7. relatório dos estudos de estabilidade;

6.8. relatório dos estudos de eficácia;

6.9. relatório dos estudos de segurança;

6.10. conclusão.

D.O.U., 29/09/2005

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 26, DE 9 DE JULHO DE 2009

Aprova o Regulamento Técnico para a Fabricação, o Controle de Qualidade, a Comercialização e o Emprego de Produtos Antimicrobianos de Uso Veterinário.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.000006/2007-31, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA A FABRICAÇÃO, O CONTROLE DE QUALIDADE, A COMERCIALIZAÇÃO E O EMPREGO DE PRODUTOS ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO, na forma dos Anexos a presente Instrução Normativa.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a *Portaria Ministerial nº 193, de 12 de maio de 1998.*

REINHOLD STEPHANES

ANEXO I

REGULAMENTO TÉCNICO PARA A FABRICAÇÃO, O CONTROLE DE QUALIDADE, A COMERCIALIZAÇÃO E O EMPREGO DE PRODUTOS ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO

Art. 1º Este Regulamento Técnico visa estabelecer as normas complementares para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego dos produtos antimicrobianos de uso veterinário, produzidos no país ou importados, utilizados em espécies animais terrestres e aquáticas, incluindo os antissépticos, a fim de garantir um nível adequado de proteção aos animais, à saúde humana e ao meio ambiente.

CAPÍTULO I

DAS DEFINIÇÕES

Art. 2º Para efeito deste Regulamento, considera-se:

I - insumo farmacêutico ativo antimicrobiano: antibiótico ou agente antimicrobiano utilizado como ingrediente ativo em preparações farmacêuticas;

II - antibiótico: substância química produzida ou derivada de micro-organismos que, em baixa concentração, inviabiliza ou inibe o crescimento de micro-organismos causadores de doenças;

III - antimicrobiano: qualquer substância que, em baixa concentração, exerce toxicidade seletiva contra micro-organismos;

IV - sinergismo de potencialização: fenômeno pelo qual os efeitos farmacológicos de duas ou mais substâncias distintas, administradas em combinação, são maiores do que o efeito observado quando cada uma delas é utilizada isoladamente;

V - sinergismo de adição: fenômeno pelo qual os efeitos farmacológicos de duas ou mais substâncias distintas, administradas em combinação, são iguais à soma dos efeitos observados na administração individual de cada substância;

VI - limites de aceitação: limites físico-químicos estabelecidos com o objetivo de garantir que o produto permanecerá dentro dos limites de conformidade, durante o seu prazo de validade;

VII - limites de conformidade: limites físico-químicos e microbiológicos dentro dos quais um produto conserva suas características de qualidade, segurança e eficácia;

VIII - concentração inibitória mínima (CIM): é a menor concentração (expressa em mg/L, µg/mL ou UI/mL) de um agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento microbiano; as determinações de CIM devem obedecer aos protocolos internacionais padronizados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI);

IX - concentração bactericida mínima (CBM): é a menor concentração de um agente antimicrobiano capaz de reduzir a contagem microbiana em 99,9%; as determinações de CBM devem obedecer aos protocolos internacionais padronizados pelo CLSI;

X - resíduos de produtos veterinários: são as substâncias originais e seus metabólitos em qualquer porção comestível do produto animal;

XI - limite máximo de resíduo (LMR): é a concentração máxima permitida do resíduo de um produto de uso veterinário no alimento de origem animal, que é legalmente permitida ou reconhecida como segura à saúde do consumidor;

XII - período de carência ou período de retirada: é o intervalo de tempo entre a suspensão da administração do produto veterinário até o momento em que os resíduos de relevância toxicológica, nas matrizes estudadas, sejam iguais ou inferiores aos LMRs estabelecidos;

XIII - denominação comum brasileira (DCB): denominação do ingrediente farmacêutico ativo, aprovada pelo Brasil de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde;

XIV - denominação comum internacional (DCI): denominação do ingrediente farmacêutico ativo, aprovada pela Organização Mundial da Saúde (OMS); e

XV - Chemical Abstracts Service Registry Number (CAS): número de registro atribuído pelo Chemical Abstracts Service, órgão da Sociedade Americana de Química (American Chemical Society).

CAPÍTULO II

DO RELATÓRIO TÉCNICO

Art. 3º O relatório técnico apresentado pela empresa proprietária do produto ou pelo seu representante legal no país, quando se tratar de produto importado ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), para o licenciamento e renovação de licença de produto antimicrobiano de uso veterinário, deve conter, além do exigido pelo *Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004*, e demais atos normativos complementares, as informações dispostas no Anexo II desta Instrução Normativa.

Seção I

Dos Estudos de Eficácia

Art. 4º Os estudos de eficácia demonstram que o produto antimicrobiano de uso veterinário, na posologia recomendada, possui eficácia contra os agentes etiológicos indicados, em todas as espécies animais para as quais o produto é preconizado.

§ 1º Os estudos de eficácia do produto antimicrobiano de uso veterinário podem ser realizados in vivo com animais infectados natural ou experimentalmente, em condições controladas.

§ 2º Nos estudos de eficácia in vivo do produto antimicrobiano de uso veterinário, podem ser admitidas supressões de agentes etiológicos, desde que o espectro de ação indicado seja comprovado por estudos in vitro que contemplem os valores da CIM ou CBM e sua correlação com o perfil farmacocinético e a concentração plasmática eficaz.

§ 3º Os estudos de eficácia do produto antimicrobiano de uso veterinário podem ser realizados in vivo com animais saudáveis, correlacionando-se o perfil farmacocinético do fármaco administrado e a concentração plasmática eficaz, com os estudos in vitro para a determinação do CIM ou CBM de cada agente etiológico para os quais o produto é indicado.

§ 4º A determinação do CIM e da CBM deve ser realizada de acordo com os protocolos padronizados pelo CLSI; preferencialmente, o estudo deve ser realizado com micro-organismos oriundos de banco de cultura de cepas isoladas no Brasil.

§ 5º O tamanho da amostra utilizada nos estudos de eficácia do produto antimicrobiano de uso veterinário deve ser justificado estatisticamente ou por intermédio de referências internacionalmente reconhecidas.

§ 6º Os estudos de eficácia do produto antimicrobiano de uso veterinário devem conter informações pormenorizadas, abrangendo, no mínimo: sumário, local de realização, pesquisador principal, patrocinador, partida do produto utilizada, descrição do método de criação e alimentação fornecida aos animais, características dos animais estudados, origem e destino dos animais estudados, delineamento

experimental, parâmetros avaliados, análise estatística, resultados, discussão e conclusão. O estabelecimento detentor do registro do produto antimicrobiano de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos estudos, os quais devem estar disponíveis ao MAPA, pelo período de 10 (dez) anos.

§ 7º Os estudos de eficácia para o produto antimicrobiano de uso veterinário oftálmico, otológico e de uso tópico podem ser realizados in vitro.

§ 8º Para o produto antimicrobiano de uso veterinário a ser administrado misturado à ração ou à água de bebida, devem ser comprovadas a compatibilidade e a estabilidade do produto na mistura ou na solução.

§ 9º Uma formulação de um produto antimicrobiano de uso veterinário é considerada de longa ação ou ação prolongada quando, comparada com outra formulação registrada (com mesmo(s) ativo(s), concentração, via de administração e forma farmacêutica), de ação convencional (não prolongada), do mesmo estabelecimento detentor do registro, obtiver concentração plasmática ou tecidual eficaz mínima, por um período mínimo de tempo 80% (oitenta por cento) superior ao obtido pela formulação registrada.

Seção II

Dos Estudos de Segurança

Art. 5º Os estudos de segurança do produto antimicrobiano de uso veterinário avaliam, por intermédio de exames clínicos e laboratoriais, se a administração do produto, na posologia recomendada, causa efeitos nocivos nos animais, além dos previstos nos estudos toxicológicos.

§ 1º Os estudos de segurança do produto antimicrobiano de uso veterinário devem ser realizados em todas as espécies animais para as quais o produto é indicado.

§ 2º O tamanho da amostra utilizada nos estudos de segurança do produto antimicrobiano de uso veterinário deve ser justificado estatisticamente ou por intermédio de referências internacionalmente reconhecidas.

§ 3º Os estudos de segurança do produto antimicrobiano de uso veterinário devem conter informações pormenorizadas, abrangendo, no mínimo: sumário, local de realização, pesquisador principal, patrocinador, lote do produto utilizado, descrição do método de criação e alimentação fornecida aos animais, características dos animais estudados, origem e destino dos animais estudados, delineamento experimental, parâmetros avaliados, análise estatística, resultados, discussão e conclusão. O estabelecimento detentor do registro do produto antimicrobiano de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos estudos, os quais devem estar disponíveis ao MAPA, pelo período de 10 (dez) anos.

Seção III

Dos Estudos para a Determinação do Período de Carência

Art. 6º Os estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário devem ser realizados com a formulação requerida do produto antimicrobiano de uso veterinário, nas espécies-alvo e matrizes recomendadas, utilizando a maior posologia indicada.

§ 1º Nos estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário, são aceitos os LMRs estabelecidos pelo Codex Alimentarius ou em legislação específica e, na ausência destes, os reconhecidos internacionalmente e aceitos pelo MAPA.

§ 2º Quando ocorrerem alterações nos LMRs já estabelecidos, a empresa deve refazer os estudos de forma a determinar o novo período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário.

§ 3º Quando houver evidência de que o período de carência aprovado não é suficiente para atender ao LMR recomendado, o MAPA determinará que a empresa detentora do registro refaça os estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário.

§ 4º O tamanho da amostra utilizada nos estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário deve ser justificado estatisticamente ou por intermédio de referências internacionalmente reconhecidas.

§ 5º O cálculo do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário deve ser feito por interpolação dos dados da curva do gráfico resíduo versus tempo, não sendo permitido cálculo por extrapolação.

§ 6º Todos os dados relativos ao estudo clínico para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário devem ser apresentados, contendo, no mínimo: sumário, protocolo experimental, local de realização, lote do produto utilizado, pesquisador principal, patrocinador, descrição do método de criação e alimentação fornecida aos animais, características dos animais estudados, origem e destino dos animais estudados, delineamento experimental, parâmetros avaliados, análise estatística, resultados (com o auxílio de tabelas, gráficos, laudos analíticos e cromatogramas), discussão e conclusão. O estabelecimento detentor do registro do produto antimicrobiano de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos estudos, os quais devem estar disponíveis ao MAPA, pelo período de 10 (dez) anos.

§ 7º O período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário de longa ação ou ação prolongada deve ser maior quando comparado com outra formulação análoga de ação convencional (não prolongada), assegurando-se a sua total eliminação antes de destinarse o animal ao abate ou o produto de origem animal para o consumo ou a produção de derivados.

Seção IV

Dos Desinfetantes de Uso Veterinário

Art. 7º O estudo de eficácia do desinfetante de uso veterinário deve ser realizado por meio de teste recomendado em bibliografia científica reconhecida pelo MAPA ou método desenvolvido e validado pelo fabricante.

Art. 8º A descrição dos componentes da fórmula do desinfetante de uso veterinário deve seguir as DCBs e, na sua ausência, as DCIs ou CAS.

Art. 9º As indicações de uso do desinfetante de uso veterinário devem ser feitas pela especificação do gênero dos agentes etiológicos sensíveis.

Art. 10. No modo de usar do desinfetante de uso veterinário, deve ser indicado, para cada caso, as diluições, o tempo de atuação eficaz, o local e o modo de aplicação, as limitações de emprego e os fatores interferentes.

Art. 11. Devem ser evidenciados os cuidados na manipulação e aplicação do desinfetante de uso veterinário, bem como os principais efeitos adversos, quando conhecidos.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 12. O produto antimicrobiano de uso veterinário de administração intramámaria deve ser estéril.

Parágrafo único. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário intramámario, que não estejam classificados nem produzidos como produtos estéreis, dispõem do prazo de até dois anos, a contar da data de publicação desta Instrução Normativa, para se adequarem às exigências deste regulamento.

Art. 13. O produto antimicrobiano de uso veterinário com associação de agentes antimicrobianos deve apresentar sinergismo de potencialização comprovado e o produto antimicrobiano de uso veterinário com associação de agentes antimicrobianos e outras categorias de fármacos deve apresentar, no mínimo, sinergismo de adição comprovado.

Parágrafo único. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário, contendo associações de fármacos, dispõem do prazo de até quatro anos, a contar da data de publicação desta Instrução Normativa, para demonstrarem o sinergismo advindo da associação existente ou para alterarem a formulação do produto, de forma a se adequarem às exigências deste regulamento.

Art. 14. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário com indicação de uso em animais destinados à produção de alimentos, sem a especificação do período de carência, dispõem de um prazo de até dois anos, a contar da data da publicação desta Instrução Normativa, para apresentarem os estudos que demonstrem o período de carência a ser observado, de forma a se adequarem às exigências deste regulamento.

Art. 15. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário de longa ação ou ação prolongada dispõem do prazo de até dois anos para demonstrarem que seus produtos, quando comparados com outra formulação registrada de ação convencional (não prolongada), obtêm concentração plasmática ou tecidual eficaz mínima, por um período mínimo de tempo 80% (oitenta por cento) superior ao período de tempo obtido pela formulação de ação convencional.

Parágrafo único. No caso de não comprovação da longa ação ou ação prolongada, o estabelecimento deve solicitar a adequação dos seus registros.

Art. 16. As indicações de uso dos produtos antimicrobianos de uso veterinário para determinada patologia devem ser feitas pela especificação da(s) espécie(s) do(s) agente(s) etiológico(s) sensível(is) e a espécie animal em que atua, não sendo aceita apenas a indicação do agente em determinado gênero.

Art. 17. O produto antimicrobiano de uso veterinário utilizado em terapêutica, quando indicado como aditivo zootécnico melhorador de desempenho ou como conservante de alimento para animais, deve apresentar eficácia e segurança comprovadas na quantidade e espécies alvo para as quais o produto é indicado.

Art. 18. Os anfenicóis, tetraciclinas, beta lactâmicos (benzilpenicilâmicos e cefalosporinas), quinolonas e sulfonamidas sistêmicas são de uso exclusivo em produtos antimicrobianos de uso veterinário, sendo vedada a sua utilização como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho ou como conservantes de alimentos para animais.

Art. 19. Todos os estudos clínicos de que trata este regulamento devem ser realizados em conformidade com as boas práticas clínicas veterinárias, de acordo com referências reconhecidas nacional ou internacionalmente.

Art. 20. Na bula do produto antimicrobiano de uso veterinário, devem constar informações resumidas sobre a farmacodinâmica e farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo (s).

Art. 21. Os produtos antimicrobianos de uso veterinário só podem ser comercializados ao usuário sob prescrição do Médico Veterinário, devendo a informação "VENDA SOB PRESCRIÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO" constar, em destaque, na sua rotulagem.

ANEXO II

INFORMAÇÕES A SEREM APRESENTADAS NO RELATÓRIO TÉCNICO

1. Do Insumo Farmacêutico Ativo Antimicrobiano

1.1 Fórmula estrutural

1.2 Fórmula molecular

1.3 Peso molecular

1.4 Sinonímia e referência completa

1.5 Forma física do sal

1.6 Ponto de fusão

1.7 Solubilidade

1.8 Rotação óptica específica

1.9 Propriedades organolépticas

1.10 Descrição de isômeros (estruturais, geométricos, ópticos)

1.11 Polimorfismo, discriminando as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao princípio ativo

1.12 Descrição da relação sal/base

1.13 Espectro de infravermelho da molécula ou outras análises utilizadas na correta identificação e quantificação da molécula

1.14 Rota de síntese

1.15 Nome e limites das impurezas ou contaminantes

1.16 Farmacodinâmica:

a. Mecanismo de ação e efeitos.

1.17 Farmacocinética:

a. pKa;

b. Meia vida biológica;

c. Volume de distribuição;

d. Absorção;

e. Distribuição e armazenamento;

f. Biotransformação;

g. Excreção.

1.18 Parâmetros toxicológicos de estudos in vivo:

a. Toxicidade aguda, incluindo dados sobre a dose letal 50% (DL50) e concentração letal 50% (CL50);

b. Irritação ocular;

c. Irritação dérmica;

d. Sensibilização dérmica;

e. Toxicidade inalatória;

f. Toxicidade subcrônica;

g. Toxicidade crônica;

h. Toxicidade reprodutiva;

i. Carcinogenicidade;

j. Neurotoxicidade;

k. Teratogenicidade.

1.19 Parâmetros toxicológicos de estudos in vitro:

a. Mutagenicidade.

1.20 Interações farmacológicas

1.21 Dados sobre resistência ao antimicrobiano

1.22 Dados sobre a Ingestão Diária Aceitável (IDA) e LMRs

1.23 Estudos Complementares que compreendam a dissipação e degradação no solo e água

2. Do Produto Antimicrobiano de Uso Veterinário

2.1 Informações gerais:

a. A descrição detalhada da fórmula completa, designando os componentes conforme a DCB ou DCI;

b. A descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema internacional de unidades (SI) ou na unidade padrão;

c. A descrição da função de cada componente na fórmula;

d. O limite de aceitação e o limite de conformidade;

e. A descrição dos métodos analíticos de controle de qualidade, incluindo a identificação e quantificação dos componentes da formulação e de seus produtos de degradação de relevância terapêutica ou toxicológica;

f. Indicações de uso, especificando os agentes etiológicos susceptíveis para cada espécie animal;

g. Via e forma de administração;

h. Preparação do produto para seu correto uso e duração máxima de uso depois de sua reconstituição ou preparação;

i. Dosagem, que inclui, além da dose (indicada pela quantidade do(s) princípio(s) ativo(s) expresso(s) em unidade(s) de peso, volume ou UI/kg de peso corpóreo, na aplicação preventiva ou curativa, para diferentes espécies e idades), a frequência da administração e duração do tratamento;

j. Dados sobre margem de segurança, reações adversas, efeitos colaterais e intoxicações, incluindo medidas emergenciais de tratamento e controle;

k. Contraindicações, limitações de uso, incompatibilidades e precauções;

l. Causas que possam modificar a qualidade do produto;

m. Conservação correta do produto e data do vencimento (período de validade);

n. Procedimentos específicos para a inativação do produto, visando a sua inutilização e ao seu descarte, em conformidade com as normas de segurança biológica e ambiental existentes.

2.2 Partida-piloto:

a. O volume da(s) partida(s) produzida(s);

b. A descrição das etapas de produção, contemplando os equipamentos utilizados;

c. As especificações de insumos, processos e produto;

d. A especificação da embalagem primária;

e. Relatório de elaboração da partida-piloto apresentado de acordo com regulamentação específica.

2.3 Estudos de estabilidade:

a. Relatório dos estudos de estabilidade apresentado de acordo com regulamentação específica.

2.4 Estudos de eficácia:

a. Relatório dos estudos de eficácia realizados de acordo com o estabelecido no Anexo I desta Instrução Normativa.

2.5 Estudos de segurança:

a. Relatório dos estudos de segurança realizados de acordo com o estabelecido no Anexo I desta Instrução Normativa.

2.6 Estudos para a determinação do período de carência:

a. Relatório dos estudos para a determinação do período de carência realizados de acordo com o estabelecido no Anexo I desta Instrução Normativa.

3. Referências Bibliográficas

D.O.U., 10/07/2009 - Seção 1

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 29, DE 14 DE SETEMBRO DE 2010

Estabelece os procedimentos para a importação de produtos destinados à alimentação animal e a uso veterinário, visando garantir a segurança e a rastreabilidade na sua comercialização no Brasil, bem como os modelos de formulários de requerimentos constantes dos Anexos I, II, III e IV.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto nº 6.296, de 11 de dezembro de 2007, no Decreto nº 7.045, de 22 de dezembro de 2009, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, no Decreto nº 5.741, de 30 de março de 2006, e o que consta do Processo nº 21000.002820/2010-96, resolve:

Art. 1º Estabelecer, na forma desta Instrução Normativa, os procedimentos para a importação de produtos destinados à alimentação animal e a uso veterinário, visando garantir a segurança e a rastreabilidade na sua comercialização no Brasil, bem como os modelos de formulários de requerimentos constantes dos Anexos I, II, III e IV.

Parágrafo único. Além das exigências estabelecidas nos Anexos do *Decreto nº 5.053, de 24 de abril de 2004*, e do *Decreto nº 6.296, de 11 de dezembro de 2007*, a importação de insumos pecuários deverá observar as normas para registro no Sistema Integrado de Comércio Exterior - SISCOMEX.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 2º Excluem-se do âmbito de aplicação desta Instrução Normativa os produtos mastigáveis destinados à alimentação de animais de companhia.

CAPÍTULO II

DAS DEFINIÇÕES

Art. 3º Para os efeitos desta Instrução Normativa, considera-se:

I - Organismo Geneticamente Modificado - OGM: organismo cujo material genético - ADN/ARN tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética;

II - Derivado de OGM: produto obtido de OGM e que não possua capacidade autônoma de replicação ou que não contenha forma viável de OGM;

III - Farmoquímico ou substância ativa ou princípio ativo substância utilizada na fabricação de um produto de uso veterinário que exerça atividade farmacológica ou efeito no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de doença ou que modifique as funções orgânicas ou fisiológicas pós-administração.

CAPÍTULO III

DOS PROCEDIMENTOS PARA A IMPORTAÇÃO DE INSUMOS PECUÁRIOS

Art. 4º Além de cumprir com as exigências regulamentares para a importação de insumos pecuários e uma vez atendidas às legislações específicas, o importador pessoa física ou pessoa jurídica devidamente registrada no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA por meio de seu representante legal deverá preencher no SISCOMEX o Licenciamento de Importação - LI, e requerer sua análise, em conformidade com os procedimentos estabelecidos nesta Instrução Normativa.

Art. 5º As importações de insumos pecuários, que demandem autorização de importação prévia ao embarque ou transposição de fronteira, sujeitas a regimes especiais, isentas de licenciamento de importação no SISCOMEX, somente serão permitidas, quando autorizadas por escrito, pelos setores técnicos competentes do MAPA, e submetidas aos procedimentos de fiscalização no ponto de ingresso no País.

Art. 6º No campo "ESPECIFICAÇÃO DO PRODUTO" do LI no SISCOMEX, o importador ou seu representante legal deve informar a origem e a procedência, o nome do produto, o número de registro/licença do produto importado, ou ainda, informar o número do cadastro no caso de produto dispensado de registro, ou informar que o produto é dispensado de registro conforme legislação específica.

§ 1º Para o farmoquímico, a Denominação Comum Brasileira - DCB, a Denominação Comum Internacional - DCI ou o número Chemical Abstract Service - CAS, quando couber, deverão ser informados.

§ 2º Quando se tratar de ingrediente ou matéria prima de origem animal ou de produtos que o contenha deve ser especificado de qual espécie animal foi obtido e o tipo de processamento ao qual foi submetido.

§ 3º Quando se tratar de ingrediente ou matéria prima de origem vegetal ou de produtos que o contenha, a empresa deverá especificar o ingrediente ou matéria prima, a espécie da qual foi obtido e o tipo de processamento ao qual foi submetido.

§ 4º Se o produto contém OGM ou derivados, deve ser informado o nome comum, o nome científico e, quando disponível, o comercial e o evento de transformação genética do OGM ou ainda, quando disponível, o identificador único.

Art. 7º No campo "INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES" do SISCOMEX, o importador deve informar o número de registro/licença do estabelecimento no MAPA, quando se tratar de pessoa jurídica, o endereço de destino da mercadoria, o nome, o telefone e o endereço eletrônico para contato, a finalidade da importação referente a cada importação de produto.

Art. 8º Quando se tratar da importação de material biológico, agente infeccioso, sementes destinadas à experimentação ou fabricação de produtos de uso veterinário, bem como qualquer insumo pecuário, de origem vegetal ou animal, ou que os contenham em sua composição, devem ser observadas as exigências fitossanitárias, sanitárias ou de inocuidade estabelecidas pelo Departamento de Sanidade Vegetal - DSV, ou de Saúde Animal - DSA ou de Fiscalização de Insumos Pecuários - DFIP da Secretaria de Defesa Agropecuária SDA do MAPA, respeitadas as competências regimentais, técnicas e profissionais.

Art. 9º Para a importação de insumo pecuário com OGM e seus derivados, quanto aos aspectos de biossegurança, deve ser observada a decisão técnica da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, as deliberações do Conselho Nacional de Biossegurança - CNBS e as normas estabelecidas no *Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005.*

Parágrafo único. Não se inclui na categoria de derivado de OGM a substância pura, quimicamente definida, obtida por meio de processos biológicos e que não contenham OGM, proteína heteróloga ou ADN recombinante.

Art. 10. Para as importações sujeitas à autorização prévia, o importador ou representante legal deve apresentar ao MAPA um requerimento, conforme modelo específico

por produto, devidamente assinado, acompanhado dos documentos estabelecidos nesta Instrução Normativa.

§ 1º Para a importação de insumo pecuário, sujeita ao licenciamento de importação no SISCOMEX, a empresa deve solicitar autorização prévia mediante requerimento conforme modelos constantes nos Anexos I e II desta Instrução Normativa, de acordo com o tipo de produto.

§ 2º Para as importações que não estiverem sujeitas ao licenciamento de importação no SISCOMEX, a empresa deve solicitar autorização prévia mediante apresentação de 3 (três) vias de requerimento, conforme modelos constantes nos anexos III e IV, sendo a primeira via destinada ao controle do MAPA na área responsável pela autorização prévia, a segunda ao importador e a terceira para apresentação à Unidade do Sistema VIGIAGRO do MAPA no ponto de entrada da mercadoria.

§ 3º A autorização prévia de importação será registrada pelo MAPA no SISCOMEX e no caso de importação não sujeita ao licenciamento de importação no SISCOMEX a autorização será registrada no requerimento, que terá validade de 120 (cento e vinte) dias, a contar da data de sua emissão.

Art. 11. As solicitações de importação que não atendam às informações necessárias para a correta identificação do produto importado no registro do LI serão indeferidas no SISCOMEX .

Art. 12. Para os casos de LI substitutivo, cuja importação esteja sujeita à autorização prévia, o importador ou o seu representante legal deve apresentar nova solicitação de análise pelo MAPA, acompanhada do requerimento, da cópia do extrato do LI substituído e da justificativa para a alteração do LI emitido pelo interessado.

§ 1º No campo "INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES" do SISCOMEX do LI substitutivo, o importador ou representante legal deve informar a justificativa da alteração.

§ 2º O LI substitutivo deverá cumprir os mesmos requisitos legais estabelecidos para o LI substituído.

Art. 13. Para os casos de substituição do LI, decorrentes de alterações específicas em informações de caráter monetário, cambial, tributário, redução da quantidade a ser importada ou local de entrada, sem implicações para a fiscalização de competência do MAPA, fica o LI substitutivo dispensado de nova manifestação do setor técnico competente, nos casos em que o embarque já tenha sido previamente autorizado no LI substituído.

Seção I

Dos procedimentos para Importação de Produtos Destinados à Alimentação Animal

Art. 14. A importação de produto destinado à alimentação animal, registrado ou cadastrado no MAPA, conforme o caso, fica dispensada de autorização prévia, antes do embarque e estará sujeita ao deferimento do LI no SISCOMEX, após a conferência documental, fiscalização e inspeção sanitária, fitossanitária e de qualidade.

Art. 15. Para a importação de componentes classificados como veículos ou excipientes de que trata o *inciso I do art. 20 do Decreto nº 6.296, de 2007*, ou de coadjuvante tecnológico para uso pelo fabricante na elaboração de produtos acabados destinados à alimentação animal, a empresa importadora deve solicitar a autorização prévia de importação ao MAPA de sua jurisdição, no serviço responsável pela fiscalização de insumos pecuários, mediante apresentação de requerimento para importação e do extrato de LI.

Art. 16. Para a importação de amostras de produtos destinados à alimentação animal para fins de análise laboratorial ou interlaboratorial ou de pesquisa, o importador ou representante legal deve requerer autorização prévia de importação ao MAPA de sua jurisdição, no serviço responsável pela fiscalização de insumos pecuários, mediante apresentação do requerimento para importação e do extrato de LI.

§ 1º Para a importação de amostras destinadas à análise laboratorial ou interlaboratorial, o importador deverá apresentar ainda a descrição do teste datado e assinado pelo responsável técnico da empresa contendo:

I - tipo de teste;

II - nome do produto, quando houver, forma física, apresentação, composição, indicações de uso e espécies animais a que se destina, origem, procedência e quantidade do produto a ser importado;

III - órgão ou empresa responsável pelos testes laboratoriais; e

IV - tratamento do material excedente, quando houver.

§ 2º Para a importação de amostras destinadas à pesquisa, o importador deverá apresentar ainda o descritivo da pesquisa datado e assinado pelo responsável pela pesquisa, contendo as seguintes informações:

I - nome do produto, quando houver, forma física, apresentação, fórmula ou composição, indicações de uso e espécies animais a que se destina, origem, procedência e quantidade do produto a ser importado;

II - órgão ou empresa e técnicos responsáveis pela pesquisa;

III - delineamento experimental, compreendendo objetivo, local de realização, metodologia, critérios de avaliação e cronograma de execução; e

IV - tratamento do material excedente, quando houver.

§ 3º A autorização de importação de amostras de aditivos melhoradores de desempenho e aditivos anticoccidianos, de que trata o caput deste artigo, somente será concedida após emissão de parecer favorável pelo DFIP.

Art. 17. Para a importação, por pessoa física, de produtos destinados à alimentação animal para fins não comerciais, o interessado deve requerer autorização prévia de importação ao MAPA de sua jurisdição, no serviço responsável pela fiscalização de insumos pecuários, mediante apresentação do requerimento para importação.

Parágrafo único. Fica vedada a importação, por pessoa física, de produtos classificados como aditivos.

Seção II

Dos Procedimentos para Importação de Produtos de Uso Veterinário

Art. 18. A importação de produto de uso veterinário devidamente licenciado, de produto dispensado da obrigatoriedade de registro ou de farmoquímico para uso exclusivo pelo fabricante, fica dispensada de autorização prévia, antes do embarque, e estará sujeita ao deferimento do LI no SISCOMEX, após a conferência documental, fiscalização e inspeção sanitária, fitossanitária e de qualidade.

Art. 19. Para a importação de produto semi-acabado de uso veterinário ou de substância sujeita a controle especial quando destinada à fabricação de produto de uso veterinário ou de produto de uso veterinário que a contenha, o importador ou representante legal deve requerer autorização prévia de importação à CPV do DFIP, mediante apresentação de requerimento para importação e do extrato do LI.

Art. 20. Para a importação de farmoquímico, destinado à fabricação de partida piloto, o importador ou representante legal deve requerer autorização prévia de importação ao MAPA de sua jurisdição, no serviço responsável pela fiscalização de insumos pecuários, mediante apresentação de requerimento para importação e do extrato do LI.

Art. 21. Para a importação de farmoquímico, destinado a comercialização para fabricantes de produtos de uso veterinário, o importador ou representante legal deve requerer autorização prévia de importação ao MAPA de sua jurisdição, no serviço responsável pela fiscalização de insumos pecuários, mediante apresentação de requerimento para importação e do extrato do LI.

Art. 22. Para a importação de produtos de uso veterinário destinado exclusivamente a entidade oficial ou particular, para fins de pesquisa, experimentações científicas, programas oficiais ou análises laboratoriais, o importador ou representante legal deve requerer autorização prévia de importação à CPV/DFIP, mediante apresentação de requerimento para importação, do extrato do LI e descritivo contendo as seguintes informações:

I - nome, forma farmacêutica e apresentação, fórmula ou composição, características, indicações de uso e espécies animais a que se destina, origem, procedência e quantidade do produto a ser importado;

II - órgão e técnicos responsáveis pela pesquisa, experimentação ou pelo programa sanitário;

III - delineamento experimental compreendendo:

a) objetivo;

b) local de realização;

c) metodologia e critérios de avaliação; e

d) cronograma de execução.

Art. 23. Para a importação, por pessoa física, de produto de uso veterinário dispensado da obrigatoriedade de registro, não submetidas a regime especial de controle, em quantidade para uso individual e que não se destine à comercialização, o interessado deve requerer autorização prévia de importação ao MAPA de sua jurisdição, no serviço responsável pela fiscalização de insumos pecuários, mediante apresentação de requerimento para importação, acompanhado da receita do médico veterinário, contendo a identificação do animal, a indicação de uso e a posologia.

Parágrafo único. A receita do médico veterinário tem validade de até seis meses da data de sua emissão.

Art. 24. Para a importação de material biológico, agente infeccioso ou semente, destinado à experimentação ou fabricação de partida piloto ou de produtos de uso veterinário de natureza biológica, o importador ou seu representante legal deve requerer autorização prévia de importação à CPV/DFIP, mediante apresentação de requerimento para importação, do extrato do LI e da autorização de fabricação de partida piloto.

§ 1º Quando se tratar de elaboração de produto, informar o nome do produto que será elaborado;

§ 2º Quando se tratar de experimento deve ser apresentado também o delineamento experimental compreendendo:

I - objetivo;

II - local de realização;

III - metodologia e critérios de avaliação; e

IV - cronograma de execução.

CAPÍTULO V

DAS EXIGÊNCIAS DOCUMENTAIS PARA FINS DE LIBERAÇÃO DE IMPORTAÇÃO DOS INSUMOS PECUÁRIOS

Art. 25. A fiscalização e a inspeção de insumos pecuários serão realizadas quando da chegada da mercadoria e antes do despacho aduaneiro pelo Fiscal Federal Agropecuário - FFA da Unidade do Sistema Vigiagro, que adotará o procedimento de acordo com o tipo e a finalidade da mercadoria importada, conforme definido nesta instrução e demais atos específicos expedidos pelo MAPA.

Art. 26. Para a liberação da mercadoria, o FFA da Unidade do Sistema Vigiagro, no local de desembaraço, fará a conferência dos documentos originais apresentados pelo importador ou seu representante legal, além dos documentos exigidos a seguir relacionados:

I - Invoice;

II - Conhecimento de Carga;

III - Certificado Sanitário Internacional, para os produtos de origem animal, referente à partida importada, e expedido pelo Serviço Veterinário Oficial do país de origem, atendendo as exigências sanitárias estabelecidas pelo MAPA; e

IV - Certificado Fitossanitário Internacional, para os produtos de origem vegetal, referente à partida importada, de acordo com a categoria fitossanitária de risco expedido pela Organização Nacional de Proteção Fitossanitária - ONPF do país de origem atendendo as exigências fitossanitárias estabelecidas pelo MAPA.

§ 1º Para a importação de insumo pecuário, submetida à autorização prévia de embarque, o importador deve apresentar o extrato do LI devidamente autorizado pelo MAPA.

§ 2º Para a importação de insumo pecuário, submetida à autorização prévia de embarque, e quando não sujeita ao licenciamento de importação no SISCOMEX, o importador deverá apresentar o requerimento de importação devidamente autorizado ao FFA da Unidade do Sistema Vigiagro.

Art. 27. No caso de alguma não conformidade nos documentos exigidos no art. 26, o LI será colocado em exigência, devendo ser registrado, no campo "TEXTO DIAGNÓSTICO-NOVO" do SISCOMEX, a descrição da pendência e a data de assinatura do Termo de Ocorrência emitido.

§ 1º O prazo máximo para cumprimento das exigências contidas no Termo de Ocorrência será de 15 (quinze) dias, a contar da data da notificação ao importador ou seu representante legal.

§ 2º O prazo de que trata o § 1º deste artigo, poderá, a critério do FFA, ser prorrogado em até 15 (quinze) dias, nos casos suficientemente justificados.

§ 3º Findo o prazo de que trata o § 2º e não havendo correção da não conformidade, o insumo será imediatamente devolvido à origem ou destruído, às expensas do interessado. *(Redação dada pelo(a) Instrução Normativa 31/2010/MAPA)*

Seção I

Dos produtos destinados à alimentação animal

Art. 28. Para fins de liberação da importação de produto destinado à alimentação animal, devidamente registrado ou dispensado da obrigatoriedade de registro, o importador ou seu representante legal deverá apresentar à Unidade do Sistema Vigiagro, no local de desembaraço, os seguintes documentos:

I - cópia do registro do estabelecimento importador no MAPA; e

II - cópia do certificado de registro do produto no MAPA ou da declaração de produto importado dispensado da obrigatoriedade de registro.

Art. 29. Para fins de liberação da importação grãos, sementes, fenos e silagens destinados à alimentação animal, o importador ou seu representante legal deve apresentar à Unidade do Sistema Vigiagro, no local de desembaraço, a cópia do registro do estabelecimento importador no MAPA.

Seção II

Dos produtos de uso veterinário

Art. 30. Para a liberação da importação de produto de uso veterinário devidamente licenciado, para fins de comercialização, a empresa importadora deve apresentar ao FFA da Unidade do Sistema Vigiagro, no local de desembaraço da mercadoria, os seguintes documentos:

I - cópia da licença do estabelecimento no MAPA ou da renovação de licença dentro da sua validade; e

II - cópia da licença do produto no MAPA ou da renovação de licença dentro da sua validade.

Art. 31 Para a liberação de importação de produto de uso veterinário sem ação terapêutica, destinado exclusivamente à higiene e ao embelezamento dos animais dispensado da obrigatoriedade de registro o importador ou representante legal deve apresentar ao FFA da Unidade do Sistema Vigiagro, no local de desembaraço da mercadoria, os seguintes documentos:

I - cópia da licença do estabelecimento importador no MAPA ou renovação de licença dentro da sua validade; e

II - cópia do cadastramento do produto no MAPA.

Art. 32. Para a liberação de importação de farmoquímico, para uso exclusivo pelo fabricante do produto de uso veterinário, o importador ou representante legal deverá apresentar ao FFA da Unidade do Sistema Vigiagro, no local de desembaraço da mercadoria, os seguintes documentos:

I - cópia da licença do estabelecimento no MAPA ou a renovação de licença dentro da sua validade; e

II - cópia da licença do produto no MAPA ou a renovação de licença, dentro da sua validade, que contenha o farmoquímico objeto da importação.

CAPÍTULO VI

DOS PROCEDIMENTOS PARA A LIBERAÇÃO DE INSUMOS PECUÁRIOS NO PONTO INGRESSO

Art. 33. Após a conferência documental, o FFA efetuará os procedimentos de fiscalização da mercadoria, a inspeção fitossanitária ou sanitária, informando no SISCOMEX o deferimento ou indeferimento ou colocará o LI em exigência quando for o caso.

§ 1º Para o LI colocado em exigência, permanecerá nesta situação até o seu cumprimento.

§ 2º No caso de indeferimento, será informada no SISCOMEX a identificação do Termo de Ocorrência, com a indicação da unidade de inspeção e o motivo do indeferimento.

§ 3º A mercadoria importada, cuja importação tenha sido indeferida, será devolvida à origem ou destruída às expensas do interessado, observando os procedimentos seguintes:

I - no caso de devolução à origem, deverá ser comprovada a destinação da mercadoria mediante apresentação do original do conhecimento de carga; e

II - no caso de destruição, esta somente será autorizada quando o transporte e o seu procedimento forem realizados sob controle aduaneiro, devendo, nas situações em que a mercadoria contenha ingredientes de origem animal, ser realizada na zona primária do porto, aeroporto ou posto de fronteira de depósito da mercadoria.

Art. 34. O MAPA poderá determinar a realização de um dos procedimentos de que trata o § 3º do art. 33, quando houver risco ou emergência sanitária, fitossanitária ou zoossanitária para o País.

Art. 35. Quando da suspeita de contaminação, alteração ou adulteração do produto ou presença de OGM não autorizado, o FFA da Unidade do Sistema

Vigiagro comunicará a irregularidade ao setor técnico competente do MAPA, que orientará as medidas cabíveis.

§ 1º Antes da comunicação prevista no caput deste artigo, O LI poderá ser colocado em exigência pela Unidade do Sistema Vigiagro, para que o FFA proceda à colheita de amostras, de acordo com o tipo de produto, para a análise de fiscalização a ser realizada em laboratório da Rede de Laboratórios Oficiais ou Credenciados pelo MAPA, às expensas do importador.

§ 2º Constatada a não conformidade por meio do exame laboratorial, o LI será indeferido e o FFA registrará no SISCOMEX o número do Requerimento para Fiscalização de Produtos Agropecuários referente à importação da mercadoria, a data da assinatura e o nome do FFA responsável pelo parecer da fiscalização, a indicação da unidade de inspeção e o motivo do indeferimento.

§ 3º Para as análises consideradas conformes, o LI será deferido e o produto liberado.

Art. 36. Quando se tratar da importação de mercadorias que exigem autorização prévia de importação e cuja importação não tenha sido autorizada pelo setor técnico competente ou tenha sido requerida após a data do embarque, a empresa importadora será autuada de acordo com a legislação vigente.

§ 1º Nos casos em que a importação não tenha sido autorizada, além do disposto no caput deste artigo, o LI deverá ser indeferido pelo setor técnico competente, registrando-se o nome do FFA responsável, a data e o motivo do indeferimento.

§ 2º Nos casos em que a autorização de importação tenha sido concedida após a data do embarque, além do disposto no caput deste artigo, deverá ser registrado no SISCOMEX a restrição à data do embarque.

Art. 37. O produto importado destinado à alimentação animal ou a uso veterinário que não possuir registro, cadastro ou autorização prévia ao desembarque, nem representante legalmente habilitado, ou que estiver em desacordo com seu registro, não será liberado pelo MAPA. *(Redação dada pelo(a) Instrução Normativa 31/2010/ MAPA)*

Parágrafo único. O descumprimento, no todo ou em parte, do disposto no caput deste artigo por pessoa jurídica ensejará a lavratura de auto de infração pelo MAPA, que determinará a imediata devolução do produto à origem ou sua destruição, às expensas do interessado, obedecendo aos critérios estabelecidos nos incisos I e II do § 3º do art. 33 desta Instrução Normativa.

Art. 38. Em se tratando de deferimento judicial, a liberação aduaneira somente será realizada mediante o recebimento da cópia da notificação do Poder Judiciário.

Art. 39. No caso de importação em trânsito aduaneiro, deverão ser observadas as regulamentações específicas para esta modalidade em conformidade com o disposto no Manual de Procedimentos Operacionais do Vigiagro, aprovado na forma do Anexo da *Instrução Normativa nº 36, de 10 de novembro de 2006*, e suas atu-

alizações. Art. 40. O produto importado destinado à alimentação animal, para ser liberado no ponto de ingresso, deverá estar acondicionado em embalagem apropriada e identificada individualmente na origem com as seguintes informações em língua portuguesa, espanhola ou inglesa: *(Redação dada pelo(a) InstruçãoNormativa 31/2010/MAPA)*

I - identificação ou nome comercial do produto;

II - nome e endereço do estabelecimento fabricante;

III - identificação do lote; e

IV - data da fabricação e data ou prazo de validade.

§ 1º Para os fenos e silagens importados destinados à alimentação animal, devem constar na embalagem apenas as informações de que tratam os incisos I, II e IV do caput deste artigo e, quando a granel, deverão constar da fatura.

§ 2º Para os grãos e sementes importados in natura, deverão constar da embalagem apenas as informações de origem, identificação do produto e respectivo lote e, quando a granel, deverão constar da fatura.

§ 3º Para os demais produtos importados a granel, deverão constar da fatura todas as informações dispostas nos incisos I a IV.

§ 4º Será indeferida a importação cuja mercadoria não esteja identificada com as informações obrigatórias de que trata este artigo.

Art. 41. O produto acabado de uso veterinário importado e registrado no MAPA deverá apresentar rotulagem em língua portuguesa e dizeres conforme estabelece *o art. 39 do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004.*

Art. 42. O produto de uso veterinário semi-acabado a granel importado deverá conter na identificação de sua embalagem dizeres em língua portuguesa contendo:

I - o nome do produto;

II - número da licença;

III - número da partida;

IV - data da fabricação e prazo de validade;

V - quantidade contida na embalagem e a expressão "USO VETERINÁRIO".

Art. 43. O produto farmoquímico importado para a fabricação de produto de uso veterinário deverá conter na identificação de sua embalagem as informações relativas ao nome do produto, nome e endereço do fabricante, data da fabricação, número da partida e data de validade.

CAPÍTULO VII

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 44. O estabelecimento importador de insumo pecuário deve manter em seus arquivos, à disposição da fiscalização do MAPA, por um período de um ano após a validade do produto, toda a documentação inerente ao processo de importação, referente a cada partida de produto importado.

Art. 45. A importação sujeita ao licenciamento simplificado de importação no SISCOMEX que demandar autorização prévia de importação, terá suas exigências técnicas e a correspondente autorização inseridas no próprio sistema e de acordo com norma específica.

Art. 46. O não cumprimento das exigências previstas nesta Instrução Normativa acarretará aos infratores a aplicação das sanções previstas em legislação específica.

Art. 47. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 48. Fica revogada a *Instrução Normativa nº 29, de 14 de junho de 2007.*

WAGNER ROSSI

ANEXO I

MODELO DE REQUERIMENTO PARA A IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS DESTINADOS À ALIMENTAÇÃO ANIMAL (com LI) DADOS DO IMPORTADOR

Nome empresarial/Nome:

CNPJ/CPF:

Cidade/UF:

Nº de Registro do estabelecimento no MAPA:

Endereço (preenchimento obrigatório apenas no caso de importação por pessoa física ou instituição):

DADOS DO PRODUTO

Nome / Marca Comercial:

Ingrediente(s) de Origem Animal: ı sim ı não

Nº de Registro/Cadastro no MAPA:

Ingrediente(s) de Origem Vegetal: ı sim ı não

NCM:

Finalidade da importação:

ı Para comércio ou uso pelo fabricante

ı Amostras para fins de pesquisa

ı Amostra para fins de análise laboratorial

ı Importação por pessoa física, proibida a comercialização

Nº DO LICENCIAMENTO DE IMPORTAÇÃO (LI):

Nº DO LI SUBSTITUTIVO (LI): (quando for o caso)

TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO

O importador acima identificado assume a veracidade das informações especificadas neste requerimento e compromete-se a utilizar o produto de acordo com a finalidade informada.

_____ / _____ / _____

(Local e Data)

_____

(Identificação, Assinatura e CPF do Representante Legal)

ANEXO II

MODELO DE REQUERIMENTO PARA A IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO (com LI)

DADOS DO IMPORTADOR

Nome empresarial/Nome:

CNPJ/CPF:

Cidade/UF:

Nº de Registro do estabelecimento no MAPA:

Endereço (preenchimento obrigatório apenas no caso de importação por pessoa física ou instituição):

DADOS DO PRODUTO

Nome / Marca Comercial:

Nº da Licença no MAPA:

NCM:

Finalidade da importação:

ı 1- Substância sujeita a controle especial ou produto que a contenha (CPV/DFIP)

ı 2 - Produto Semi-acabado (CPV/DFIP)

ı 3 - Farmoquímico para comercialização para fabricantes (SFA)

ı 4 - Farmoquímico para fabricação de partida piloto (SFA)

ı 5 - Amostra para pesquisa ou experimentação científica (CPV/DFIP)

ı 6 - Amostra para análises laboratoriais (CPV/DFIP)

7 - Amostra para programa oficiais (CPV/DFIP)

ı 8 - Por pessoa física para uso individual (SFA)

ı 9 - Material Biológico, agente infeccioso e semente -Experimentação (CPV/DFIP)

ı 10 - Material Biológico, agente infeccioso e semente - Fabricação (CPV/DFIP)

Nº DO LICENCIAMENTO DE IMPORTAÇÃO (LI):

Nº DO LI SUBSTITUTIVO (LI): (quando for o caso)

TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO

O importador acima identificado assume a veracidade das informações especificadas neste requerimento e compromete-se a utilizar o produto de acordo com a finalidade informada.

_____ / _____ / _____

(Local e Data)

_____

(Identificação, Assinatura e CPF do Representante Legal)

ANEXO III

MODELO DE REQUERIMENTO PARA A IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS DESTINADOS À ALIMENTAÇÃO ANIMAL (sem LI)

SFA/UF Nº _____/ ANO

DADOS DO IMPORTADOR

Nome empresarial/Nome:

CNPJ/CPF:

Cidade/UF:

No do Registro do estabelecimento no MAPA (preenchimento obrigatório apenas para pessoa jurídica):

Endereço (preenchimento obrigatório apenas no caso de importação por pessoa física ou instituição):

DADOS DO FABRICANTE /

PRODUTOR

Nome:

Endereço:

Cidade / País:

DADOS DO EXPORTADOR

Nome empresarial:

Cidade/País:

Local de Embarque/País de Saída da

Mercadoria:

DADOS DO PRODUTO

Nome / Marca Comercial:

Nº de Registro/Cadastro no MAPA:

Peso Líquido (kg):

NCM:

Finalidade da importação:

ı Para comércio ou uso pelo fabricante

ı Amostras para fins de pesquisa

ı Amostra para fins de análise

laboratorial ou interlaboratorial

ı Importação por pessoa física,

proibida a comercialização

Contém OGMs ou derivados: ı sim ı não

Ingrediente(s) de Origem Animal: ı sim ı não

Especificar o (s) ingrediente (s):

Obtido(s) da (s) Espécie(s):

Tipo de Processamento:

Ingrediente(s) de Origem Vegetal: ı sim ı não

Especificar o(s) ingrediente (s):

Tipo de Processamento:

Nome Comum do OGM:

Nome Científico do OGM:

Nome Comercial do OGM:

Evento de Transformação do OGM:

OUTRAS INFORMAÇÕES

Composição Básica (preenchimento obrigatório apenas no caso de importação por pessoa física ou instituição):

TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO

O importador acima identificado assume a veracidade das informações especificadas neste requerimento e compromete-se a utilizar o produto de acordo com a finalidade informada.

_____ / _____ / _____

(Local e Data)

_____

(Identificação, Assinatura e CPF do Representante Legal)

O estabelecimento importador acima identificado cumpriu as exigências prescritas na Instrução Normativa a que se subordina este requerimento, portanto fica autorizada a importação.

_____ / ____ / ____

(Local e Data)

_____

(Identificação e Assinatura do FFA)

ANEXO IV

MODELO DE REQUERIMENTO PARA A IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO (sem LI)

SFA-UF ou CPV/DFIP Nº _____/ ANO

DADOS DO IMPORTADOR

Nome empresarial/Nome:

CNPJ/CPF:

Cidade/UF:

Nº da Licença do estabelecimento no MAPA:

Endereço (preenchimento obrigatório apenas no caso de importação por pessoa física ou instituição):

DADOS DO FABRICANTE / PRODUTOR

DADOS DO EXPORTADOR

Nome:

Endereço:

Cidade / País:

Nome empresarial:

Cidade/País:

Local de Embarque/País de Saída da Mercadoria:

Local de destino da mercadoria:

DADOS DO PRODUTO

Nome / Marca Comercial:

Nº da Licença no MAPA:

Peso Líquido (kg):

NCM:

Finalidade da importação:

ı 1- Substância sujeita a controle especial ou produto que a contenha (CPV/DFIP)

ı 2 - Produto Semi-acabado (CPV/DFIP)

ı 3 - Farmoquímico para comercialização para fabricantes (SEFAG/DT)

ı 4 - Farmoquímico para fabricação de partida piloto (SEFAG/DT)

ı 5 - Amostra para pesquisa ou experimentação científica (CPV/DFIP)

ı 6 - Amostra para análises laboratoriais (CPV/DFIP)

ı 7 - Amostra para programa oficiais (CPV/DFIP)

ı 8 - Por pessoa física para uso individual (SEFAG/DT)

ı 9 - Material Biológico, agente infeccioso e semente -Experimentação (CPV/DFIP)

ı 10 - Material Biológico, agente infeccioso e semente - Fabricação (CPV/DFIP)

Princípio Ativo:

Forma farmacêutica e de apresentação:

DCB ou DCI ou CAS da substância:

Temperatura de conservação (ºC):

Descrição do Material e volume da embalagem:

Contém OGMs ou derivados: ı sim ı não

Nome Comum do OGM:

Nome Científico do OGM:

Nome Comercial do OGM:

Evento de Transformação do OGM:

OUTRAS INFORMAÇÕES

Composição do produto (preenchimento obrigatório apenas no caso de importação com finalidades 1,2, 9 e 10):

Nome do Produto acabado onde a substância será utilizada:

Nº da licença no MAPA do produto acabado onde a substância será utilizada:

TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO e O importador acima identificado assume a veracidade das informações especificadas neste requerimento e compromete-se a utilizar o produto de acordo com a finalidade informada.

_____ / _____ / _____

(Local e Data)

_____

(Identificação, Assinatura e CPF do Representante Legal)

O estabelecimento importador acima identificado cumpriu as exigências prescritas na Instrução Normativa a que se subordina este requerimento, portanto fica autorizada a importação.

_____ / ____ / ____

(Local e Data)

_____

(Identificação e Assinatura do FFA)

D.O.U., 15/09/2010 - Seção 1

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 31, DE 20 DE MAIO DE 2003

Aprova o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Autógenas.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV, do art. 83, do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 574, de 8 de dezembro de 1998, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, e o que consta dos Processos nos 21000.002029/2003-57 e 21000.005571/2002-81, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Autógenas, em anexo.

Art. 2º Subdelegar ao Diretor do Departamento de Defesa Animal competência para baixar atos complementares que se fizerem necessários ao cumprimento do presente regulamento.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor 30 (trinta) dias após a data de sua publicação.

MAÇAO TADANO

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA PRODUÇÃO, CONTROLE E EMPREGO DE VACINAS AUTÓGENAS

CAPÍTULO I

DAS DEFINIÇÕES

1) AMOSTRAS são materiais biológicos colhidos de animais sacrificados ou enfermos destinados ao isolamento e a identificação de agentes etiológicos.

2) CPV é a Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários.

3) ESTABELECIMENTOS FABRICANTES DE VACINAS AUTÓGENAS são estabelecimentos localizados em território nacional, que realizam diagnósticos de rotina em medicina veterinária a partir dos quais produzem vacinas autógenas.

4) PARTIDA INICIAL é a primeira partida de vacina autógena fabricada a partir de uma semente.

5) PROPRIEDADE ADJACENTE é o estabelecimento pecuário com rebanhos da mesma espécie da propriedade alvo no qual foi isolado o agente etiológico da enfermidade, que faz divisa física com a propriedade alvo ou faz parte de sistemas integrados com a introdução comprovada de animais oriundos da propriedade alvo.

6) PROPRIEDADE ALVO é o estabelecimento pecuário em que foi colhida uma amostra, diagnosticada uma enfermidade por meio do isolamento e identificação do agente etiológico.

7) SEMENTES são microorganismos isolados e identificados de animais sacrificados ou enfermos em uma determinada propriedade, utilizados para a produção de vacinas autógenas.

8) SISTEMA INTEGRADO DE PRODUÇÃO é um sistema que ocorre relação entre a propriedade alvo e a propriedade adjacente. A propriedade alvo fornece material genético ou animais. A propriedade adjacente é responsável pela produção dos animais.

9) SSA/DFA é o Serviço de Sanidade Animal da Delegacia Federal da Agricultura.

10) VACINAS AUTÓGENAS são vacinas monovalentes ou polivalentes, inativadas, imunogênicas, não tóxicas e inócuas, produzidas a partir de microorganismos isolados e identificados de animais sacrificados ou enfermos, em uma determinada propriedade na qual esteja ocorrendo enfermidades específicas, cultivadas em substratos especiais e utilizadas para controle ou prevenção de enfermidades na espécie alvo, especificamente na propriedade alvo ou propriedades adjacentes.

CAPÍTULO II

DA COLHEITA DE AMOSTRA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

1) A colheita de amostra para diagnóstico laboratorial deve ser realizada por médico veterinário.

2) A colheita, conservação e transporte de amostras para diagnóstico laboratorial devem observar os requisitos técnicos e as normas sanitárias de vigilância epidemiológica vigentes.

3) Os estabelecimentos fabricantes de vacinas autógenas, ao receberem uma amostra, devem emitir o termo de recepção de amostra em duas vias idênticas. Uma via constituirá a ordem de produção da partida inicial e a outra via acompanhará a solicitação para fabricação.

4) Para os agentes ou as espécies animais que não dispõem de legislação específica, o termo de recepção de amostra deve conter, no mínimo, as seguintes informações:

   a) Nome, informações para contato e inscrição no órgão de classe do médico veterinário que realizou a colheita;

   b) Nome da propriedade, localização e inscrição do produtor rural ou equivalente;

   c) Espécies acometidas;

d) Histórico do problema;

e) Uso de medicamentos ou vacinas;

f) Achados de necropsia;

g) Especificação do material colhido;

h) Suspeitas clínicas;

i) Data da colheita;

j) Forma de armazenamento, meio de transporte e condições de conservação da amostra no momento da recepção;

k) Hora e data da recepção;

l) Nome, assinatura e número de inscrição no órgão de classe do responsável técnico do estabelecimento fabricante de vacinas autógenas.

5) Após o isolamento e identificação do agente etiológico contido na amostra, os estabelecimentos fabricantes de vacinas autógenas devem emitir um laudo diagnóstico em duas vias idênticas. Uma via constituirá a ordem de produção da partida inicial e a outra via acompanhará a solicitação para fabricação.

6) Para os agentes ou as espécies animais que não dispõem de legislação específica, o laudo diagnóstico deve conter, no mínimo, as seguintes informações:

a) Nome, informações para contato e inscrição no órgão de classe do médico veterinário que realizou a colheita;

b) Nome da propriedade, localização e inscrição do produtor rural ou equivalente;

c) Espécies acometidas;

d) Histórico do problema;

e) Achados de necropsia;

f) Especificação do material colhido;

g) Suspeitas clínicas;

h) Identificação e condições de conservação da amostra no momento do diagnóstico;

i) Exames solicitados e realizados;

j) Resultados dos exames realizados;

k) Identificação do agente isolado;

l) Data do início e do final dos exames realizados;

m) Nome, assinatura e número da inscrição no órgão de classe do médico veterinário responsável técnico do estabelecimento fabricante de vacinas autógenas.

CAPÍTULO III

DA PRODUÇÃO

1) As etapas de produção e controle de qualidade das partidas de vacinas autógenas devem ser registradas em protocolos:

   a) Os protocolos devem observar as informações dispostas na legislação vigente, acrescidos do termo de recepção de amostra, do laudo de diagnóstico e da autorização para fabricação.

2) A cada isolamento e identificação do agente de uma amostra de uma determinada propriedade, o estabelecimento fabricante deverá solicitar autorização para fabricação de vacina autógena ao SSA/DFA da jurisdição do estabelecimento fabricante. Estão dispensadas desta autorização as fabricações das partidas subseqüentes, referentes à mesma amostra.

3) A solicitação para autorização de fabricação deverá conter as seguintes informações:

   a) Nome comercial, indicação e número do registro do produto no MAPA;

   b) Número da partida;

   c) Número de doses da partida;

   d) Termo de recepção de amostra;

   e) Laudo diagnóstico;

   f) Identificação e endereço da propriedade acometida pela enfermidade;

   g) Espécie e número de animais susceptíveis na propriedade;

   h) Identificação e endereço das propriedades adjacentes;

   i) Espécie e número de animais susceptíveis por propriedade adjacente;

   j) Identificação da semente;

   k) Número de doses por propriedade;

l) Data, nome e assinatura do responsável técnico do estabelecimento fabricante e respectivo número de inscrição no órgão de classe.

4) O SSA/DFA da jurisdição do estabelecimento fabricante deverá emitir parecer sobre a solicitação para autorização de fabricação no prazo máximo de 2 (dois) dias úteis após o recebimento da solicitação.

5) A autorização para fabricação deverá ser emitida ao estabelecimento fabricante com cópia, à CPV e aos SSA/DFA dos estados das propriedades de destino da vacina.

CAPÍTULO IV

DO CONTROLE DE QUALIDADE

1) Os substratos e ingredientes biológicos utilizados na produção e controle de qualidade das vacinas autógenas deverão ser livres de patógenos e contaminantes.

2) Os substratos e ingredientes não-biológicos utilizados na produção e controle de qualidade das vacinas autógenas devem estar de acordo com os padrões preestabelecidos de pureza e qualidade e não apresentar toxicidade na dose recomendada de uso do produto final.

2.1) As combinações usadas não devem desnaturar substâncias específicas no produto nem diminuir a potência mínima aceitável dentro do prazo de validade, quando armazenadas na temperatura recomendada.

3) Para a fabricação de vacinas autógenas, os vírus devem ser identificados quanto à família e os demais agentes devem ser identificados quanto ao gênero, espécie e sorotipo ou sorovar quando cabível.

4) A semente deve conter apenas o agente específico identificado e apresentar-se livre de patógenos e contaminantes.

5) Alíquotas das sementes de produção devem ser numeradas, identificadas, datadas e mantidas congeladas ou liofilizadas, em sala apropriada.

6) Três frascos com no mínimo 10 ml por frasco do produto final devem permanecer identificados e lacrados no estabelecimento fabricante como contra prova, por um período mínimo de 60 (sessenta) dias após o vencimento da ultima partida produzida com a mesma amostra.

7) Esterilidade:

a) Teste de esterilidade e pureza para bactérias e fungos:

a.1) As linhagens celulares, células primarias, substratos e ingredientes de origem animal usados no preparo do produto biológico preci-

sam estar livres de bactérias e fungos viáveis e deverão ser testados como descrito nesta seção;

a.1.a) Todas as partidas dos meios de cultura utilizadas nos testes de esterilidade devem ser previamente testadas quanto à sensibilidade:

a.1.a.1) Meio fluido tioglicolato com 0,5% de extrato de carne deve ser usado para pesquisar bactérias nos produtos biológicos contendo clostridios, toxoides, bacterinas e bacterinas-toxoides;

a.1.a.2) Meio fluido tioglicolato, com ou sem 0,5% de extrato de carne, que deve ser usado para testar bactérias em produtos biológicos que não sejam clostridios, toxoides, bacterinas e bacterinas-toxoides;

a.1.a.3) Meio Sabouraud deve ser usado para testar fungos em todos os produtos biológicos.

a.1.b) O mínimo de 2 (dois) e o máximo de 10 (dez) frascos devem ser usados para cada um dos meios escolhidos.

a.2) Procedimento para o teste de esterilidade do produto acabado:

a.2.a) Inóculo:

a.2.a.1) Quando o produto acabado é testado em partidas:

a.2.a.1.a) com até 100 frascos, devem ser testados 10% dos frascos ou 4 frascos, o que for maior;

a.2.a.1.b) entre 101 e 500 frascos, devem ser testados 10 frascos;

a.2.a.1.c) com mais de 500 frascos, devem ser testados 2% ou 20 frascos, o que for menor.

a.2.a.2) Um volume de 1,0 ml de cada amostra deve ser inoculado em um frasco de teste individual correspondente ao meio de cultura. Se cada amostra do recipiente final contiver menos que 2,0 ml, metade do conteúdo deve ser usado como inóculo para cada frasco-teste.

a.2.a.3) Quando linhagens celulares, células primárias ou ingredientes de origem animal são testados, pelo menos uma amostra de teste de 20,0 ml de cada lote deve ser testada. O volume de 1,0 ml deve ser inoculado em cada frasco teste do meio.

a.2.b) Incubação:

a.2.b.1) A incubação deve ser observada por um período de 14 dias, a uma temperatura de 30° C a 35° C para testar bactérias e a uma temperatura entre 20° C a 25° C para testar fungos;

a.2.b.2) Se o inoculo produzir um meio turvo, de tal forma que a falta de crescimento não possa ser determinada por exame visual, devem ser realizadas subculturas do 7° ao 11° dia, de produtos biológicos preparados a partir de clostridios, toxóides, bacterinas e bacterina-toxóides, e do 3° ao 7° dia, para outros produtos biológicos. Partes do meio turvo, em quantidades não menores que 1,0 ml, devem ser transferidas para 20 a 25 ml de meio frasco e incubadas durante o restante do período de 14 dias;

a.2.b.3) Examinar o conteúdo de todos os frascos para crescimento microbiano macroscópico durante o período de incubação. O teste será repetido quando houver crescimento.

a.2.c) Critérios de interpretação:

a.2.c.1) Para cada conjunto de frascos teste representando uma partida de um teste válido, as seguintes regras devem ser aplicadas:

a.2.c.1.a) Se nenhum crescimento for encontrado em qualquer frasco teste, a partida satisfaz os requisitos do teste;

a.2.c.1.b) Se o crescimento for encontrado em qualquer frasco teste, um reteste deve ser realizado usando o dobro de amostras não abertas do produto final;

a.2.c.1.c) Se o crescimento for encontrado em qualquer frasco do teste final, a partida ou ingredientes a serem usados no preparo do produto biológico, conforme o caso, serão insatisfatórios.

b) Teste de pureza para vírus:

b.1) O teste de pureza para vírus será realizado utilizando ovos embrionados SPF, cultivos celulares, aves SPF. Devem ser pesquisados agentes hemaglutinantes.

8) Teste de vírus ativo/residual ou teste de inativação:

a) Teste de vírus ativo/residual:

a.1) Após a inativação, no caso de antígeno viral, amostras devem ser testadas quanto a vírus residual por pelo menos 5 passagens em cultivo de células, ovo embrionado ou outro substrato ou animais de laboratório sensíveis ao vírus referido.

a.2) Critérios de interpretação:

a.2.a) A observação de evidências de efeito citopático indica presença de vírus ativo e o resultado é insatisfatório.

b) Teste de inativação:

b.1) Cada lote do produto, no caso de agente bacteriano, após a inativação, deverá ser testado em substratos específicos para a detecção da total inativação do agente;

b.2) A observação de crescimento do agente bacteriano indica resultado insatisfatório.

9) Esterilidade para mycoplasma:

a) O teste deverá ser conduzido usando o meio apropriado para cultivo de mycoplasma sp.

b) No caso de sementes, células de linhagem ou amostra de células primárias, o inóculo deverá consistir de uma alíquota de células em suspensão.

c) Inoculação de frascos:

c.1) Transferir 1 ml do inóculo para cada tubo, no mínimo de três, contendo 9 ml de meio fluido apropriado para cultivo de mycoplasma spp.

c.2) Incubação:

c.2.a) Incubar os tubos a 37° C +/- 1° durante 14 dias. Durante este tempo, deverá ser plaqueado 0,1 ml de material de cada tubo, em placa contendo meio específico para Mycoplasma spp., no 3°, 7° e 14° dia após a inoculação;

c.2.b) O controle do teste deve ser conduzido usando como inóculo para controle positivo uma cultura selecionada de Mycoplasma spp. Um controle negativo também deverá ser utilizado;

c.2.c) Todas as placas devem ser incubadas em alta umidade, em atmosfera de 4 a 6% de CO 2 , a 37° C +/- 1 por 7 dias, e

examinados com auxílio de microscópio estereoscópio com aumento de 35 a 100 vezes, ou em um microscópio ótico comum, com aumento de 100 vezes. Se em algum momento for observada viragem do indicador dos caldos, deve-se proceder ao plaqueamento.

c.2.d) Critérios de interpretação:

c.2.d.1) Observando crescimento em pelo menos uma das placas do controle positivo e ausência de crescimento nas placas do controle negativo, o teste é válido;

c.2.d.2) Sendo observadas colônias de Mycoplasma spp. em alguma placa inoculada com material a ser testado, o resultado é positivo e o produto apresenta-se insatisfatório.

10) Inativação. O produto final de cada partida deverá ser testado em substratos específicos para detecção da total inativação do agente.

11) Inocuidade (segurança): O produto final deverá ser testado quanto a inocuidade, administrando-se 0,5 ml por via intra-peritoneal em no mínimo 8 camundongos ou 1,0 ml em cobaios por via subcutânea.

Reações adversas nos animais devem ser observadas durante 7 dias. Se houver reações durante o período, a partida é considerada insatisfatória. Se ocorrerem reações não atribuídas ao produto, o teste é considerado inconclusivo e deve ser repetido.

12) Eficácia. Para aferir a eficácia da partida, deve ser utilizada sorologia ou potência ou outros testes validados. O teste deve ser realizado na partida inicial de cada amostra.

13) pH. O pH final da vacina deve estar entre 6,8 e 7,4.

CAPÍTULO V

DA VALIDADE E CONSERVAÇÃO

1) A semente isolada terá validade de 15 meses após a purificação. Findo o prazo, deverá ser inutilizada ou armazenada em área segregada da área de produção.

a) A inutilização ou armazenagem da semente devem ser comprovadas por documentação.

2) As vacinas autógenas devem ter prazo de validade máximo de 6 meses.

3) As vacinas autógenas devem ser conservadas entre 2° C e 8° C.

CAPÍTULO VI

DA COMERCIALIZAÇÃO E USO DA VACINA

1) Deve ser liberado a comercialização, o produto final que apresentar resultados satisfatórios nos testes de pureza, esterilidade, inativação e inocuidade ao quarto dia de incubação. Os testes devem ser concluídos.

2) As partidas de uma semente podem ser comercializadas antes do final do teste de eficácia da partida inicial. O teste deve ser concluído.

3) As vacinas autógenas devem ser comercializadas diretamente do estabelecimento fabricante a propriedade alvo ou adjacentes.

4) Os frascos, rótulos, bulas ou rótulo/bula deverão atender a legislação vigente acrescidos dos seguintes dizeres:

   a) "VACINA AUTÓGENA";

   b) Nome e localização da propriedade a que se destina;

   c) "Aplicar em cinco a dez animais na dose e via recomendadas pelo fabricante.

   Observar reações locais ou sistêmicas por 48h. Na ausência de reações, estender a vacinação ao plantel".

   d) "A potência e eficácia de vacinas autógenas não são estabelecidas".

CAPÍTULO VII

DISPOSIÇÕES GERAIS

1) Os estabelecimentos que fabriquem vacinas autógenas devem ser registrados no MAPA.

2) Para efeito de colheita, diagnóstico, produção, controle de qualidade e uso de vacinas autógenas, devem ser observados os dispostos na legislação vigente, referentes às exigências de instalações, responsabilidade técnica, produção, controle de qualidade, programas sanitários e boas praticas de laboratório.

3) A produção e uso de vacinas autógenas serão autorizados somente em eqüídeos, bovídeos, ovinos, caprinos, suídeos, aves, peixes e crustáceos.

4) Os estabelecimentos fabricantes de vacinas autógenas devem remeter relatórios trimestrais de produção conforme modelos específicos ao SSA/DFA e CPV.

5) É proibida a fabricação das partidas subseqüentes à inicial para propriedades diferentes das relacionadas na solicitação de autorização para fabricação.

6) Diferentes meios e metodologias validados para testes em vacinas autógenas poderão ser utilizados após aprovação da CPV.

6.1) Para efeito de testes oficiais, serão válidos os testes descritos nesta norma.

7) Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na execução da presente norma serão resolvidos pelo Departamento de Defesa Animal.

D.O.U., 21/05/2003

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 36, DE 7 DE JUNHO DE 2002

Torna obrigatória a venda sob prescrição de Médico Veterinário para lista de produtos farmacêuticos de uso veterinário (substâncias controladas).

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o 3rt. 83, inciso IV, do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 574, de 8 de dezembro de 1998, o disposto na Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969,

Considerando a necessidade de estabelecer o disciplinamento da cornercialização de produtos farmacêuticos de uso veterinário, que contenham substâncias sujeitas a controle especial, assim como regulamentar o art. 30, da Portaria Ministerial 301, de 19 de abril de 1996, e o que consta do Processo nº 21000.00133212002-51, resolve:

Art. 1º Tomar obrigatória a venda sob prescrição de médico veterinário os produtos farmacêuticos de uso veterinário que contenham as substâncias listadas no Anexo I da presente Instrução Normativa.

Art. 2º Para fins de cumprimento da presente Instrução, os estabelecimentos que fabriquem, importem, distribuam ou comerciem produtos que contenham substâncias sujeitas a controle oficial de uso veterinário, deverão atender às seguintes determinações:

I - Estabelecimento Fabricante ou importador:

a) manter guardado, sob o encargo do responsável técnico, em local exclusivo para esse fim e chaveado, as substâncias ou produtos constantes do Anexo I desta Instrução Normativa;

b) manter em cadastro próprio, pelo período de 12 (doze) meses, a relação com nome e endereço dos distribuidores adquirentes dos produtos, assim corno o quantitativo comercializado;

c) dar ciência aos seus distribuidores da obrigatoriedade prevista nesta Instrução Normativa;

d) encaminhar 1rimestrn1mente, à Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários do Departamento de Defesa Animal, a relação com o nome e endereço dos distribuidores adquirentes, assim como o quantitativo comercializado.

II - Estabelecimento Distribuidor:

a) cumprir a determinação prevista no inciso I, alínea "a", deste artigo;

b) manter em cadastro próprio, pelo período de 12 (doze) meses, a relação com nome e endereço dos adquirentes dos produtos, assim como o quantitativo comercializado;

c) dar ciência aos revendedores da obrigatoriedade prevista nesta Instrução Normativa;

d) encaminhar trimestralmente, à Delegacia Federal de Agricultura do estado onde se localiza o estabelecimento, a relação com nome e endereço dos revendedores que adquiram os produtos, assim corno o quantitatvo comercializado.

III - Estabelecimento Comercial;

a) cumprir a determinação prevista no inciso I, alínea "a", deste artigo;

b) exigir, do adquirente dos produtos constantes do Anexo I, a receita assinada por médico veterinário;

c) manter em livro próprio, em ordem cronológica, o cadastro ou registro com o nome e endereço completo do adquirente, assim como o quantitativo dos produtos adquiridos e cedidos;

d) manter em arquivo próprio a 1ª via da receita emitida pelo médico veterinário;

e) encaminhar trimestralrnente, à Delegacia Federal de Agricultura do estado onde se localiza o estabelecimento, a relação com o nome dos compradores e o quantitativo comercializado.

Art. 3º A receita deverá ser emitida de acordo com o modelo do Anexo II, em duas vias devidamente identificadas, cuja prescrição deverá conter nome da substância, indicação médica, duração do tratamento e quantidade do produto.

Art. 4º O não cumprimento das disposições previstas na presente Instrução implicará nas sanções previstas no *Decreto-Lei 467/69.*

Art. 5º A lista constante do anexo, será atualizada sempre que for necessário.

Art. 6º Esta Instrução Normativa entra em vigor 30 (trinta) dias após a data da sua publicação.

LUIZ CARLOS DE OLIVEIRA

ANEXO I

LISTA DE SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL.

1. Acepromazina;
2. Azaperone;
3. Boldenona;
4. Butorfanol;
5. Cetamina;
6. Diazepan;
7. Estanorolol;
8. Propofol;
9. Romifidina;
10. Tartarato de Ergometrina;
11. Testosterona;
12. Tetracaína;
13. Tiletamina;
14. Xilazina;
15. Zolazepan.
16. Embutramida
17. Iodeto de Mebezonio

ANEXO II

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

1ª VIA FARMACIA

2ª VIA PACIENTE

Nome Completo:

CRMV: UF: Nº:

Endereço Completo e Telefone:

Cidade: UF:

Paciente:

Espécie animal:

Endereço:

Prescrição

IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR

IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR

Nome:

Ident.: Órg. Emissor:

End:

Cidade: UF:

Telefone:

RESPONSÁVEL TÉCNICO -CRMV Nº DATA___/___/___.

D.O.U., 11/06/2002 - Seção 1

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA Nº 37, DE 8 DE JULHO DE 1999

Produtos dispensados de registro.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 83 do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 574, de 8 de dezembro de 1998 e o art. 28 do Regulamento da Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem e/ou Comerciem, aprovado pelo Decreto nº 1.662, de 6 de outubro de 1995,

Considerando a definição constante do parágrafo único do art. 1º do Decreto - Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, que diz: " Entende-se por produtos de uso veterinário, para efeito deste Decreto - Lei todos os preparados de fórmula simples ou complexa, de natureza química, farmacêutica, biológica ou mista, com propriedades definidas e destinadas a prevenir, diagnosticar ou curar doenças dos animais, ou que possam contribuir para a manutenção da higiene animal";

Considerando o disposto no art. 1º do Regulamento da Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem e/ou Comerciem, que diz: " Todo produto veterinário deverá ser registrado junto ao Departamento de Defesa Animal da Secretaria de Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura e do Abastecimento, segundo as normas estabelecidas no presente Regulamento";

Considerando ainda as dúvidas suscitadas quanto a obrigatoriedade do registro de algumas categorias de produtos de acordo com o estabelecido no Decreto - Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969 resolve:

Art. 1º Por não se enquadrarem na definição constante das normas legais referidas no art. 1º, do citado Regulamento por não se destinarem a prevenir, diagnosticar ou curar doenças dos animais e por não terem ação sobre agentes patógenos que acometem os animais e que não ofereçam riscos ao meio ambiente, a saúde animal e humana, ficam dispensados de registro os seguintes produtos:

I – Produtos de uso exclusivo para embelezamento e desprovidos de ação profilática e terapêutica, apresentados sob a forma de xampus, sabões, sabonetes, condicionadores, talcos, loções, pastas, gel, líquidos concentrados líquidos premidos e outros assemelhados;

II – Instrumental cirúrgico, materiais para suturas, gases, gesso, bandagem elástica, pensos, esparadrapo pistolas, seringas e agulhas para injeção, sondas, estetóscopio e aparelhos diversos para o uso em medicina veterinária;

III – Artigos de seleiro ou de correeiro, para quaisquer animais, incluíndo as trelas, joelheiras, focinheiras, mantas de selas e artigos semelhantes, de couro natural ou reconstituído e de quaisquer outras matérias;

IV – Areia para deposição de excrementos e/ou micção dos animais;

V – Artefatos, acessórios e objetos de metal, de plástico, de couro, de madeira, de tecido e de outros materiais destinados a identificação, adestramento e/ou contenção de animais;

VI – Produtos para aplicação em superfícies como tapetes, cortinas, paredes, muro, móveis, almofadas e assemelhados, destinados exclusivamente a manter os cães e gatos afastados do local em que foram aplicados e desprovidos de ação profilática e terapêutica, apresentados sob a forma de cristais, grânulos, peletes, spray líquidos concentrados, líquidos premidos e outros.

Art. 2º Os textos dos rótulos, rótulos – bulas, bulas, cartuchos, cartuchos – bulas e demais impressos dos produtos de que tratam os incisos I e VI, deverão estar escritos em vernáculo e conterão:

nome do produto: no painel principal da embalagem;

"Uso Veterinário": em seguida e abaixo do nome do produto;

peso ou volume;

formula: especificando o(s) seu(s) componente(s) pelo(s) nome(s) técnico(s), no painel principal da embalagem;

indicações de uso, modo de usar com instruções claras, para o manuseio seguro e correta aplicação;

responsabilidade técnica, sigla da respectiva autarquia profissional e o número da inscrição;

dados do proprietário e fabricante e/ou representante legal, quando se tratar de produto importado: razão social, CNPJ e endereço completo, no painel principal da embalagem;

fazer constar a frase "Produto isento de registro", no painel principal da embalagem;

nº da partida – usar três dígitos para identificar a partida, com numeração seqüencial, crescente, expressa em algarismo arábico, a partir de 001, seguido de uma barra e os dois dígitos finais do ano da fabricação; retornando à numeração inicial, a partir da primeira partida fabricada no início de cada ano. Esta exigência aplicar-se- á, cada produto indistintamente;

fabricação – data na qual o produto foi fabricado, usar as três primeiras letras do mês, seguida de uma barra e os dois dígitos finais do ano da fabricação;

vencimento – para indicar o espaço de tempo em que o produto mantém as suas propriedades, quando conservado na embalagem original e sem avarias, em condições de armazenamento e utilização, devendo se aposto pôr extenso na rotulagem (00 ano(s) após a data da fabricação);

cuidados para conservação, quando couber;

quando apresentado em aerossóis deverão conter as seguintes frases de advertência: "inflamável: não perfure o vasilhame mesmo vazio". "Não jogue no fogo ou incinerador, perigo de aplicação próximo de chamas".

Art. 3º Os estabelecimentos que fabriquem e/ou importem os produtos de que tratam os incisos I e VI ficam obrigados ao registro, para fins de funcionamento, no Serviço, Seção ou Setor de Sanidade Animal do Ministério da Agricultura e do Abastecimento, nos Estados ou Distrito Federal, em que estiver sediado estabelecimento, em conformidade com os dispositivos legais vigentes.

Parágrafo único. O Serviço de Sanidade Animal do Ministério da Agricultura e do Abastecimento, no Estados ou Distrito Federal, mediante a vistoria técnica, nos estabelecimentos

de que trata este artigo, para comprovação das boas praticas de fabricação e controle, e expedirá documento de licenciamento para seu funcionamento.

Art. 4º Os produtos de que trata esta Instrução não poderão ser descritos e nem se apresentar com rotulagem (rótulo, rótulo – bulas, bulas, cartuchos, cartuchos – bulas e demais impresso) que:

I – contenha denominações, vocábulos, sinais, símbolos, emblemas, ilustrações ou outras representações gráficas que possam fazer com que a referida informação seja falsa, incorreta, insuficiente ou que possam induzir equívoco, erro, confusão ou engano em relação à verdadeira natureza, composição, origem, tipo, quantidade, qualidade, duração, modo de usar e aplicação ou que atribuam ao produto, procedências, finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possuam.

Art. 5º É proibida a inclusão ou menção de indicações ou expressões, mesmos subjetivas, de qualquer ação terapêutica ou tratamento, na rotulagem e na propaganda dos produtos de que trata esta Instrução.

Art. 6º O disposto no artigo anterior aplica-se a todos os meios de divulgação, comunicação, e publicidade, tais como cartazes, anúncios, folhetos, referências em programações radiofônicas ou televisas, filme e outras modalidades.

Art. 7º Os estabelecimentos a que se refere a presente Instrução, ficam obrigados a cadastrar produtos de que tratam os incisos I e VI, do art. 1º desta Instrução, no Serviço, Seção ou Setor de Sanidade Animal do Ministério da Agricultura e do Abastecimento, em que estiver sediado o estabelecimento, mediante comunicação ou envio de disquete com antecedência mínima de trinta dias à sua comercialização, contendo:

I – nome comercial do produto (completo);

II – fórmula qualitativa e quantitativa;

III – finalidade, modo de conservação;

IV – data do lançamento no mercado.

Art. 8º A inobservância ou a desobediência ao disposto nesta instrução configura infração sanitária ficando os infratores, pessoas físicas e/ou jurídicas, sujeitas às penalidades cabíveis na forma do Decreto - Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, combinado com a Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990 – Código de Defesa do Consumidor.

Art. 9º Esta Instrução entra em vigor na data de sua publicação, ficando revogada a *Portaria nº 17, de 9 de março de 1999.*

LUIZ CARLOS DE OLIVEIRA

(Of. nº 42/99) D.O.U., 14/07/1999.

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA N° 40, DE 30 DE JUNHO DE 2008

Dispõe sobre a importação de animais, vegetais, seus produtos, derivados e partes, subprodutos, resíduos de valor econômico e dos insumos agropecuários constantes do Anexo desta Instrução Normativa, que atenderá aos critérios regulamentares e aos procedimentos de fiscalização, inspeção, controle de qualidade e sistemas de análise de risco, fixados pelos setores competentes do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA e observarão as normas para registro no SISCOMEX.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, e tendo em vista o que consta do Processo nº 21000.008955/2007-60, resolve:

Art. 1º A importação de animais, vegetais, seus produtos, derivados e partes, subprodutos, resíduos de valor econômico e dos insumos agropecuários constantes do Anexo desta Instrução Normativa atenderá aos critérios regulamentares e aos procedimentos de fiscalização, inspeção, controle de qualidade e sistemas de análise de risco, fixados pelos setores competentes do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA e observarão as normas para registro no SISCOMEX.

Art. 2º As importações referidas no art. 1º desta Instrução Normativa, que demandem autorização prévia de importação, deverão ter as informações e exigências técnicas incluídas no campo "TEXTO DIAGNÓSTICO NOVO", e seu embarque autorizado eletronicamente, em campo próprio do Licenciamento de Importação - LI no SISCOMEX, pelos setores técnicos competentes do MAPA.

§ 1º Para as autorizações prévias de importação que exijam parecer de mais de um setor técnico, cada setor deverá incluir, no campo "TEXTO DIAGNÓSTICO NOVO" do LI, as informações e exigências técnicas a serem cumpridas e colocar o LI em exigência; caberá ao último setor a se manifestar posicionar o LI em embarque autorizado.

§ 2º Para os casos de substituição do LI, decorrentes de alterações específicas em informações de caráter monetário, cambial e tributário, sem implicações para a fiscalização de competência do MAPA, e cujo embarque já tenha sido previamente autorizado no LI substituído, fica o LI substitutivo dispensado de nova manifestação do setor técnico competente.

Art. 3º Para fins de controle sanitário, fitossanitário, zoossanitário e de qualidade dos produtos agropecuários importados, serão adotados os seguintes procedimentos:

I - PROCEDIMENTO I: produtos sujeitos ao deferimento do licenciamento de importação junto ao SISCOMEX após a conferência documental, fiscalização e inspeção sanitária, fitossanitária e de qualidade.

A fiscalização e inspeção dar-se-ão quando da chegada da mercadoria e antes do despacho aduaneiro;

II - PROCEDIMENTO II: produtos sujeitos à autorização prévia de importação, antes do embarque, e ao deferimento do licenciamento de importação junto ao

SISCOMEX após a conferência documental, fiscalização e inspeção sanitária, fitossanitária e de qualidade.

A fiscalização e inspeção dar-se-ão quando da chegada da mercadoria e antes do despacho aduaneiro;

III - PROCEDIMENTO III: produtos sujeitos à autorização prévia de importação, antes do embarque, e ao deferimento do licenciamento de importação junto ao SISCOMEX após a conferência documental e de conformidade do lacre, da temperatura, da rotulagem e da identificação, antes do despacho aduaneiro. A fiscalização e a inspeção sanitária, fitossanitária e de qualidade serão realizadas em estabelecimento de destino registrado ou relacionado no MAPA; e

IV - PROCEDIMENTO IV: produtos sujeitos à autorização prévia de importação, antes do embarque, dispensados de fiscalização e inspeção sanitária, fitossanitária e de qualidade no ponto de ingresso, devendo ser submetidos à conferência documental e posterior deferimento do licenciamento de importação junto ao SISCOMEX, antes do despacho aduaneiro. A fiscalização e a inspeção sanitária, fitossanitária e de qualidade poderão ser realizadas em estabelecimento de destino registrado ou relacionado no MAPA.

§ 1º O licenciamento de importação somente será deferido após o cumprimento das exigências estabelecidas pelo MAPA.

§ 2º Para produtos sujeitos aos procedimentos II, III e IV, em caso de não cumprimento das exigências para autorização prévia de importação, o licenciamento de importação junto ao SISCOMEX deverá ser indeferido pelos setores técnicos competentes do MAPA.

§ 3º Na ocasião do deferimento ou indeferimento do LI, será registrado no campo "TEXTO DIAGNÓSTICO NOVO" o número do Termo de Fiscalização, com a indicação do local e responsável pela sua emissão, bem como o motivo do indeferimento, quando for o caso.

§ 4º Para os casos em que seja exigida autorização de importação previamente ao embarque da mercadoria, o Fiscal Federal Agropecuário responsável pelo deferimento levará em consideração a data da autorização de importação, do setor técnico competente, e a data do embarque descrita no conhecimento ou manifesto de carga, para registrar ou não restrição à data do embarque.

§ 5º Caberá aos setores técnicos competentes do MAPA definir as informações obrigatórias que deverão ser fornecidas pelo importador ou seu representante legal, no campo 'INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES' do LI a ser analisado, e fixar, em ato normativo específico, as orientações complementares necessárias à implementação dos procedimentos técnico-administrativos do licenciamento de importação de produtos e insumos agropecuários.

Art. 4º Os produtos agropecuários sujeitos aos procedimentos de que trata o art. 3º estão relacionados no Anexo desta Instrução Normativa e suas atualizações serão disponibilizadas na rede mundial de computadores, página eletrônica do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, www.agricultura.gov.br - Vigilância Agropecuária.

§ 1º Caberá aos setores técnicos competentes do MAPA determinar a inclusão ou exclusão de produtos ou conjuntos de produtos relacionados no Anexo desta Instrução Normativa, bem como os respectivos procedimentos, em função de alteração da legislação vigente, mudança da condição sanitária ou fitossanitária do país exportador, ou alteração dos processos de produção, manipulação, transporte ou armazenamento e controle de qualidade de produtos.

§ 2º Caberá à Secretaria de Defesa Agropecuária solicitar à Secretaria de Comércio Exterior do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior - SECEX/MDIC a inclusão ou exclusão de produtos ou conjuntos de produtos sujeitos à anuência do MAPA e atualizar a listagem constante do anexo na rede mundial de computadores, página eletrônica do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, www.agricultura.gov.br - Vigilância Agropecuária.

Art. 5º A fiscalização e a inspeção sanitária, fitossanitária e de qualidade, bem como o procedimento administrativo do Licenciamento de Importação no SISCOMEX, serão realizados por Fiscal Federal Agropecuário, respeitadas as competências técnicas e profissionais. Parágrafo único. Os procedimentos de conferência documental e de conformidade de lacre, de temperatura, de rotulagem e de identificação poderão ser realizados por servidor capacitado do MAPA, sob a supervisão de Fiscal Federal Agropecuário.

Art. 6º Esta Instrução Normativa entra em vigor 30 (trinta) dias após a data de sua publicação.

Art. 7º Fica revogada a *Instrução Normativa Ministerial nº 67, de 19 de dezembro de 2002*.

ATUALIZAÇÕES DAS TABELAS DOS PRODUTOS E INSUMOS AGROPECUÁRIOS IMPORTADOS SOB ANUÊNCIA DO MAPA, EM CONSONÂNCIA COM O ART. 4º DESTE INSTRUMENTO

IMPORTAÇÃO ANIMAL E VEGETAL

ANEXO – *consultar Sislegis*

ANEXO ORIGINAL PUBLICADO NO DOU, 04/07/2008 - Seção 1

ANEXO* – *consultar Sislegis*

(*) Publicado no D.O.U., 04/07/2008, por ter sido omitido no DOU de 1º-7-2008, Seção 1.

REINHOLD STEPHANES

D.O.U., 01/07/2008 - Seção 1.

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 41, DE 30 DE AGOSTO DE 2011

Alterar os arts. 14 e 15 do Anexo I da Instrução Normativa nº 26, de 09 de julho de 2009.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, Parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei, nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.005898/2011-43, resolve:

Art. 1º Alterar os arts. 14 e 15 do Anexo I da Instrução Normativa nº 26, de 09 de julho de 2009, que passam a vigorar com seguinte redação:

"Art. 14. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário com indicação para animais destinados à produção de alimentos, sem a especificação do período de carência, bem como os que possuem, mas não apresentaram quando da concessão de registro, dispõem de prazo até 31 de dezembro de 2012, para apresentarem os estudos que demonstrem o período de carência a ser observado, em conformidade com o artigo 6° deste regulamento.

§ 1º Até o cumprimento da exigência constante do caput deste artigo, dos rótulos desses produtos devem constar um período de carência provisório definido de acordo com o produto de referência, aumentado, em no mínimo, 50% (cinqüenta por cento) do período original.

§ 2º As empresas detentoras do registro desses produtos terão um prazo de 60 (sessenta) dias a contar da publicação desta Instrução Normativa para apresentar ao MAPA os novos rótulos para aprovação, com as informações previstas no § 1º.

§ 3º O descumprimento dos prazos estabelecidos no presente artigo implicará a suspensão imediata da fabricação e comercialização do produto." (NR) "

Art. 15. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário de longa ação ou ação prolongada dispõem do prazo até 31 de dezembro de 2012 para demonstrarem que seus produtos, quando comparados com outra formulação registrada de ação convencional (não prolongada), obtêm concentração plasmática ou tecidual eficaz mínima, por um período mínimo de tempo 80% (oitenta por cento) superior ao período de tempo obtido pela formulação de ação convencional.

....." (NR)

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

MENDES RIBEIRO FILHO

D.O.U., 31/08/2011 - Seção 1

SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 48, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2011

Proíbe em todo o território nacional o uso em bovinos de corte criados em regime de confinamentos e semi-confinamentos, de produtos antiparasitários que contenham em sua formulação princípios ativos da classe das avermectinas

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso das atribuições que lhe confere os artigos 10 e 42 do Anexo I do Decreto nº 7.127, de 4 de março de 2010, tendo em vista o disposto no decreto nº 5053, de 22 de abril de 2004 e o que consta do processo nº 21000.014393/2011-70, resolve:

Art. 1º Proibir em todo o território nacional o uso em bovinos de corte criados em regime de confinamentos e semi-confinamentos, de produtos antiparasitários que contenham em sua formulação princípios ativos da classe das avermectinas, cujo período de carência ou de retirada descrito na rotulagem seja maior do que vinte e oito dias.

Parágrafo único: a proibição prevista no caput se aplica também ao uso em bovinos de corte criados em regime extensivo, na fase de terminação.

Art. 2º O descumprimento do disposto nesta Instrução Normativa ensejará ao infrator as penas da lei.

Art. 3º - Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA N° 50 DE 23 DE SETEMBRO DE 2008

Aprova o Regulamento Técnico para a Produção, Controle de Qualidade, Comercialização e Emprego de Vacinas Contra a Febre Aftosa.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o disposto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e o que consta do Processo nº 21000.002228/2007-99, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA A PRODUÇÃO, CONTROLE DA QUALIDADE, COMERCIALIZAÇÃO E EMPREGO DE VACINAS CONTRA A FEBRE AFTOSA, na forma do Anexo à presente Instrução Normativa.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor no prazo de 60 (sessenta) dias após a data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a *Portaria MARA nº 713, de 1º de novembro de 1995*.

REINHOLD STEPHANES

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA A PRODUÇÃO, CONTROLE DA QUALIDADE, COMERCIALIZAÇÃO E EMPREGO DE VACINAS CONTRA A FEBRE AFTOSA

CAPÍTULO I

DO OBJETO E DAS DEFINIÇÕES

Art. 1º Fica instituído o Regulamento Técnico para a Produção, Controle da Qualidade, Comercialização e Emprego de Vacinas contra a Febre Aftosa a ser seguido pelos estabelecimentos que fabriquem ou importem vacinas contra a febre aftosa.

Art. 2° Para efeito desta Instrução Normativa, entende-se por:

I - ANTÍGENOS: são componentes biológicos, purificados, padronizados, inativados, específicos e sensíveis, capazes de estimular uma resposta imune;

II - APRESENTAÇÃO: tipo de embalagem, volume e número de doses;

III - 0 DPV: Zero dia da vacinação;

IV - 28 DPV: Vinte e oito dias pós-vacinação;

V - 28 DPR: Vinte e oito dias pós-revacinação;

VI - 42 DPV: Quarenta e dois dias pós-vacinação;

VII - 84 DPV: Oitenta e quatro dias pós-vacinação;

VIII - PARTIDA: quantidade de um produto produzida em um ciclo final de fabricação (fabricação da primeira monovalente, inativação, formulação e envase), cuja característica essencial é a homogeneidade e a identificação sob um mesmo código alfanumérico;

IX - SEMENTE DE TRABALHO (WORK SEED): toda e qualquer amostra de vírus derivada da semente mãe, destinada à fabricação de antígenos, multiplicada ou replicada segundo os mesmos métodos de multiplicação da semente mãe, mantidas as condições de segurança, pureza, imunogenicidade e potência; e

X - SEMENTE MÃE (MASTER SEED): toda e qualquer amostra de semente inicial de vírus, células ou outro substrato destinada à fabricação de semente de trabalho, multiplicada ou replicada, mantidas as condições de segurança, pureza, imunogenicidade e potência.

CAPÍTULO II

DA PRODUÇÃO DA VACINA

Art. 3º Os substratos e ingredientes utilizados na produção e controle da qualidade das vacinas de que trata o presente Regulamento devem estar de acordo com os padrões de pureza e qualidade preestabelecidos em farmacopéia ou literatura técnico-científica reconhecida internacionalmente.

Parágrafo único. As combinações e os substratos utilizados na formulação não devem alterar substâncias específicas da vacina, diminuir a potência mínima exigida dentro do prazo de validade da mesma e nem a resposta imunológica durante o período de imunidade estabelecido.

Art. 4º As partidas de vacinas contra a febre aftosa comercializadas no Brasil serão produzidas a partir das cepas de vírus da febre aftosa devidamente autorizadas e fornecidas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA.

Art. 5º Os estabelecimentos fabricantes de vacinas contra a febre aftosa somente poderão manipular e manter cepas ou amostras de vírus da febre aftosa autorizadas pelo MAPA.

Art. 6º As sementes mãe e as sementes de trabalho devem conter apenas o agente específico identificado e apresentarem-se livres de outros patógenos e contaminantes.

Art. 7º O estabelecimento fabricante ou importador deve comunicar ao Serviço de Fiscalização Agropecuária - SEFAG da Superintendência Federal de Agricultura - SFA da sua jurisdição a programação anual de fabricação ou importação, até trinta dias após o recebimento da comunicação da demanda oficial de vacinas pelo MAPA.

Art. 8º As etapas de produção e de controle da qualidade das partidas de vacinas devem ser realizadas conforme relatório técnico do registro do produto aprovado pelo MAPA e registradas em protocolos específicos, obedecendo às determinações deste regulamento e as normas de Boas Práticas de Fabricação vigentes no Brasil.

CAPÍTULO III

DO CONTROLE DA QUALIDADE NO PROCESSO DE PRODUÇÃO DA VACINA

Art. 9º O estabelecimento fabricante de vacina contra a febre aftosa deve realizar controle da qualidade durante o processo de fabricação da vacina, visando assegurar:

I - que as matérias-primas utilizadas foram aprovadas pelo controle da qualidade;

II - a realização dos testes de tipificação, pureza e titulação nas sementes mãe e de trabalho;

III - que os substratos biológicos utilizados na fabricação e controle da qualidade sejam livres de agentes contaminantes;

IV - a manutenção de amostras representativas dos insumos utilizados na formulação do produto final, por lote da matéria-prima, no mínimo por um ano após seu vencimento;

V - a utilização de matérias-primas dentro do prazo de validade especificado pelo fabricante;

VI - a realização de pesquisa de vírus residual ativo ao final da etapa de inativação de cada lote de antígeno monovalente, sobre uma amostra equivalente a no mínimo duzentas doses de vacina, utilizando cultivos celulares ou outros substratos autorizados pelo MAPA; e

VII - a realização da cinética de inativação.

CAPÍTULO IV

DO CONTROLE DA QUALIDADE NO PRODUTO ACABADO

Art. 10. Somente poderá ser comercializada a partida de vacina contra a febre aftosa previamente submetida pelo fabricante aos processos de controle de esterilidade, de vírus residual ativo, de potência e de proteínas não estruturais.

Parágrafo único. A liberação para a comercialização de cada partida será feita pelo MAPA mediante a realização de testes oficiais ou a aceitação pela Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários do Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários - CPV/DFIP dos resultados dos testes realizados pelo fabricante.

Art. 11. Toda partida de vacina deve ser eficiente, livre de vírus residual ativo, de fungos e bactérias aeróbias e anaeróbias.

Art. 12. A esterilidade e eficiência dos meios de cultura utilizados devem ser avaliadas pelo fabricante e pelo laboratório oficial, antes do início do teste ou paralelamente à realização da prova de esterilidade do produto.

Art. 13. Os testes de esterilidade do produto devem ser realizados conforme as normas a serem publicadas pelo MAPA.

Art. 14. Para pesquisa de vírus ativo no produto acabado, deverá ser adotada uma das seguintes metodologias:

I - controle de vírus residual ativo utilizando cultivos celulares:

a) utilizando-se amostra equivalente a no mínimo duzentas doses de vacina, o antígeno eluído e concentrado dez vezes deve ser inoculado em garrafas estacionárias ou rotantes com monocamadas de células BHK21 clone 13, células IBRS2 ou outros substratos celulares comprovadamente sensíveis ao vírus da febre aftosa autorizados pelo MAPA; o volume do inóculo por garrafa depen-

derá do tamanho da mesma; As células deverão ser cultivadas e observadas por quarenta e oito horas e previamente à inoculação o meio de crescimento será substituído por meio de manutenção; serão realizadas três passagens, em cada uma deve ser incluída uma garrafa controle sem inoculação;

a colheita de cada garrafa é feita desprezando-se 60% (sessenta por cento) do meio e congelando-se o restante; a segunda e a terceira passagens serão feitas de garrafa a garrafa, a partir dos antígenos descongelados das passagens anteriores; o tempo de incubação será de vinte e quatro horas para a primeira passagem e no mínimo de quarenta e oito horas para as demais; a temperatura de incubação em todas as passagens será de 36°C +/- 1°C (trinta e seis graus centígrados mais ou menos um grau centígrado);

b) os cultivos celulares de cada passagem serão examinados ao microscópio em busca de alterações compatíveis com efeito citopático;

c) caso ocorra suspeita de efeito citopático, uma amostra do sobrenadante deverá ser submetida a testes sorológicos para tipificação viral por metodologia autorizada pelo MAPA;

d) caso não sejam observadas alterações nos cultivos celulares, o sobrenadante da terceira passagem será examinado para detectar a presença de vírus por fixação de complemento; e

e) em caso de detecção de vírus residual ativo em qualquer uma das fases do teste, a partida de vacina será considerada reprovada, devendo ser inutilizada de acordo com as normas de biossegurança vigentes;

II - controle de vírus residual ativo utilizando bovinos:

a) para cada partida da vacina, serão utilizados no mínimo três bovinos maiores de doze meses de idade, em bom estado sanitário e de nutrição, que não tenham sido vacinados contra febre aftosa, nem haver padecido da enfermidade e cujos soros não possuam anticorpos para o vírus da febre aftosa;

b) cada bovino será inoculado por via intradermolingual em vinte pontos com 0,1mL (zero vírgula um mililitro) de vacina por ponto e todos deverão ser observados diariamente, durante dez dias; e

c) em caso de aparecimento de lesões e sintomas de febre aftosa nos animais testados, a partida de vacina será considerada REPROVADA, devendo ser inutilizada de acordo com as normas de biossegurança vigentes.

Art. 15. Para fins de teste de vírus residual ativo no produto acabado, cada fabricante deve informar a metodologia para a quebra de emulsão (eluição do antígeno) de sua formulação.

Art. 16. As partidas de vacina deverão ser submetidas à avaliação da tolerância de bovinos à vacinação, aplicando uma dose de vacina pela via de administração

recomendada pelo fabricante, observando-se as boas práticas clínicas, em dezoito bovinos, com idade de dezoito a vinte e quatro meses, homogêneos, em bom estado sanitário e de nutrição.

§ 1º Quando administrada, a vacina não deve produzir sinais clínicos de febre aftosa ou qualquer reação indesejável local ou sistêmica na espécie alvo.

§ 2º Para a realização desta prova, poderão ser considerados os mesmos bovinos utilizados na prova de potência.

§ 3º Os animais deverão ser observados no mínimo duas vezes, sendo a primeira observação no dia zero e a segunda aos 28 DPV. Os bovinos não poderão apresentar reações indesejáveis atribuídas à vacina durante o teste.

§ 4º Consideram-se reações indesejáveis para efeito da prova de tolerância a morte, a torção e a rigidez do pescoço, os transtornos de locomoção e os nódulos em que a média das áreas do grupo observado seja igual ou superior a $45cm^2$ (quarenta e cinco centímetros quadrados).

§ 5º Ocorrendo qualquer das reações dispostas no § 4º deste artigo, em um ou mais animais, a aprovação da partida de vacina ficará condicionada à análise técnica do MAPA. Se necessário, a vacina será reavaliada, repetindo-se a vacinação em outro grupo de dezoito animais. Persistindo as reações, a vacina será considerada REPROVADA.

§ 6º Quando utilizados os bovinos da prova de potência para realização da prova de tolerância, em caso de observação de reações indesejáveis, o teste de potência deve ser continuado até a sua conclusão.

Art. 17. Para a avaliação da potência no produto acabado, será utilizada a prova ELISA-CFL com sangria aos 28DPV ou a prova de Proteção à Generalização Podal-PGP com desafio aos 84DPV.

Art. 18. A avaliação da potência pela prova ELISA CFL deverá ser adotada de acordo com a seguinte metodologia:

I - utilizar bovinos, com idade entre dezoito e vinte e quatro meses, com peso mínimo de duzentos quilos, homogêneos, em bom estado sanitário e de nutrição, que não tenham sido previamente vacinados contra a febre aftosa, nem haver padecido da enfermidade, quarentenados por no mínimo dez dias antes de serem submetidos à vacinação e cujos soros não possuam anticorpos contra o vírus da febre aftosa;

II - poderão ser utilizados animais de faixa etária menor que a definida no inciso anterior, após autorização do DFIP, desde que a metodologia para a realização da prova tenha a correlação estabelecida com a metodologia de referência definida pelo MAPA;

III - Os bovinos serão selecionados através de prova laboratorial do tipo ELISA--*Screening* , com metodologia a ser publicada pelo MAPA;

IV - vacinar dezoito bovinos por partida testada, com 1 (uma) dose de vacina contra a febre aftosa, na via indicada pelo fabricante;

V - em cada teste oficial deve ser incluída, no mínimo, uma vacina de referência com resultados conhecidos, obtidos pela mesma metodologia;

VI - a cada teste realizado, independente do número de partidas avaliadas por teste, deverão ser agregados dois bovinos não vacinados como testemunhos para fins de validação da prova, os quais devem permanecer negativos ao final da prova;

VII - o sangue dos bovinos será colhido no momento da vacinação dia zero e aos 28DPV; os bovinos cujos soros ao dia zero apresentarem títulos de anticorpos contra o vírus da febre aftosa superiores aos que serão estipulados pelo MAPA serão excluídos da prova;

VIII - serão utilizadas micro placas com 96 cavidades para a distribuição e a inoculação dos soros de teste e controles, sendo suas diluições e *layout* de prova padronizados e definidos pelo MAPA;

IX - cada micro placa deve conter controles de antígeno (todos os reagentes, menos os soros) e branco (todos os reagentes, menos o antígeno e os soros);

X - as placas devem ser lidas em espectrofotômetro, com filtro de 492nm (quatrocentos e noventa e dois nanômetros), subtraindo o valor da média das densidades óticas (DO) do branco de todas as leituras;

XI - o título 50% (cinqüenta por cento) de ELISA-CFL com anticorpos policlonais, de um soro frente ao vírus da febre aftosa está definido pela recíproca da diluição deste soro, expresso em log de base 10, que proporciona uma DO igual a 50% (cinqüenta por cento) da média das DO obtidas no controle do antígeno;

XII - a prova será considerada válida quando não for constatada nenhuma anormalidade e após a leitura em espectrofotômetro, os valores obtidos pelos controles estiverem contidos dentro dos limites estabelecidos pelo fabricante dos reagentes utilizados na prova;

XIII - os títulos de anticorpos em ELISA-CFL dos soros de teste dos bovinos serão transformados e expressos em Expectativa Percentual de Proteção (EPP), segundo a tabela de correlação dos níveis de anticorpos versus Proteção à Generalização Podal (PGP) aprovada pelo MAPA; calcular para cada partida de vacina a média de EPP excluindo-se os soros com maior e menor título;

XIV - uma partida de vacina é considerada APROVADA quando a média das EPPs for igual ou superior a 80% (oitenta por cento) para cada um dos antígenos testados;

XV - uma partida de vacina é considerada REPROVADA quando a média das EPPs for inferior a 80% (oitenta por cento) em pelo menos um dos antígenos testados;

XVI - A contraprova quando solicitada, deverá ser realizada frente ao(s) antígeno(s) no(s) qual(is) a partida não obteve aprovação no primeiro teste, utilizando-se um novo grupo de dezoito animais, sem a exclusão da possibilidade de utilização dos demais antígenos.

Art. 19. A avaliação da potência pela prova de Proteção à Generalização Podal em Bovinos (PGP) deve ser realizada pelo MAPA de acordo com a seguinte metodologia:

I - utilizar bovinos, com as características descritas no art. 18, inciso I deste Regulamento; os bovinos serão selecionados através de prova laboratorial do tipo ELISA-*Screening* ;

II - selecionar vinte bovinos e vacinar dezessete deles com uma dose da vacina, pela via indicada pelo fabricante, mantendo-se três bovinos testemunhos sem vacinação;

III - Aos 84DPV selecionar dezesseis bovinos vacinados e dois bovinos testemunhos não vacinados e inocular 0,2 mL de uma suspensão de vírus desafio, que contenha 10.000 Dose Infectante (DI) 50% bovinos, por via intradermo-lingual, em dois pontos no volume de 0,1mL por ponto;

IV - utilizar vírus desafio de origem bovina, proveniente de epitélio lingual, conservado em temperatura igual ou inferior a -70ºC (setenta graus centígrados negativos), sob a forma de suspensões virulentas glicerinadas monovalentes fracionadas; essas suspensões deverão ser tipificadas, tituladas e subtipificadas por fixação do complemento, tituladas em bovinos e cultivos celulares ou camundongos lactantes, devendo apresentar 10.000 DI 50% bovinos; os bovinos deverão ser sangrados no momento da vacinação (dia zero) e a intervalos de quatro semanas até o término da prova; os soros deverão ser mantidos congelados até o momento da realização das provas sorológicas, quando necessário;

V - a leitura será realizada de sete a oito dias após a inoculação do vírus desafio; todos os bovinos serão examinados e as lesões linguais e podais anotadas; um bovino é considerado protegido quando não apresentar lesões de febre aftosa em nenhuma das patas;

VI - uma partida de vacina é considerada APROVADA quando obtiver, no mínimo, 75% (setenta e cinto por cento) de animais protegidos dos dezesseis vacinados;

VII - uma partida é considerada REPROVADA quando proteger menos de 75% (setenta e cinco por cento) dos dezesseis animais vacinados;

VIII - poderá ser incluída uma vacina de referência na prova ou na contraprova;

IX - a prova ou contraprova é considerada válida se os dois bovinos testemunhos não vacinados apresentarem lesões podais em uma ou mais patas, em até sete ou oito dias após a inoculação;

X - em caso de ocorrer morte não atribuível ao ato de desafio de no máximo quatro animais, excetuando os dois testemunhos, a prova será considerada válida, devendo o cálculo ser realizado com base nos animais restantes.

Art. 20. Para a concessão da licença de comercialização, para a manutenção da mesma e para a sua renovação, será exigida a realização da prova oficial de PGP.

Parágrafo único. Em caso de impossibilidade de realização de provas oficiais de PGP e mediante análise de risco, poderá ser utilizada outra prova de potência que possua correlação com a PGP.

Art. 21. Após a concessão da licença, para a manutenção da mesma e para a sua renovação, o fabricante de vacina contra a febre aftosa deverá apresentar um estudo de duração da imunidade da vacina.

§ 1º Para realização da prova de duração da imunidade, deverá ser utilizada a metodologia adotada para a prova de potência ELISA-CFL ou PGP. § 2º Os animais deverão ser vacinados de acordo com a indicação que consta na rotulagem do produto aprovada pelo MAPA, e a duração da imunidade deverá ser avaliada no período indicado pelo fabricante para a administração do reforço vacinal.

§ 3º Para comprovação da duração da imunidade, deverão ser observados os parâmetros adotados para a prova de potência.

§ 4º Até a conclusão dos testes de duração da imunidade, poderá ser concedida a licença para o produto, cuja manutenção fica condicionada à avaliação pelo MAPA dos resultados do teste de duração da imunidade.

Art. 22. A solicitação de registro deve contemplar os dados de estabilidade obtidos na partida-piloto de no mínimo cento e oitenta dias. Neste caso, o prazo de validade inicial a ser concedido será de dezoito meses.

Parágrafo único. As vacinas comerciais deverão ser submetidas a provas de estabilidade para manutenção ou ampliação do prazo de validade.

Art. 23. As vacinas comerciais deverão ser submetidas a provas de estabilidade térmica para avaliação da qualidade da emulsão.

Parágrafo único. Para análise de estabilidade térmica de vacinas contra a febre aftosa, deverá ser utilizada a seguinte metodologia:

I - utilizar amostra de pelo menos um frasco de cada apresentação da partida de vacina, incubar em estufa a 36°C +/- 1°C (trinta e seis graus centígrados mais ou menos um grau centígrado), durante quinze dias, e outra amostra de pelo menos um frasco de cada apresentação, mantida em refrigerador à

temperatura de 2°C (dois graus centígrados) a 8°C (oito graus centígrados), durante no mínimo trinta dias;

II - a nítida presença de fase aquosa no fundo do frasco significa quebra de emulsão e a partida será considerada REPROVADA;

III - para novas formulações que utilizem outro tipo de emulsão aprovada previamente pelo MAPA, será utilizado o método em refrigerador.

Art. 24. As vacinas contra a febre aftosa devem conter em sua formulação substância indicadora de pH.

Parágrafo único. No caso de o produto apresentar indicação de alteração de pH, deve ser considerado impróprio para o uso.

Art. 25. Os frascos utilizados no envase da vacina contra a febre aftosa devem permitir a observação da cor do seu conteúdo.

Art. 26. O volume de cada frasco não pode ser inferior ao declarado na licença do produto.

Parágrafo único. Os frascos devem apresentar um excesso mínimo de 2% (dois por cento) sobre o volume total rotulado.

Art. 27. As partidas de vacinas contra a febre aftosa, antes da comercialização, serão avaliadas quanto à capacidade de induzir a formação de anticorpos contra proteínas não estruturais (não capsidais) nos animais vacinados, utilizando-se o sistema ELISA 3ABC/EITB, na forma a seguir descrita:

I - utilizar bovinos com as características descritas no art. 18, inciso I deste Regulamento;

II - os animais serão sangrados na seleção e ao 0 (zero) dia da prova, antes da vacinação e os soros submetidos à avaliação pelo sistema ELISA 3ABC/EITB; os soros desses animais não deverão apresentar reatividade considerada positiva;

III - Após a sangria do dia 0 (zero), esses bovinos serão vacinados e sangrados aos 28 DPV;

IV - Os mesmos 18 (dezoito) animais deverão ser revacinados entre 28DPV e 42DPV, sangrados aos 28DPR, e os soros submetidos à avaliação pelo sistema ELISA 3ABC/EITB;

V - Será considerada APROVADA a partida de vacina contra a febre aftosa que não induzir reação considerada positiva ao sistema ELISA 3ABC/EITB em nenhum dos bovinos utilizados na prova aos 28 DPV e 28 DPR;

VI - Será considerada REPROVADA a partida de vacina contra a febre aftosa que induzir reação considerada positiva ao sistema ELISA 3ABC/EITB, em um ou mais dos bovinos utilizados na prova aos 28 DPV ou aos 28 DPR;

VII - Para realização desta prova, somente poderão ser utilizados *kits* ELISA autorizados pelo MAPA;

VIII - Para detecção de anticorpos contra proteínas não estruturais poderão ser utilizados os mesmos animais da prova de potência; neste caso quando a partida testada não atingir o mínimo de 80% (oitenta por cento) de EPP, o teste de detecção de anticorpos contra proteínas não estruturais (não capsidais) não deve ser interrompido.

Art. 28. Os critérios para aprovação ou reprovação em contraprova são os mesmos estabelecidos para a realização da prova.

Parágrafo único. O resultado da contraprova será considerado conclusivo na esfera administrativa.

CAPÍTULO V

DA ARMAZENAGEM, COMERCIALIZAÇÃO E EMPREGO DAS VACINAS

Art. 29. As vacinas registradas deverão apresentar indicação de uso para bovinos e bubalinos.

Art. 30. O volume da dose deve ser de 5 mL por via intramuscular ou subcutânea.

Art. 31. As vacinas deverão ser conservadas sempre à temperatura entre 2ºC e 8ºC.

Parágrafo único. Em caso de constatação de armazenamento em temperatura diferente da estipulada neste artigo, não será permitida a comercialização do produto, e os frascos deverão ser inutilizados, não cabendo qualquer tipo de avaliação técnica.

Art. 32. O prazo para utilização dos antígenos após a inativação será de até 6 (seis) meses, devendo ser destruídos após esse prazo, sob a supervisão do MAPA.

Art. 33. O prazo de validade das vacinas contra febre aftosa é de no máximo 24 (vinte e quatro) meses a partir da data da primeira inativação.

CAPÍTULO VI

DA COLHEITA DE AMOSTRAS DE PARTIDAS PARA CONTROLE OFICIAL

Art. 34. A colheita de amostras de partidas para controle oficial deverá ser realizada por Fiscal Federal Agropecuário, médico veterinário, acompanhado do responsável técnico do produto ou de seu substituto.

§ 1º A partida de vacina somente poderá ser colhida após a conclusão de todos os testes de qualidade do produto e apresentação dos resultados dos mesmos em protocolos específicos aprovados pelo MAPA.

§ 2º Poderão ser colhidas amostras de partidas de vacina após a conclusão dos testes de vírus residual e de esterilidade realizados pelo fabricante com os testes internos de eficácia e proteínas não estruturais em andamento, os quais deverão estar concluídos antes do final dos testes oficiais.

CAPÍTULO VII

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 35. Qualquer partida de vacina produzida e apresentada ao controle oficial para fins de comercialização em território nacional não deverá ter quantidade inferior a dois milhões de doses, aceitando-se variações de até -10% (menos dez por cento).

Art. 36. O laboratório oficial deverá comunicar os resultados dos testes oficiais à Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários - CPV/DFIP e ao SEFAG da jurisdição do estabelecimento fabricante ou importador que, por sua vez, informará ao interessado o resultado dos testes oficiais para fins de liberação ou inutilização das partidas.

Art. 37. Será concedida contraprova, desde que solicitada pelo interessado ao SEFAG da jurisdição do estabelecimento fabricante ou importador, em até dez dias contados da data de recebimento do resultado oficial.

Art. 38. Não será concedida a contraprova para a partida de vacina reprovada em provas de controle de vírus residual ativo, em prova de esterilidade ou em avaliação da tolerância.

Art. 39. Toda partida de vacina reprovada nos testes oficiais que não tiver solicitação de realização de contraprova em dez dias ou que tenha sido reprovada em contraprova prevista neste regulamento deve ser imediatamente inutilizada.

Parágrafo único. O procedimento de inutilização será de responsabilidade da empresa proprietária do produto e deve ser supervisionada por um fiscal do MAPA.

Art. 40. As provas de registro inicial ou de alteração de produto e as contraprovas serão realizadas de acordo com a disponibilidade no calendário de testes oficiais.

Art. 41. Todas as provas para a avaliação da qualidade de uma partida de vacina contra a febre aftosa deverão ter seus resultados informados nos protocolos que acompanham a colheita oficial do produto.

Art. 42. As provas previstas neste Regulamento poderão ser utilizadas em vacinas previamente testadas e aprovadas.

Art. 43. Os protocolos de bancada e os registros de fabricação e de controle da qualidade constituem documentos que garantem a qualidade do produto.

Art. 44. Em casos de registro inicial ou alteração da formulação, a vacina contra a febre aftosa deve ser avaliada pelo controle oficial, e as três primeiras partidas devem ser submetidas a todos os testes de controle descritos neste regulamento.

Art. 45. Os resultados dos controles de qualidade oficiais serão publicados por meio da imprensa oficial.

Art. 46. A concessão do registro de vacinas que contenham em sua formulação Organismos Geneticamente Modificados ou seus derivados fica condicionada à manifestação prévia da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, conforme estabelece o art. 16 da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005.

Art. 47. Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na aplicação deste regulamento serão dirimidos pelo MAPA.

Art. 48. Os atos complementares necessários para aplicação deste regulamento serão elaborados e publicados pela Secretaria de Defesa Agropecuária.

DOU, em 24.9.08, Seção 2, págs 2ª 4.

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 69, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2002

Selagem para vacinas contra a raiva dos herbívoros.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 83, inciso IV, do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 574, de 8 de dezembro de 1998, tendo em vista o disposto no art. 28, do Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário, aprovado pelo Decreto nº 1.662, de 6 de outubro de 1995,

Considerando que a comercialização e distribuição de produtos de uso veterinário são de responsabilidade da iniciativa privada, obedecendo à regulamentação específica;

Considerando os objetivos, metas e atividades do Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH), previstos nas "Normas Técnicas para o Controle da Raiva dos Herbívoros Domésticos", aprovadas pela Instrução Normativa nº 5, de 1º de março de 2002;

Considerando a necessidade de otimizar o sistema de armazenamento e distribuição das vacinas contra a raiva dos herbívoros, em todo o Território Nacional;

Considerando a necessidade de contar com dados estatísticos atualizados sobre a distribuição desse imunógeno para apoiar as ações da Coordenação de Vigilância e Programas Sanitários e a Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários, resolve:

Art. 1º Determinar o uso de um selo de garantia (holográfico) em todos os frascos de vacinas contra a raiva dos herbívoros das partidas aprovadas e liberadas para comercialização pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, de forma a assegurar sua conformidade com as normas de controle da produção e comercialização de vacinas contra a raiva dos herbívoros.

Art. 2º O selo de garantia, a ser utilizado pelos laboratórios fabricantes e estabelecimentos importadores das vacinas contra a raiva dos herbívoros, deverá ser previamente aprovado pelo Departamento de Defesa Animal, desta Secretaria, e terá características de resistência e inviolabilidade.

Art. 3º A partir da data de entrada em vigor desta Instrução Normativa, a comercialização e o emprego de vacinas contra a raiva dos herbívoros somente serão autorizados quando os frascos contiverem o selo de garantia afixado na rotulagem, exceto as partidas de vacinas aprovadas, liberadas e expostas à venda nos estabelecimentos comerciais anteriormente à entrada em vigência desta Instrução Normativa, que poderão ser comercializadas até a expiração da data do vencimento do produto.

Art. 4º Esta Instrução Normativa entra em vigor 60 (sessenta) dias após a data da sua publicação.

LUIZ CARLOS DE OLIVEIRA

(Of. El. nº OF-SDA229-02). D.O.U., 16/12/2002.

INSTRUÇÃO NORMATIVA SDA N° 229, DE 7 DE DEZEMBRO DE 1998

Autoriza o uso de Selo de Garantia nos frascos ampolas da vacina contra febre aftosa e determina outras providências.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E DO ABASTECIMENTO, no uso da atribuição que lhes confere o art. 83 do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 319, de 6 de maio de 1996, tendo em vista o disposto no art. 28 do Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário, aprovado pelo Decreto nº 1.662, de 6 de outubro de 1995 e,

Considerando o pleito do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal - SIDAN, constante do expediente protocolado sob o MA 21000.006943/98-85;

Considerando que a comercialização e distribuição de produtos de uso veterinário é da responsabilidade da iniciativa privada, obedecendo regulamentação específica;

Considerando os objetivos, metas e atividades do Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa PNEFA;

Considerando a necessidade de otimizar o sistema de armazenamento e distribuição da vacina contra a febre aftosa, em todo Território Nacional;

Considerando a necessidade de se contar com dados estatísticos atualizados sobre a comercialização desse imunógeno para apoiar as ações do PNEFA em suas estratégias epidemiológicas;

Considerando a conveniência de assegurar a adequada conservação da vacina nas fases de estocagem, transportes, distribuição e aplicação;

Considerando a manifestação do Fórum Nacional da Pecuária de Corte e dos atuais laboratórios produtores da vacina contra a febre aftosa de participarem de forma integrada nas ações do PNEFA e em particular no esquema de distribuição da vacina, resolve:

Art. 1º Autorizar o uso de um selo de garantia nos frascos ampolas de vacina contra a febre aftosa liberadas para a comercialização pelo Ministério da Agricultura e do Abastecimento, de forma a assegurar sua conformidade com as normas vigentes em todas as fases da comercialização, observadas as demais disposições constantes das Normas para Produção, Controle e Emprego de Vacinas contra a Febre Aftosa, aprovadas pela Portaria n° 713, de 1º de novembro de 1995.

Art. 2º O selo de garantia a ser utilizado pelos laboratórios fabricantes da vacina contra a febre aftosa deverá ser previamente aprovado pelo Departamento de Defesa Animal, desta Secretaria, e terá características de resistência e inviolabilidade.

Art. 3º A partir da data de entrada em vigor desta Instrução, a comercialização e o emprego de vacinas contra a febre aftosa somente serão autorizados quando os frascos ampolas contiverem o selo de garantia aprovado, salvo as partidas de vacinas liberadas e expostas à venda nos estabelecimentos comerciais anteriormente a entrada em vigência desta Instrução Normativa, que poderão ser comercializadas até a expiração da data do vencimento do produto.

Art. 4º Esta Instrução Normativa entra em vigor sessenta dias após a data da sua publicação.

ENIO ANTONIO MARQUES PEREIRA

D.O.U. 04/01/99

INSTRUÇÃO NORMATIVA INTERMINISTERIAL

INSTRUÇÃO NORMATIVA INTERMINISTERIAL MAPA/MS Nº 31, DE 9 DE JULHO DE 2007

Aprova o Regulamento Técnico para pesquisa, desenvolvimento, produção, avaliação, registro e renovação de licenças, comercialização e uso de vacina contra a Leishmaniose Visceral Canina.

O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO e o MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhes confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição, tendo em vista o previsto no Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, na Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004,

Considerando as normas do Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral do Ministério da Saúde;

Considerando que a leishmaniose visceral é uma zoonose e um grave problema de saúde pública no Brasil, exibindo elevado potencial de expansão, em função da grande mobilidade da fonte de infecção, isto é, dos reservatórios e vetores com risco de estabelecimento de novos focos de transmissão em novas áreas e manutenção dos níveis endêmicos em áreas de transmissão antigas;

Considerando a ausência de legislação específica para o desenvolvimento e o registro de vacinas antileishmaniose canina, e o que consta do Processo nº 21000.004551/2005-35, resolvem:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO PARA PESQUISA, DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO, AVALIAÇÃO, REGISTRO E RENOVAÇÃO DE LICENÇAS, COMERCIALIZAÇÃO E USO DE VACINA CONTRA A LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA, na forma do Anexo à presente Instrução Normativa Interministerial.

Art. 2º As empresas proprietárias de vacinas contra leishmaniose visceral canina já registradas no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento terão um prazo de 36 (trinta e seis) meses, a partir da publicação desta Instrução Normativa Interministerial, para adequação a este regulamento.

Art 3º O não-cumprimento das determinações da presente Instrução Normativa Interministerial configurar-se-á infração, estando as pessoas físicas e jurídicas passíveis das penalidades previstas no art. 88, do Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e no art. 10, incisos VI, VII e VIII, da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 4º Esta Instrução Normativa Interministerial entra em vigor na data de sua publicação.

REINHOLD STEPHANES

Ministro de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

JOSÉ GOMES TEMPORÃO

Ministro de Estado da Saúde

ANEXO

REGULAMENTO TÉCNICO PARA PESQUISA, DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO, AVALIAÇÃO, REGISTRO E RENOVAÇÃO DE LICENÇAS, COMERCIALIZAÇÃO E USO DE VACINA CONTRA A LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA

DAS DEFINIÇÕES

Fases: etapas às quais os produtos em desenvolvimento devem ser submetidos, obedecendo-se à evolução cronológica das mesmas, para que ao final do estudo obtenham-se dados e informações precisas sobre segurança, eficácia e outro atributo indispensável à avaliação do produto.

Eficácia: definida como a capacidade da vacina proteger os animais vacinados da infecção, sob as condições recomendadas pelo fabricante do produto conforme legislação vigente.

Eficácia vacinal: é o parâmetro que expressa a redução da incidência da infecção nos animais vacinados comparado com o mesmo indicador nos animais nãovacinados.

Potência: é um indicador de eficácia determinado por métodos apropriados.

Proteção: é o parâmetro que expressa a capacidade da vacina proteger os animais vacinados da infecção.

Desafio: inoculação em animais pela via de administração apropriada, de uma cepa de um determinado agente, em quantidade suficiente capaz de reproduzir a infecção natural e produzir sinais clínicos da doença.

Fase I: estudos de segurança para demonstrar a ausência de efeitos colaterais adversos relevantes em animais sadios, sensíveis ao agente em estudo, em condições de laboratório.

Fase II: nessa fase, além de confirmar a segurança, será determinada a imunogenicidade, a via de administração, a dose e esquema que serão utilizados na Fase III, bem como a estimativa preliminar da eficácia em animais sensíveis da espécie-alvo.

Fase III: destina-se à realização de estudos controlados, randomizados e mascarados para avaliar a eficácia vacinal.

Fase IV: compreende a fase de vigilância e pesquisa pósregistro do produto.

Art. 1º O desenvolvimento de vacinas antileishmaniose visceral canina deve contemplar a realização de testes para determinar a segurança, a eficácia, a inocuidade, a proteção, a infecção e a imunogenicidade das vacinas, conduzidos por meio de ensaios de Fase I, Fase II e Fase III.

Parágrafo único. Todas as fases de que trata este Anexo devem ser conduzidas, respeitando o bem-estar animal, seguindo critérios estritamente científicos e éticos.

Art. 2º Os ensaios biológicos específicos relacionados a vacinas antileishmaniose visceral canina, durante a fase de desenvolvimento devem:

I - estimar a suscetibilidade à infecção em animais vacinados, em ambiente controlado ou apenas em condições naturais.

II - avaliar a capacidade do cão vacinado para transmitir o agente ao vetor;

III - identificar métodos para distinguir entre infecção natural pela Leishmania (Leishmania chagasi) e a resposta imune ao produto vacinal; e

IV - definir a metodologia que quantificará a potência da vacina.

Art. 3º As fases do desenvolvimento das vacinas antileishmaniose visceral canina devem atender às definições já descritas com as seguintes especificidades:

I - Fase I: nesta fase deverá ser descrita a toxicidade local e sistêmica para doses únicas e repetidas.

II - Fase II: nesta fase os estudos devem:

a) continuar demonstrando que a vacina é segura para espécie-alvo;

b) definir os parâmetros que mensurem a resposta imune, induzida pelo produto;

c) definir a dose e esquema de vacinação;

d) definir a metodologia que será utilizada para aferir a potência do produto e a eficácia vacinal, incluindo o teste desafio ou metodologia equivalente;

e) identificar os métodos para diferenciar cães vacinados de cães naturalmente infectados;

f) demonstrar efeito protetor contra infecção e doença; e

g) definir um método para avaliar a transmissão do parasito para o vetor.

III - Fase III: nesta fase os estudos devem:

a) demonstrar de forma acurada a redução da incidência de infecção, doença e transmissão do parasito para o vetor;

b) ser realizados no campo, preferencialmente, em municípios endêmicos com comprovada prevalência de infecção canina, segundo classificação do Ministério da Saúde;

c) ter desenho amostral adequado, considerando a prevalência da infecção e doença canina e os resultados preliminares da eficácia obtida na Fase II;

d) monitorar o perfil das reações adversas; e

e) descrever as interações clínicas relevantes e restrições de uso do produto.

IV - Fase IV: nesta fase os estudos devem monitorar e informar a ocorrência de eventos adversos associados à vacinação.

Art. 4º Para registro junto ao Ministério de Agricultura Pecuária e Abastecimento será necessário o cumprimento de todos os itens relacionados no art. 4º, nas Fases I, II e III.

Parágrafo único. Caberá ao MAPA a responsabilidade de consultar o Ministério da Saúde para emitir parecer sobre as características do produto em relação aos aspectos do programa de controle da leishmaniose visceral humana.

Art. 5º Sob demanda específica do Ministério da Saúde, o proprietário do produto deverá cooperar com a realização de estudos para avaliar impactos sobre a população humana.

Art. 6º O conteúdo e o uso da vacina fora das áreas de risco delimitadas pelo Ministério da Saúde não exime as empresas e os profissionais de responsabilidade.

§ 1º Os municípios nos quais a leishmaniose visceral canina é endêmica, segundo o Ministério da Saúde, só poderão utilizar vacinas que permitam diferenciar cães vacinados de cães infectados.

§ 2º Para realizar a comercialização de vacinas que permitem a diferenciação entre cães vacinados e cães infectados nos municípios indenes, deverá haver disponibilidade de kits para diagnóstico registrados no MAPA para tal fim.

§ 3º A indicação de uso do produto deverá ser atribuição exclusiva de um médico veterinário, salvo casos de interesse público conforme normatização do Ministério da Saúde.

§ 4º O médico veterinário deverá emitir atestado ou preencher cartão de vacinação que contenha todos os dados sobre a identificação do animal, sobre o responsável civil pelo animal, inclusive endereço completo, e informações completas do produto (nome, data de fabricação, data de validade, nº de partida, nº de doses).

Estas informações devem ficar armazenadas por 5 (cinco) anos.

§ 5º O proprietário do registro do produto deve manter obrigatoriamente, durante, no mínimo, 3 (três) anos após a data de distribuição do produto, informações completas sobre os médicos veterinários responsáveis pela aplicação da vacina.

§ 6º O fabricante deverá encaminhar para o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento relatórios trimestrais de produção, distribuição e os municípios nos quais o produto esteja sendo comercializado, como também o número de doses vendidas por município. Cabe ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento remeter trimestralmente os dados ao Ministério da Saúde.

§ 7º A vacina deverá ser usada somente em cães com diagnóstico sorológico negativo para leishmaniose visceral, utilizando kits para diagnóstico registrados no MAPA.

Art. 7º Além das exigências contidas no presente regulamento, o registro dos produtos deverá obedecer à legislação geral de produtos de uso veterinário em vigor e ainda conter na rotulagem e material informativo:

§ 1º A bula e o material de propaganda devem destacar "A vacina deverá ser usada somente em cães assintomáticos com resultados sorológicos negativos para leishmaniose visceral".

§ 2º A bula, o material de propaganda e o atestado ou cartão de vacinação devem conter os seguintes dizeres: "A vacinação não é o único instrumento de prevenção e controle desta enfermidade. Outras medidas também devem ser adotadas conforme normatização do Ministério da Saúde. Os animais vacinados que apresentarem sinais clínicos de leishmaniose visceral, reações sorológicas positivas que não possam ser atribuídas à imunidade vacinal estarão passíveis de adoção das medidas sanitárias vigentes"; e

§ 3º A bula dos produtos conterá ainda os seguintes dizeres: "O médico veterinário deverá obrigatoriamente manter sob sua guarda, durante, no mínimo, 3 (três) anos após a última dose da vacina, cadastro e registro sobre informações completas do produto (nome, data de fabricação, data de validade, nº de partida, nº de doses); informações sobre o responsável civil pelo animal, incluindo o endereço completo e ainda a identificação completa do animal vacinado, bem como as datas de vacinação do mesmo".

Art. 8º No caso de vacina desenvolvida no exterior, para registro no Brasil, deverá ser submetida a ensaios clínicos de Fase III no Brasil.

Parágrafo único. Quando não submetidos a ensaios prévios com Leishmania (Leishmania) chagasi devem ser realizados ensaios de Fase II no Brasil.

Art. 9º Controle de Elaboração: todas as fases de produção e controle serão registradas em protocolos específicos.

Art. 10. Pesquisa de Agentes Estranhos: devem ser realizados testes de pesquisa para agentes estranhos em sementes, substratos, produto final e diluentes.

Devem ser utilizados técnicas e procedimentos previstos em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitos pelo MAPA, visando pesquisa de agentes aeróbios, anaeróbios e fungos. A esterilidade e a sensibilidade dos meios utilizados devem ser comprovadas. No caso de crescimento de agentes contaminantes a partida deverá ser considerada imprópria para a comercialização e destruída.

Art. 11. Controle de Inocuidade: devem ser utilizadas técnicas e procedimentos previstos em farmacopéias ou referências nacionais ou internacionais aceitos pelo MAPA, visando verificar a inocuidade do produto em animais de laboratório ou na espécie-alvo.

Art. 12. Controle de Potência: devem ser utilizados técnicas e procedimentos validados perante o MAPA, visando verificar a potência do produto *in vitro* ou *in vivo* utilizando animais de laboratório ou espécie-alvo.

Art. 13. O prazo de validade das vacinas será de até 24 (vinte e quatro) meses, a contar da data da fabricação.

Art. 14. Dose e vias de aplicação: a critério do laboratório fabricante, segundo resultados de estudo de Fase II.

PORTARIAS

PORTARIA DDA N° 3, DE 11 DE JUNHO DE 1993

Aprova a Instrução Normativa Nº 001 de 11.06.93, que dispõe sobre a colheita e remessa de amostras de produtos biológicos para controle de qualidade.

A DIRETORA DO DEPARTAMENTO DE DEFESA ANIMAL, no uso das atribuições que lhes confere o Art. 79 item XV do Regimento Interno da Secretaria de Defesa Agropecuária aprovado pela Portaria 212, de 21 de agosto de 1992 e tendo em vista o que dispõe o Decreto -Lei n.º 467 de 13 de fevereiro de 1.969, regulamentado pelo Decreto n.º 64.499 de maio de 1.969, resolve:

Art. 1º - Aprovar a Instrução Normativa anexa que versa sobre COLHEITA E REMESSA DE AMOSTRAS DE PRODUTOS BIOLÓGICOS PARA CONTROLE DE QUALIDADE.

Art. 2º - Esta Portaria entras em vigor na data de sua publicação, revogado o Oficio Circular DIPROD n.º 58 de 20 de dezembro de 1.979.

TÂNIA MARIA DE PAULA LYRA

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 1, DE 11 DE JUNHO DE 1993

Dispõe sobre a colheita e remessa de amostras de produtos biológicos para controle de qualidade.

1- COLHEITA E REMESSA DE AMOSTRAS:

1.1- O Diretor ou Gerente da Indústria de Produtos de Uso Veterinário deverá apresentar no primeiro dia útil do mês de Dezembro de cada ano a Sanidade Animal do Ministério da Agricultura Abastecimento e da Reforma Agrária, na FFARA de sua jurisdição, os objetivos de produção para o ano subseqüente.

O Responsável Técnico de cada produto deverá comunicar ao SSA/SPV local até o décimo quinto dia útil do mês a previsão de produção, envase e controle do mês subseqüente, visando a colheita de amostras para fins de controle.

Qualquer alteração na programação será comunicada com antecedência mínima de 10 dias, em relação às datas anteriormente estabelecidas.

1.2- O SSA/SPV local deverá efetuar a colheita das amostras após envase total da partida em embalagens comercial e remetê-las para as unidades de controle, dentro de um prazo não superior a 48 horas, contando a partir do momento da colheita.

1.3- No momento da colheita, o Médico Veterinário deverá receber do Laboratório produtor, os protocolos de produção e controles, referentes àquela partida, os quais serão especificados, oportunamente, para cada produto.

1.4- Um quantitativo de 60 frascos por tipo de envase será retirado ao acaso do depósito e ou câmara de estocarem, devendo ser verificado o total produzido

em frascos e doses, estocarem (condições de armazenagem, distribuição na câmara, temperatura de conservação e condições de apresentação frascos e embalagens). Para a vacina contra a raiva inativada individual, deverão ser retirados ao acaso 120 (cento e vinte) frascos.

1.5- Para controle oficial deverão ser colhidos da amostragem feita segundo o item 1.4, frascos do produto nas diferentes apresentações a seguir descriminadas:

Controle Oficial	Indústria	
Peste Suína	10	10
Carbúnculo Sintomático	15	15
Aftosa	20	10
Brucelose	10	06
Antígenos-Allérgenos	06	03
Raiva		
a) Atenuação múltipla	15	08
b) Atenuação individual	30	15
c) Inativada múltipla	16	08
d) Inativada individual	70	35
Botulismo	15	15
Newcastle		
a) 1000 doses	22	22
b) 100 doses	22	22

1.5.1 - As amostras deverão ser acondicionadas em invólucros padronizados e devidamente lacrados. O quantitativo em poder da indústria será mantido até o final do prazo de validade do produto.

1.6 - Após a colheita, o Médico Veterinário do SSA/SPV loca; lavra respectivo "Termo de Colheita, conforme modelos constantes do anexo I.

1.7 - O SSA/SPV local, providenciará diretamente a remessa do produto para o LARA ou SSA/SPV correspondente, comunicando por telefone após despacho: companhia transportadora, número do conhecimento e do vôo, horários de

partida e provável da chegada. As despesas correspondentes ao transporte das amostras serão custeadas pelos estabelecimentos produtores.

1.8- A remessa de amostras do produto para controle, deverá ser processada no período compreendido entre 2ª e 4ª feira e de acordo com a programação de testes estabelecidos pelo CGLA, em casos excepcionais poderão ser remetidos nos demais dias úteis, mediante contato prévio com LARA OU SSA/SPV.

1.9- Deverá ser anexado as amostras do produto remetidas para o LARA, cópias do respectivo "Termo de Colheita:, protocolos de produção e controle e o comprovante de pagamento.

1.10- A remessa deverá ser efetuada mediante esquema de "Entrega à Domicilio", constando nas respectivas embalagens o nome e endereço do recebedor e respectivo telefones, e advertências.

1.11- O LARA ou SSA/SPV não recebendo o produto, ou se o mesmo apresentar condições inadequadas na chegada, comunicará de imediato ao SSA/SPV remetente, no sentido de ser providenciado nova colheita de amostras.

1.12- Em casos de produtos importados serão observados os mesmos critérios dos itens anteriores, devendo a indústria efetuar a comunicação da data de importação, nos mesmos prazos previstos no item 1.1, devendo o produto ser acompanha do pelo órgão oficial do país de origem

1.12.1- Quando o país da origem não tendo teste oficial, a DPV/SDA estudará o caso, sendo testado preferentemente pelo MAARA e pelo representante legal através de instituições oficiais.

1.13- Em casos de controle de produtos para fins de registros, as colheitas de amostras somente serão efetuadas após autorização da DPV.

2 - COMUNICAÇÃO DE RESULTADOS:

2.1- LARA comunicará ao SSA/SPV correspondente, CGLA e DPV através de FAX, a aprovação ou reprovação da partida e neste caso, informará os motivos remetendo paralelamente o Resumo de Protocolo de teste ao SSA/SPV e CGLA.

Os resultados dos testes referentes às partidas iniciais do Produto, serão comunicados diretamente ao CGLA, mediante FAX com laudo de teste, que fará a comunicação ao DPV/SDA.

2.2- O SSA/SPV correspondente, de posse do Fax, processará a liberação ou condenação do produto efetuado comunicando ao laboratório produtor interessado através do meio de comunicação mais rápido que disponha (Fax, telex, telegrama etc...), no prazo máximo de 48 horas.

2.3- O SSA/SPV fará comunicação via Fax aos SSAs das demais Unidades da Federação, e o SINDAN, da liberação do produto mencionado: número da partida e doses, data de vencimento e laboratório produtor.

2.4- O DPV comunicará ao SINDAN a montagem das provas e resultados dos testes, através do Fax.

2.5- Os SSA/SPV das Unidades da Federação, imediatamente após o recebimento da comunicação, deverá transmitir aos órgãos de execução as liberações processadas nos termos do item 2.3.

2.6- Em casos de condenação, somente após terem sido esgotados os recursos interpostos pelo produto, compete ao SSA/SPV local acompanhar a inutilização do produto pelo Laboratório fabricante, que deverá ser no prazo máximo de 10 (dez) dias úteis de comunicação ao fabricante lavrando-se o respectivo "Termo de Inutilização", cuja cópia deverá ser enviada a DPV.

2.7- Os LARAS se comprometem submeter a controle as vacinas enviadas, de acordo com a programação estabelecida, comunicando os resultados no prazo máximo de 48 (quarenta e oito horas) após a conclusão das provas.

Nos casos de impossibilidade de realização total das provas, deverá ser efetuada a comunicação. A partida será liberada mediante análise dos protocolos de testes da indústria.

Em casos de anulação e/ou repetição de provas que demandam uma dilatação de prazos normais de execução, demandam uma dilatação de prazos normais de execução , comunicação imediata ao CGLA e SSA/SPV para as providências cabíveis.

3. RETESTE

3.1- Após a comunicação de reprovação da partida, o SSA/SPV local deverá obter do estabelecimento produtor a manifestação oficial, quanto à solicitação de reteste, no prazo de 10 (dez dias) úteis a partir da notificação da condenação.

3.2- O pedido de reteste deverá ser solicitado pelo interessado ao SSA/SPV correspondente acompanhado de justificativa técnica do Responsável pelo produto que remeterá ao LARA correspondente. A não solicitação de reteste no prazo previsto implicará na inutilização da partida.

3.3- Após análise, o LARA definirá quanto à sua concessão comunicando ao interessado através do SSA/SPV correspondente.

3.4- Deferido o pedido, o LARA cientificará ao SSA/SPV correspondente e informará à DPV a data da realização do reteste.

3.5- Indeferido o pedido, o SSA/SPV cientificará ao interessado o disposto no item 2.5.

3.6- O reteste será efetuada com as amostras inicialmente colhidas e mantidas em poder do LARA correspondente, salvo em casos excepcionais e em comum acordo os órgãos diretamente interessados (INDÚSTRIA, DPV, CGLA, LARAS E SSA/SPV).

3.7- As demais providências deverão observar critérios estabelecidos no item 2, "COMUNICAÇÃO DE RESULTADOS"

(Of. nº 36/93)

PORTARIA SDA N° 17, DE 12 DE JANEIRO DE 2007

Institui a Comissão de Biossegurança para o Vírus da Febre Aftosa e designa seus membros.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, DO MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso das atribuições que lhe conferem os arts. 9º e 42, do Anexo I, do Decreto nº 5.351, de 21 de janeiro de 2005, e tendo em vista o que consta do Processo nº 21000.014483/2006-01, resolve:

Art. 1º Instituir, no âmbito da Secretaria de Defesa Agropecuária - SDA, a Comissão de Biossegurança para o Vírus da Febre Aftosa.

Art. 2º Designar, para compor a Comissão de que trata o art. 1º desta Portaria, os representantes titulares e suplentes dos seguintes órgãos:

I - Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários - DFIP/SDA/MAPA:

a) Titular: Ricardo Rego Pamplona;

b) Suplente: Marcos Vinícius de Santana L. Junior;

II - Coordenação de Biossegurança - CBIO/SDA/MAPA:

a) Titular: Maralice Aparecida Batista Oliveira Cotta;

b) Suplente: Juliana Ribeiro Alexandre;

III - Departamento de Saúde Animal - DSA/SDA/MAPA:

a) Titular: Nilton Antônio de Morais;

b) Suplente: Francianne Abrantes Assis;

IV - Laboratório Nacional Agropecuário - LANAGRO/SP:

a) Titular: Hiromi Arita;

b) Suplente: Abrahão Buchatsky;

V - Laboratório Nacional Agropecuário - LANAGRO/RS:

a) Titular: Marcus Vinicius Burgel Sfoggia;

b) Suplente: Beatris Sonntag kuchenbecker;

VI - Laboratório Nacional Agropecuário - LANAGRO/MG:

a) Titular: Massami Nakajima;

b) Suplente: Anapolino Macedo Oliveira;

VII - Centro Pan-Americano de Febre Aftosa - PANAFTOSA/OPA S/OMS:

a) Titular: Gilfredo Comparsi Darsie;

b) Suplente: Rossana Maria Allende Spangenberg; e

VIII - Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para SaúdeAnimal - SINDAN:

a) Titular: Emílio Carlos Salani;

b) Suplente: Mário Eduardo Pulga.

Art. 3º A Comissão de Biossegurança para o Vírus da Febre Aftosa será coordenada pelo representante titular do DFIP/SDA/MAPA e, nos seus impedimentos e afastamentos, pelo seu suplente.

Art. 4º A Comissão de que trata esta Portaria será permanente e dará suporte técnico ao DFIP/SDA/MAPA nas seguintes hipóteses:

I - análise e acompanhamento de projetos de construção e adequações de estrutura física dos laboratórios que manipulam vírus da febre aftosa para fins de pesquisa, produção e controle de qualidade de vacinas;

II - realização de auditorias técnicas em laboratórios produtores ou que controlam a qualidade de vacina antiaftosa;

III - certificação, classificação de níveis de segurança biológica e validação de instalações para a produção e o controle de qualidade de vacina antiaftosa; e

IV - revisão e atualização da *Portaria SDA nº 177, de 17 de outubro de 1994*.

Art. 5º A Coordenação da referida Comissão poderá, se necessário, convocar outros técnicos, propor a indicação e a contratação de consultorias por meio de instituições conveniadas, para auxiliar nos trabalhos a serem desenvolvidos.

Art. 6º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 7º Fica revogada a *Portaria SDA nº 75, de 13 de junho de 1996.*

GABRIEL ALVES MACIEL

D.O.U., 17/01/2007 - Seção 1

PORTARIA SDA Nº 48, DE 12 DE MAIO DE 1997

Aprova como anexo o Regulamento Técnico a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, no uso da atribuição que lhe confere o art. 83, item IV, do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial n° 319, de 6 de maio de 1996 e tendo em vista o disposto no art. 11 do Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, o Art. 2º do regulamento aprovado pelo Decreto nº 1966, de 6 de outubro de 1995, art. 2º da Portaria Ministerial nº 301, de 19 de abril de 1996, e considerando o constante na Resolução GMC nº 76/96, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, elaborado pelo Departamento de Defesa Animal a ser observado na produção, no controle e no emprego de antiparasitários de uso veterinário.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor 60 dias após a data de sua publicação, revogada a Portaria nº 90, de 4 de dezembro de 1989.

ÊNIO ANTÔNIO MARQUES PEREIRA.

REGULAMENTO TÉCNICO PARA LICENCIAMENTO E/OU RENOVAÇÃO DE LICENÇA DE PRODUTOS ANTIPARASITARIOS DE USO VETERINÁRIO.

1. DA PRODUÇÃO.

1.1 INSTALAÇÕES: Para efeito da fabricação de antiparasitários de uso veterinário os laboratórios devem atender integralmente o disposto na legislação vigente.

1.2 RESPONSABILIDADE TÉCNICA

Os laboratórios oficiais e privados disporão de Médicos Veterinários e Farmacêuticos como responsável técnico e co-responsável, devidamente credenciado no órgão competente do Ministério da Agricultura, mediante apresentação de documentos que permitam julgar sua especialização. O responsável técnico ou seu substituto deverá participar de todas as etapas de elaboração e controle do produto.

1.3 CONTROLE DE ELABORAÇÃO

Todas as etapas de produção e controle deverão ser registrados em protocolos específicos.

2. TESTES DE EFICÁCIA

Os métodos para avaliação dos produtos referentes aos itens 2.1 a 2.10, exceto o 2.7, descritos a seguir, são considerados normas básicas. Serão aceitos para efeito de novos registros, dados de publicações científicas internacionalmente aceitas ou de experimentações conduzidas de acordo com os preceitos éticos e científicos.

2.1 Bernicidas

2.2 Mata-bicheiras

2.3 Anti-helmínticos

2.4 Carrapaticidas

2.5 Mosquicidas

2.6 Sarnicidas

2.7 Critérios para colheita de amostra de banheiros de imersão

2.8 Piolhicidas

2.9 Anti-Coccidianos

2.10 Hemoparasíticidas

2.11 Outras indicações de parasiticidas

3. Modificação de formulação e/ou dose

4. Rotulagem para produtos ectoparasíticidas

5. Da ação prolongada

6. Disposições gerais

2.1 TESTE DE EFICÁCIA PARA BERNICIDAS EM BOVINOS

2.1.1 TESTE DE CAMPO

2.1.1.a. Animais infestados naturalmente: Um mínimo de 10 bovinos, infestados com larvas de Dermatobia hominis devem ser selecionados, identificados, e esados para efeito de cálculo da dose a ser administrada.

Antes do tratamento, o número de larvas em todo o corpo do animal deve ser registrado e representado graficamente com precisão num desenho com formato de bovino.

Os animais deverão ser listados em ordem decrescente de acordo com a contagem de larvas.

Os 2 animais com a contagem mais elevada deverão ser alocados por sorteio, sendo um ao grupo testemunha (não tratado) e o outro ao grupo tratado, repetindo-se tal procedimento até que cada grupo contenha 10 animais.

2.1.1.b. Eficácia: A eficácia do produto será determinada, comparando-se a mortalidade ou expulsão das larvas num período máximo de 7 dias após o tratamento nos animais tratados e nas testemunhas de acordo com a seguinte fórmula:

% de Eficácia = (Larvas vivas nas testemunhas - Larvas vivas nos tratados) (larvas vivas nas testemunhas) x 100.

Exige-se que o produto tenha um mínimo de 90% de eficácia.

2.1.2 TESTE COM ANIMAIS ESTABULADOS E INFESTADOS ARTIFICIALMENTE

2.1.2.a. Infestação Artificial (Opcional): Um mínimo de 4 bovinos devem ser infestados, individualmente com 25 larvas do primeiro instar de Dermatobia hominis.

Após 20 a 24 dias da infestação o número de larvas presentes nos animais deve ser registrado antes do tratamento com o produto em avaliação. Outros 4 bovinos, infestados de modo similar, sem tratamento, serão considerados como testemunhas.

2.1.2.b. Eficácia: A eficácia do produto será determinada comparando-se a mortalidade ou expulsão das larvas nos animais tratados e testemunhas, num período máximo de 7 dias do tratamento com um mínimo de 90% de eficácia, de acordo com a fórmula citada no item 2.1.1.b.

2.1.3 TESTE PARA DETERMINAR O PERÍODO DE EFEITO RESIDUAL (OPCIONAL)

2.1.3.a. Infestação Artificial: Grupos de 4 bovinos, previamente tratados com o produto, devem ser desafiados, individualmente, com 25 larvas de 1° instar de Dermatobia hominis a intervalos máximos de 5 dias, até o estabelecimento das larvas.

Um mínimo de 4 bovinos sem tratamento, infestados de uma maneira idêntica, devem ser mantidos como testemunhas.

2.1.3.b. Infestação natural: será utilizado o mesmo procedimento do item anterior, devendo as larvas, serem extraídas manualmente a intervalos regulares de 5 a 7 dias, até que a eficácia observada seja inferior a 90%.

2.2 TESTE DE EFICÁCIA PARA MATA-BICHEIRAS

2.2.1. Infestação Experimental

Os testes para mata-bicheiras devem ser realizados utilizando-se no mínimo 5 animais com 2 miíases, cada uma induzida artificialmente. Estas miíases devem ser estabelecidas realizando-se incisões cutâneas

com 3 a 4 centímetros de diâmetro, sob anestesia local, infestando-se cada uma delas com 100 larvas de 1º instar de Cochliomyia hominivorax. Até 2 dias após a infestação, de acordo com o desenvolvimento das lesões, os mata-bicheiras devem ser aplicados. Paralelamente, o mesmo número de animais infestados sob as mesmas condições deverá ser mantido como testemunhas. Quando o mata-bicheira for de uso tópico, o experimento em uma espécie servirá como base de indicação para outras espécies susceptíveis.

2.2.2. Eficácia

A eficácia do mata-bicheira será determinada comparando-se a mortalidade ou a expulsão das larvas nos animais tratados nas primeiras 48 horas após o tratamento tópico ou 72 horas para tratamentos sistêmicos, com os animais testemunhas. Neste momento os animais testemunhas deverão ser tratados. Exige-se que o produto tenha uma eficácia de no mínimo 100%.

2.3. TESTES DE EFICÁCIA PARA ANTI-HELMÍNTICOS EM RUMINANTES. (mínimo de 6 animais por grupo)

O teste controlado é o procedimento mais confiável para a determinação da eficácia de anti-helmínticos em ruminantes. Testes anti-helmínticos são realizados com infecções induzidas artificialmente (para avaliação dos estádios de larvas e adultos) ou em animais portadores de infecção naturalmente adquiridas (usualmente avaliados quanto ao estádio adulto).

Infecções naturais são desejáveis porque os animais naturalmente infectados abrigarão, provavelmente, a variedade e a quantidade de parasitas nativos do local. Testes com infecções induzidas artificialmente e infecções adquiridas naturalmente, propiciarão, certamente, a avaliação simultânea de uma ampla variedade de helmintos.

Para distribuição dos animais nos grupos utilizados em estudos experimentais, deverão ser utilizados métodos de alocação que possibilitem estudos estatísticos apropriados. Como sugestão, o método descrito a seguir, poderá ser utilizado: os animais deverão ser listados em ordem decrescente, de acordo com a contagem de ovos por grama de fezes realizada entre os dias -2 e 0 (zero) antes do tratamento.

Os 2 animais com contagem mais elevada serão destinados à repetição número 1, os 2seguintes à repetição número 2, até que se forme um mínimo de 6 repetições.

Dentro de cada repetição, um animal deverá ser destinado por sorteio (ao acaso) a cada um dos grupos de tratamento (testemunha não tratado ou tratado). A eficácia é determinada por comparação da diferença do número de helmintos recuperados à necropsia parasitológica nos grupos medicados e testemunhas.

A seguinte fórmula pode ser aplicada:

% de eficácia = (média de helmintos dos animais controle - média de helmintos dos animais tratados) (média de helmintos dos animais controle) x 100. Podem ocorrer casos que indiquem o uso da razão geométrica, ao invés da média aritmética. Isto dependerá, sobretudo, do fato de as contagens de vermes serem normalmente distribuídas ou não. No caso dos testes controlados para verificação da eficácia antihelmíntica contra determinadas espécies de nematódeos, os animais deverão ser sacrificados entre 4 e 7 dias após o tratamento, podendo ser aumentado de acordo com a farmacocinética do composto. No caso de testes controlados para avaliação da eficácia contra cestódeos, o intervalo mínimo entre o tratamento e o sacrifício dos animais deve ser de 12 dias.

As indicações do rótulo devem ser apenas para parasitas específicos (gênero, espécie e estádio de infecção) contra os quais o composto foi testado e para os quais os dados foram apresentados para estabelecer as indicações. Em tais indicações deve ser utilizado o seguinte critério:

Altamente efetivo > 98% Efetivo 90 - 98% Moderadamente efetivo 80 - 89% Insuficientemente ativo < 80% (não registrável) Para testes utilizando-se infecções artificiais com nematódeos, a seguinte tabela deverá ser utilizada para se estabelecer a dose mínima de larvas infectantes por estirpes:

Tabela 1: Número de larvas viáveis de terceiro estádio utilizadas para produzir infecções em bovinos, ovinos e caprinos, com fins de avaliação de agentes antihelmínticos. Bovinos

Haemonchus placei	5000 - 10000
Ostertagia ostertagi	10000 - 20000
Trichostrongylus axei	10000 - 15000
Cooperia oncophora	10000 - 15000
Cooperia pectinata	10000 - 15000
Cooperia punctata	10000 - 15000
Nematodirus spathiger	3000 - 6000
Nematodirus helvetianus	3000 - 600O
Bunostomum phlebotomum	1000
Oesophagostomun radiatum/O. venulosum	1000 - 2500

Chabertia ovina	1000
Strongyloides papillosus	200000
Ovinos/Caprinos	
Haemonchus contortus	2500 - 4000

Teladorsagia circumcincta	5000 - 10000
Trichostrongylus axei	3000 - 6000
Trichostrongylus colubriformis + T vitrinus	3000 - 6000
Cooperia curticei	3000 - 600O
Nematodirus spp.	3000 - 6000
Oesophagostomum columbianum	800
Oesophagostomum venulosum	1000
Bunostomum trigonocephalum (subcutâneo)	1000
Strongyloides papillosus (subcutâneo)	80000
Chabertia ovina	800
Gaigeria pachyscelis (percutâneo)	400

2.3.1 TESTE CONTROLADO EMPREGANDO-SE ANIMAIS NATURAIMENTE INFECTADOS

Os animais a serem empregados no teste serão mantidos em regime de pastoreio, em pastagens naturn1mente infestadas com espécies de parasitas internos de ruminantes, visando a contaminação natural dos mesmos, com uma carga mista de parasitas. Após um período de no mínimo 21 dias de pastoreio, os animais serão examinados individualmente com base em exames de fezes e de coproculturas para determinação dos gêneros de nematódeos presentes. Com base nos resultados observados, os animais serão distribuídos em dois grupos de forma homogênea, segundo o peso vivo e a carga parasitária, como a seguir:

GRUPO I - testemunha, sem tratamento, com um mínimo de 6 animais;

GRUPO II - tratado, segundo a dose e a via de administração recomendada pelo laboratório fabricante, com um mínimo de 6 animais.

Recomenda-se que as médias das contagens individuais do número de ovos de helmintos por grama de fezes dos grupos, seja no mínimo de 500 ovos. Sete dias antes do tratamento, os animais dos grupos I e II serão transferidos para instalações com piso de concreto onde receberão alimentação e água ad libitum. No dia 0, dia do tratamento, e a cada 2 dias de intervalo até o sacrifício dos animais, entre 4 e 7 dias, amostras fecais serão colhidas para realização dos exames de fezes, visando determinação do número de ovos por grama de fezes (OPG), a presença de larvas de Dictyocaulus spp. e coproculturas para identificação dos gêneros de nematódeos.

A eficácia do tratamento é determinada conforme equação descrita no item 2.3.

2.3.2. TEMPO DE TRATAMENTO PARA DETERMINAR A EFICÁCIA CONTRA VÁRIOS ESTÁDIOS DE PARASITAS EM INFECÇÕES INDUZIDAS ARTIFICIALMENTE

2.3.2.1. ADULTOS

Para avaliação da eficácia de drogas contra nematódeos adultos em infecções artificialmente induzidas, o tratamento não deve ser dado antes de 21 a 25 dias (28 - 35 dias é o ideal) depois da infecção, exceto para Strongyloides, Oesophagostomum spp e Bunostomum spp. O intervalo de tempo para estes gêneros deve ser 14-16, 35- 41 e 52-56 dias, respectivamente.

Para Dictyocaulus spp. pode ser preferível esperar até que larvas de 1º estádio apareçam nas fezes.

2.3.2.2 LARVAS DE QUARTO ESTÁDIO

Para avaliar um produto contra larvas de quarto estádio (L4) em infecções artificialmente induzidas, o tratamento deve ocorrer após a inoculação do material infectante: 3-4 dias para Strongyloides; 5-6 dias para Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Cooperia e Dictyocaulus,. 3-10 dias para Nematodirus; e 15-17 dias para Oesophagostomum. Em seguida ao tratamento, os parasitas restantes nos animais tratados e controle, poderão ser deixados para maturação, o que facilitará o seu recolhimento na necropsia.

2.3.2.3 LARVAS DE TERCEIRO ESTÁDIO

O tratamento deve ocorrer 2 dias após a infecção artificial dos animais a todos os parasitas, exceto Haemonchus, que é tratado no 1º dia A reivindicação de eficácia contra Vermes imaturos deve ser tão exata quanto possível. Deve referir-se ao estádio de desenvolvimento específico do parasita durante o tratamento. O termo geral "imaturo" não é aceitável, uma vez que ele cobre vários estádios diferentes do ciclo de vida. Para estabelecer normas para estádios específicos de infecções imaturas serão necessários dados similares aos requeridos aos helmintos maduros.

2.3.3 TESTE CONTRA LARVAS INIBIDAS (TIPO II) DE OSTERTAGIA Para menção no rótulo de eficácia contra larvas de 40 estádio hipobióticas ou inibidas de Ostertagia, ou outros vermes (ex. Haemonchus) deve ser selecionado um número mínimo de 6 bovinos e/ou 6 ovinos por tratamento, com maior probabilidade de abrigar larvas inibidas.

Animais selecionados para o teste devem ser confinados para assegurar a não exposição adicional a larvas infectantes de Ostertagia.

Após 3-4 semanas de tal confinamento os animais serão 1rntados, mantendo-se um grupo testemunha, sendo sacrificado 4-7 dias após o tratamento. O abomaso deve ser examinado para a presença de larvas de Ostertagia de 4º estádio inibidas incluindo a digestão do órgão.

2.3.4.1. TESTE CONTRA ESTIRPES DE NEMATÓDEOS RESISTENTES

2.3.4.1 TESTE DE LABORATÓRIO

Ovinos usados nos testes de laboratório devem estar livres de parasitas e com idade entre 3 a 9 meses.

ANIMAIS: Deverão ser usados no mínimo 30 ovinos distribuídos aleatoriamente em 3 grupos. Os ovinos serão infectados artificialmente de acordo com a dose mínima de larvas infectantes por estirpe apresentada na tabela 1, e serão distribuídos e tratados de acordo com o seguinte esquema:

GRUPO I - sem tratamento (controle)

GRUPO II - tratados com anti-helmíntico a ser avaliado, 21 a 28 dias após a Infecção;

GRUPO III - tratados com anti-helmíntico contra o qual a estirpe é resistente, 21 a 28 dias após a infecção;

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

A eficácia é determinada por comparação da diferença do número de helmintos entre os grupos, tratado e testemunha. A seguinte fórmula pode ser aplicada: % de eficácia = (média de helmintos nos animais controle - média de helmintos nos animais tratados) ÷ (media de helmintos nos animais controle) x 100.

Podem ocorrer casos que indiquem o uso da razão geométrica ao invés da média aritmética. Isto dependerá, sobretudo, do fato das contagens de Vermes serem normalmente distribuídas ou não.

Para ser alegada atividade anti-helmíntica desejável ou justificada contra uma determinada espécie de helminto resistente, o anti-helmíntico contra o qual é alegada resistência, deverá apresentar eficácia inferior a 60%, quando empregado na dose recomendada.

2.3.4.2. TESTE DE CAMPO.

ANIMAIS: 3 grupos com no mínimo 10 ovinos naturalmente infectados e mantidos a campo serão examinados 0 (zero) e deles, tomadas amostras fecais para determinação do número de ovos por grama de fezes (OPG) e realização de coproculturas. Um grupo será mantido como controle e os outros dois, serão tratados com o produto em teste e com o produto contra o qual a estirpe do parasita é considerada resistente, respectivamente. Exames individuais de fezes (OPG) e coprocultura serão efetuados novamente no 10º dia após o tratamento. No 14º dia após o tratamento deverão ser sacrificados no mínimo 3 animais de cada grupo.

Para determinação da eficácia dos produtos com relação a redução do número de ovos por grama de fezes, deverá ser empregada a seguinte equação: 1 - (T2 T1) X (C1 C2) X 100, onde:

T2 = média do OPG do grupo tratado no 10º dia após tratamento;

T1 = média do OPG do grupo tratado no dia 0;

C1 = média do OPG do grupo controle no dia 0;

C2= média do OPG do grupo controle no 10º dia do experimento.

Com relação ao cálculo da eficácia com base na redução dos parasitas adultos e/ou formas imaturas recuperadas na necropsia, será utilizada a fórmula e os critérios de avaliação do item 2.3.4.1.

2.3.5 TESTE CONTRA CESTÓDEOS E TREMATODEOS

Animais usados em testes de eficácia contra Moniezia serão considerados infectados ao constatar-se a presença de ovos ou segmentos nas fezes. Pelo menos 25 animais deverão ser alocados no grupo de tratamento. Um período de 12 dias deve ser respeitado entre o tratamento e a necropsia, para permitir o crescimento, e conseqüentemente facilitar o recolhimento e identificação dos escólices não removidos pela ação do medicamento. Somente estróbilos com escólices ou pescoços devem ser contados à necropsia.

Para indicação de um anti-helmíntico contra as diferentes formas de Fasciola hepática deverão ser apresentados experimentos com infecções induzidas com 400 metacercárias em bovinos e 200 em ovinos, que demonstrem uma eficácia em parasitas nas seguintes semanas de idade:

- Imaturos jovens: 1-4 semanas, migração no parênquima.

- Imaturos tardios: 6-8 semanas, pré-patente nos ductos biliares.

- Maduros: 12-14 semanas, nos ductos biliares.

A realização de testes de eficácia com F hepática com idade inferior a 4 semanas, poderá ser efetuada a critério do laboratório interessado. Para avaliação de eficácia contra formas adultas de F hepática, também poderão ser utilizadas infecções naturais, desde que o número médio de parasitas nos animais testemunhas seja em tomo de 30. A necropsia para avaliação da eficácia contra formas maduras deverá ser feita após 2-3 semanas do tratamento. Para formas imaturas, a necropsia deverá ser adiada até a maturação do parasita, para que as mesmas possam ser mais facilmente identificadas e contadas.

Critério de eficácia: em testes de titulação e confirmação de dose, a eficácia é determinada comparando-se o número de vermes vivos nos animais tratados com aquele encontrado nos controles. A diferença deve ser estatisticamente significante.

Nos testes clínicos, a eficácia é determinada, comparando-se as contagens de ovos nas fezes de 3 animais tratados e controles realizadas até 7 dias antes ou no dia do tratamento, com as efetuadas não menos que 3 semanas após.

2.3.6 TESTES CLÍNICOS DE CAMPO (OPCIONAL)

Testes clínicos de campo são realizados basicamente, para fornecer avaliações adicionais do desempenho do produto quando utilizados pelo consumidor no campo, e para experimentar a segurança da droga quando aplicada sob condições clínicas diversas.

A eficácia deve ser determinada em pelo menos duas regiões climáticas diferentes, tendo em vista a variabilidade das condições ambientais, das amostras de populações de parasitas, incluindo formas resistentes à droga, e das práticas de alimentação e manejo.

Os animais devem ser tratados com a dose, o modo de administração e a formulação final do produto a ser comercializado. Freqüentemente, nesse tipo de experimento, determina-se a eficácia antiparasitária pela contagem de ovos nas fezes e, em certos casos, pela contagem de larvas e diferenciação larval. Pelo menos uma avaliação fecal deve ser feita antes do tratamento e 3 vezes após o tratamento, por exemplo: 7º, 14º, e 21º dias. O exame de fezes nos testes para F. hepática deve ser efetuado 21 dias após o tratamento. Um mínimo de 10% de animais como testemunhas, não tratados, devem ser incluídos no experimento. Com exceção do tratamento, esses animais devem ser manejados da mesma forma que os animais tratados. Dados de pelo menos 100 animais tratados devem ser obtidos em cada uma de duas áreas climáticas diferentes. Caso sejam utilizadas mais de duas áre-

as climáticas, pode-se diminuir o número de animais em cada área. Contudo, dados de total agregado de pelo menos200 animais tratados são recomendados. Qualquer uma das técnicas de contagem convencionalmente usada será aceita, desde que a mesma técnica seja mantida durante todo experimento. O método usado deve ser descrito juntamente com outros dados.

Os animais que morrerem durm1te qualquer fase dos testes deverão ser necropsiados e um registro completo deverá ser apresentado.

Os testes anteriores mencionados aplicam-se a todos os ruminantes devendo ser específico para cada hospedeiro. Não serão aceitos testes de suporte de registro para caprinos, em ovinos, ou de bovinos para bubalinos.

2.4 TESTE DE EFICÁCIA PARA CARRAPATICIDAS

2.4.1 TESTES DE ESTÁBULO

A unidade experimental deverá ser constituída de no mínimo cinco bovinos por tratamento.

Os animais deverão ser infestados com no mínimo 2.500 larvas de uma cepa identificada de Boophilus microplus, com idade entre 7 a 21 dias, nos dias: -21, -19, - 17, -14, -12, -10, -7, -5, -3, -1, considerando-se o dia 0 (zero) como o dia do tratamento (banho ou aspersão). Coletas totais de carrapatos desprendidos do corpo dos animais deverão ser efetuadas a partir do dia –3 até o dia +23 do ensaio. Para efeito de alocação, os animais deverão ser listados em ordem decrescente, de acordo com a contagem total de teleóginas colhidas em 3 ocasiões antes do tratamento. Os 2 animais com a contagem mais elevada serão destinados à repetição número 1, os dois seguintes à repetição número 2, até que se forme um mínimo de 5 repetições.

Dentro de cada repetição, um animal será destinado por sorteio (ao acaso) a cada um dos tratamentos. As teleóginas colhidas dos animais tratados e dos animais controle sem tratamento durante o período de ensaio, devem ser colocadas em incubadora para análise de viabilidade. Para o cálculo da eficácia do tratamento serão comparadas às médias dos números de teleóginas recuperadas dos animais medicados, com os animais controle. Para tanto, poderá ser empregada a seguinte fórmula:

[1-(Ta x Cb) + (Tb x Ca)] x 100, onde:

Ta = número médio de teleóginas recuperadas dos animais tratados, após a medicação (dias +1 a + 23);

Tb = número médio de teleóginas recuperadas dos animais tratados nos 3 dias anteriores ao tratamento, Ca = número médio de teleóginas recuperadas dos animais controle no período póstratamento (dias +1 a +23);

Cb = número médio de teleóginas recuperadas dos animais controles nos 3 dias anteriores ao dia do tratamento.

Para a determinação da viabilidade das teleóginas de Boophilus microplus colhidas durante o teste de estábulo, poderá ser empregada a seguinte fórmula: % de inibição de reprodução = (índice de reprodução do grupo testemunha - índice de reprodução do grupo tratado) ÷ (índice de reprodução do grupo testemunha) x 100, sendo o índice de reprodução = (média do peso da massa de ovos ÷ média do peso das teleóginas) x (% de eclosão dos ovos) x 20.000.

Recomenda-se utilizar 10 teleóginas por dia, por tratamento, quando disponíveis.

2.4.2 TESTES DE CAMPO

Objetivos: quantificar a eficácia do carrapaticida nas condições de campo. Estimar a exaustão do produto quando em uso de banheiros de imersão. Testar as propriedades físico-químicas do preparado ao longo do tempo, quando em uso de imersão. Identificar e descrever as respostas toxicológicas dos animais frente ao preparado e em especial de animais jovens. O interessado deverá indicar o tipo de cepa (sensível/resistente) que foi confrontada com o seu produto, assim como a dose e o modo de aplicação.

Deve ser feito um registro histórico da propriedade que sediou o experimento, no que se refere à sua localização, tipo de exploração, tamanho, população bovina, ovina, eqüina e outros antecedentes de uso e problemas com carrapaticidas, descrevendo-se o tipo e a qualidade das instalações.

No mínimo 10 animais em um grupo tratado e outros 10 animais em um grupo controle deverão ser utilizados para a contagem, de um lado do corpo do animal, dos instares de tamanho variando entre 4,5 e 8 mm de comprimento antes e depois do tratamento. Para efeito de alocação, os animais deverão ser listados em ordem decrescente, de acordo com a contagem total de teleóginas feita no dia -3. Os 2 animais com a contagem mais elevada serão destinados à repetição número 1, os 2 seguintes à repetição número 2, até que se forme um mínimo de 10 repetições. Dentro de cada repetição, um animal será destinado por sorteio (ao acaso) a cada um dos tratamentos. Os grupos, tratado e controle devem ser mantidos separadamente.

A eficácia do tratamento será calculada de acordo com a fórmula citada no item 2.4.1 para cálculo de eficácia em testes de estábulo.

Os animais deverão ser identificados antecipadamente.

As contagens deverão ser realizadas no mínimo nos dias -3 (antes do tratamento) e nos dias +7, +14, +21 e +28 (após o tratamento).

Para os produtos destinados ao uso em banheiros de imersão o experimento deverá ter a duração mínima de um ano, e serem empregados no mínimo 2.500 bovinos.

As indicações de reforço ou recargas deverão vir acompanhadas das respectivas análises do princípio ativo.

Critérios mínimos para aprovação:

1) para testes de estábulos a eficácia média dos 23 dias pós-tratamento deverá ser no mínimo de 95%;

2) nos testes de campo a eficácia média nos dias + 7 e +14 pós-tratamento deverá ser no mínimo de 95%.

2.5 TESTE DE EFICÁCIA PARA MOSQUICIDAS

2.5.1 EM INSTALAÇÕES RURAIS

O inseticida será aplicado sobre paredes internas e externas de madeira e alvenaria de instalações rurais. O número de moscas será registrado antes do tratamento e a intervalos semanais após o teste até que o efeito do inseticida tenha desaparecido. Observações similares serão realizadas nas instalações não tratadas (testemunhas). Para determinar o número de moscas se recomenda contar o número de moscas que pousam durante um minuto sobre uma superfície de 0,25m2. A eficácia do inseticida será avaliada comparando-se as populações de moscas nas instalações tratadas com as não tratadas.

A seguinte metodologia poderá ser também empregada: As moscas são contadas em uma grade (grade de Scudder) colocada sobre uma concentração natural de moscas. A grade consiste em 16 - 24 ripas de madeira colocadas a intervalos regulares para cobrir uma área de 0,8m2 (grade maior) até 0.2m2 (grade menor).

A grade maior é destinada somente ao uso externo. Para contagem de moscas, baixa-se a grade sobre uma concentração de moscas. As moscas se movem, mas retomam ao que as atrai e ficam temporariamente na grade. O número de moscas que pousam durante 30 segundos são então contadas. Em cada local as contagens serão feitas 3 ou mais vezes, nas áreas de concentrações mais elevadas de

moscas, se obtendo uma média do resultado. Em cada área poderá existir estações fixas e móveis. Contagens em estações fixas devem ser feitas no mesmo período do dia para efeito de comparação.

A porcentagem de eficácia será calculada usando a seguinte fórmula: % de eficácia = (nº de moscas nas instalações testemunhas – nº de moscas nas instalações tratadas) (nº de moscas nas instalações testemunha) X 100.

Recomenda-se a eficácia mínima de 80%.

2.5.2 ISCAS MOSQUICIDAS.

Determinada a quantidade de isca (sólida ou líquida), a mesma deverá ser colocada numa placa de Petri, a qual será colocada no centro de uma superfície de 1m2 (usar papelão, papel ou similar). Sobre uma outra superfície de 1m2 situada até 2 metros, no máximo, da primeira, deverá ser colocada uma outra placa de Petri contendo isca sem o ingrediente ativo (placebo). 30 minutos após, todas as moscas mortas deverão ser contadas e retiradas em cada uma das superfícies e a posição das placas de Petri deverão ser invertidas. Após outros 30 minutos adicionais, nova contagem deverá ser realizada, repetindo-se este procedimento até um total de 4 vezes.

A percentagem de eficácia deverá ser calculada de acordo com a seguinte fórmula: soma das moscas mortas na área tratada - soma das moscas mortas na área não tratada ÷ soma das moscas mortas na área tratada X 100.

Recomenda-se eficácia mínima de 80%.

2.5.3 APLICADOS SOBRE OS ANIMAIS

No mínimo 15 animais deverão ser tratados com o inseticida, e o número de moscas sobre os animais será registrado antes do tratamento e a intervalos semanais após este, até que o efeito do inseticida tenha desaparecido. Observações similares serão realizadas sobre 15 animais não tratados (testemunhas). Os animais tratados e os animais testemunhas deverão ser mantidos em pastagens similares separadas.

No caso específico de ensaios de eficácia contra a mosca do chifre, Haematobia irritans, os animais tratados e testemunhas deverão ser mantidos separados por uma distância mínima de 5 km. O número médio mínimo de moscas desejável nos ensaios com H irritans deverá ser de 50 moscas. No dia 0 (zero), os bovinos deverão ser listados em ordem decrescente de acordo com a soma de duas contagens estimadas da população da mosca conduzidas antes do tratamento, e alocados, consecutivamente a, no mínimo 15 pares. Dentro de cada par, os animais deverão ser alocados, por sorteio, sendo um para

cada grupo. Os pastos deverão ser alocados por sorteio aos grupos, tratado e testemunha.

2.5.3.1 CRITÉRIOS PARA CONTAGEM E AVALIAÇÃO

Estimativas do número de moscas infestando cada animal serão feitas por pessoal devidamente treinado. As estimativas serão feitas em duas ocasiões antes do tratamento para servir como base de alocação dos animais aos grupos de tratamentos, e sob condições de pasto no dia 0 (zero) (antes do tratamento) e novamente nos dias +1, +3, +7, +14, +21, +28, +35 e +42 (pós-tratamento) e, em caso de persistência de eficácia, semanalmente até que a infestação nos animais tratados atinja nível de 50% da média inicial.

A eficácia do inseticida será avaliada comparando-se as populações de moscas nos animais tratados com os não tratados. A porcentagem da eficácia será calculada usando-se a seguinte fórmula:

% de eficácia = (média aritmética do nº de moscas nos animais testemunhas -média aritmética do nº de moscas nos animais tratados) (média aritmética do nº de moscas nos animais testemunhas) X 100.

2.6 TESTES DE EFICÁCIA PARA SARNICIDAS

ANIMAIS: Um mínimo de 4 animais infestados natural ou artificialmente serão tratados com o produto em avaliação. Um grupo com número idêntico de animais infestados deverá ser mantido como controle não medicado. Antes do tratamento, os animais deverão ser listados em ordem decrescente de acordo com a contagem de ácaros. Os 2 animais com a contagem mais elevada deverão ser alocados por sorteio, sendo um ao grupo testemunha (não tratado) e o outro ao grupo tratado, repetindo-se tal procedimento até que cada grupo contenha, no mínimo, quatro animais.

Para infestações artificiais, o seguinte procedimento deverá ser observado: No dia -30, um mínimo de 40 fêmeas adultas e 10 machos adultos do ácaro deverá ser colhido de um animal doador e aplicado a cada um dos animais a serem testados. Os ácaros serão colocados na linha média superior à altura dos ombros e a lã ou pelo deverá ser presa com um elástico para evitar o animal coçar o local. Alguns ovos e estádios larvais podem ser incluídos com os adultos. Se as condições climáticas forem, quente e seca, o local da infestação deverá ser molhado diariamente. Após 7 dias, o elástico deverá ser removido e a lesão inspecionada. Se necessário, uma segunda infestação será feita nos animais que não apresentarem infestação adequada.

2.6.1 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

A contagem de ácaros será feita de acordo com o seguinte procedimento: Ácaros vivos serão identificados e contados em raspagens colhidas no dia –2 ou -1 e +3, e a intervalos semanais a partir do dia 0 (zero) até o dia +28. Em cada oportunidade, 2 áreas de no mínimo 1 cm2- serão raspadas, em cada animal na área que, aparentemente, ou previamente tenha parecido mais ativa Os locais nos quais as raspagens tenham sido feitas serão marcados em uma silhueta de animal, junto com a descrição da lesão dos ácaros em cada exame. Uma inspeção visual será feita onde os ácaros tendem a ser mais freqüentemente encontrados, de acordo com a espécie estudada. As leituras após o último tratamento serão feitas, no mínimo nos dias +3, +7, +14, +21 e +28, exceto na sarna demodécica, cuja leitura final será feita 60 dias após o último tratamento, quando então deverá apresentar resultados negativos para ácaros vivos. Produtos com indicações do fabricante para tratamento em aplicação única ou múltipla têm a sua avaliação realizada após o último tratamento obedecendo aos critérios referidos acima.

2.7 CRITÉRIOS PARA COLHEITA DE AMOSTRA DE BANHEIROS DE IMERSÃO

2.7.1 BANHEIROS DE IMERSÃO PARA BOVINOS

A colheita de amostras será efetuada a um metro de distância do ponto de queda dos animais no banheiro e tomada a um metro de profundidade. Esta amostra será subdividida em 3 alíquotas iguais: alíquota nº 1, para o laboratório oficial ou laboratório credenciado pelo laboratório oficial; alíquota nº 2, para a empresa interessada; alíquota nº 3, conservada como contraprova, na forma indicada pela empresa.

Esta sistemática será efetuada no banheiro, antes e depois de qualquer reposição e ou recarga indicada pela empresa interessada.

2.7.2 BANHEIRO DE IMERSÃO PARA OVINOS

Amostras do produto preparado serão colhidas de 3 pontos diferentes do banheiro. Estas serão homogeneizadas em recipiente adequado, retirando-se 3 alíquotas que serão submetidas a mesma metodologia descrita para os banheiros de bovinos.

2.8 TESTE DE EFICÁCIA PARA PIOLHICIDAS

ANIMAIS: Um número mínimo de 5 animais natural ou artificialmente infestado deverá ser submetido ao tratamento, permanecendo um número igual de animais como controle. No caso de aves o número mínimo deverá ser de 20 animais.

2.8.1 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

As leituras após o último tratamento serão feitas no mínimo nos dias 3, 7, 15, 21 e 28, quando então deverão apresentar resultados negativos para parasitas vivos.

2.9 TESTE DE EFICÁCIA PARA ANTI-COCCIDIANOS.

Os testes poderão ser realizados pelo centro de pesquisa da empresa que solicitar o registro, ou por órgãos oficiais, ou órgãos privados credenciados pelo órgão registrante, ou ainda em entidades reconhecidas internacionalmente.

2.9.1 ANIMAIS

Frangos de corte - Teste em boxes Um mínimo de 600 pintos de corte (300 machos e 300 fêmeas) com 1 dia de idade e oriundos de um mesmo lote de matrizes.

2.9.2 INÓCULO

Em se tratando de frangos de corte, oocistos esporulados de pelo menos, 3 espécies da Eimeira incluindo necessariamente, E. ascervulina, E. maxima e E. tenella. A potência do inoculo deverá ser conhecida (pré-titulada) e suficiente para, significativamente (P = 0,05), determinar mortalidade de 10% no grupo controle não medicado.

Avaliação do grau de lesões deverá seguir o critério Johnson e Reid, 1970.

2.9.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Distribuir as aves em boxes com capacidade de até 50 aves cada, o que corresponde a uma repetição. Um mínimo de seis repetições será utilizada para cada tratamento. Um grupo controle infectado não medicado e um grupo controle não infectado e medicado serão utilizados.

Todas as aves devem ser expostas artificialmente aos oocistos esporulados através da ração aos 14 dias de idade. A infecção deverá ser realizada incorporando-se os oocistos esporulados à ração nas concentrações previamente estabelecidas na prétitulação.

O produto a ser avaliado deverá ser incorporado a ração e fornecido as aves a partir do 1º dia de vida, durante todo o período experimental, respeitando-se o eventual período de retirada.

2.9.4. CRITÉRIOS DE AVALIAÇAO

Os seguintes parâmetros serão utilizados: mortalidade devido à coccidiose, escore de lesões, ganho de peso, conversão alimentar e efeitos colaterais, os quais serão registrados em um formulário específico.

As aves serão observadas para os seguintes efeitos colaterais: diminuição do consumo de ração, cama úmida, empenamento deficiente e sintomatologia nervosa.

As aves mortas após o 5º dia de inoculação dos oocistos, serão necropsiadas para visualizar as lesões de coccidiose. Do 7º ao 14º após a inoculação de oocistos, 10% das aves de cada repetição são necropsiadas aleatoriamente, para determinar o escore das lesões.

O escore obedecerá a uma escala de 0 (zero) a 4. A incidência de coccidiose é baseada na presença de lesões causadas por coccidias nas aves examinadas.

O consumo total de ração e ganho de peso final serão determinados ao término do experimento.

O produto será aprovado caso mostre superioridade estatisticamente significativa em relação ao controle infectado não tratado para os seguintes critérios: escore de lesões (intestino superior, médio e inferior, e ceco), ganho de peso diário e conversão alimentar. Os dados obtidos são avaliados estatisticamente através da análise de variância, e as diferenças entre o grupo tratado e controle ao nível de significância quando P = 0,05.

2.10 TESTES DE EFICÁCIA PARA HEMOPARASITICIDAS

2.10.1 BABESICIDAS DESTINADOS A BOVINOS

2.10.1.1 ANIMAIS

No mínimo 16 bezerros com no mínimo 9 meses de idade.

2.10.1.2 INOCULO

Sangue parasitado por Babesia bovis e B. bigemina.

2.10.1.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

8 animais de cada espécie são esplenectomizados ou imunossuprimidos até produzir-se parasitemias e 8 com baço "in situ", sem imunossupressão são divididos em grupos de 2 animais.

4 animais esplenectomizados e 4 normais são inoculados por via endovenosa com 1x108 hemácias parasitadas por B. bovis e os 8 restantes com 1x106 hemácias parasitas por B. bigemina.

A avaliação do produto obedecerá ao seguinte esquema:

GRUPO I - 2 bezerros esplenectomizados ou imunossuprimidos até produzir-se parasitemia e 2 normais, inocu-

lados com B. bovis serão tratados com o produto quando forem detectadas hemácias parasitadas em esfregaços finos de sangue periférico e apresentarem hipertemia.

GRUPO II - 2 bezerros esplenectomizados ou imunossuprimidos até produzir-se parasitemia e 2 normais, inoculados com B. bovis, são mantidos como controle não medicados.

GRUPO III - 2 bezerros esplenectomizados ou imunossuprimidos até produzir-se parasitemia e 2 normais inoculados com B. bigemina, serão tratados com o produto quando 2,0% estiverem parasitadas e apresentarem hipertemia.

GRUPO IV - 2 bezerros esplenectomizados ou imunossuprimidos até produzir-se parasitemia e 2 normais, inoculados com B. bigemina, são mantidos como controle não medicados.

Produtos indicados para o tratamento de Anaplasma spp devem obedecer aos critérios estabelecidos para Babesia bigemina.

Os animais esplenectomizados ou imunossuprimidos e os normais são inoculados com pelo menos 1x106 hemácias parasitadas.

Animais destinados aos testes anaplasmicidas devem ser alojados em isolamento a prova de insetos.

2.10.2 BABESICIDAS DESTINADOS EQUÍDEOS

2.10.2.1 ANIMAIS

No mínimo 16 eqüídeos ou 16 asininos por produto.

2.10.2.2 INOCULO

Sangue parasitado por B. caballi e B. equi.

2.10.2.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

8 animais de cada espécie são esplenectomizados ou imunossuprimidos até produzir-se parasitemias e 8 com baço "in situ", sem imunossupressão, são agrupados e submetidos ao seguinte esquema de avaliação:

GRUPO I - 2 animais de cada espécie esplenectomizados ou imunossuprimidos até produzir-se parasitemia e 2 normais são inoculados com B. caballi (5x105 ou 1x106 hemácias parasitadas) e tratados com o produto quando apresentarem hipertemia e hemácias parasitadas.

GRUPO II - 2 animais de cada espécie, esplenectomizados ou imunossuprimidos até produzir-se parasitemia e 2 normais, inoculados com B. caballi (5x105 ou 1x106 hemácias parasitadas) são mantidas como controle não medicados.

GRUPO III - Tratamento semelhante ao grupo I, porém inoculados com 5x105 a 1x106 hemácias parasitadas por B. equi.

GRUPO IV - Idem ao grupo II, mas inoculados com 5x105 a 1x106 hemácias parasitadas por B. equi.

2.10.3. BABESICIDAS DESTINADOS A CANÍDEOS

2.1.0.3.1. ANIMAIS

No mínimo 8 cães.

2.1.0.3.2. INOCULO

Sangue parasitado por B. canis.

2.10.3.3. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.

4 animais são esplenectomizados e 4 com o baço "in situ", são agrupados e submetidos ao seguinte esquema de avaliação:

GRUPO I - 2 cães esplenectomizados 2 normais inoculados com 1x105 hemácias parasitadas por B. canis e tratados com o produto quando apresentarem hipertemia e forem detectadas hemácias parasitadas.

GRUPO II - Idem ao grupo I, sem tratamento.

Observação: Critérios de avaliação da Eficácia.

Os parâmetros obtidos na avaliação da eficácia de babesicidas e anaplasmicidas incluem a medida de temperatura, determinação da parasitemia, exames clínicos diariamente e exames de sangue (hemograma) realizados com intervalos semanais.

Esses dados são colhidos antes da inoculação e durante o período experimental mínimo de 30 dias.

Os dados obtidos para os animais tratados e controles são comparados e submetidos à análise estatística.

2.1.1 OUTRAS INDICAÇÕES DE PARASITICIDAS

As empresas interessadas em registrar parasiticidas indicados para uso em outras espécies animais não contempladas nestas instruções deverão submeter protocolo específico para avaliação.

3. MODIFICAÇÕES DE FORMULAÇÃO E/OU DOSE

Experimentos de bioequivalência serão necessários se o fabricante mudar, por exemplo, a posologia, via administração ou forma farmacêutica do produto aprovado.

O experimento deve demonstrar que a alteração não resultou em modificações de eficácia em comparação com o produto aprovado. Para demonstrar a equivalência, será necessário pelo menos um teste de confirmação da dose recomendada em animais devidamente infectados. Para as provas de campo deve ser testada pelo menos a metade do nº de animais recomendados nas solicitações de registro inicial.

Nos casos de solicitação de mudança de dose o interessado deverá apresentar resultados de provas de eficácia e de campo idêntico aos requeridos para registro do produto. Provas de bio-disponibilidade poderão ser solicitadas caso necessário.

4. ROTULAGEMPARA PRODUTOS ECTOPARASITICIDAS

Os rótulos, instruções de uso e demais impressos dos produtos ectoparasiticidas que ofereçam riscos à saúde humana e/ou ao meio ambiente, além das exigências do artigo 18 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 1662/95 e do artigo 20, Anexo da Portaria Ministerial nº 301/96, deverão especificar ou conter o seguinte:

a) a finalidade exclusiva para uso veterinário, o modo de aplicação claramente descrito, as instruções de uso, bem como as limitações de seu emprego;

b) as indicações claras sobre o risco decorrente da manipulação do produto e instruções sobre o seu manuseio, de modo a limitar as possibilidades de acidentes para o animal, o homem e o meio ambiente.

c) o grupo químico a que pertence (m) o (s) componente (s) ativo (s) da fórmula, as medidas terapêuticas de urgência a serem adotadas em caso de acidente, incluindo a recomendação da necessidade de socorro médico imediato, os respectivos antídotos, quando houver, e especificando:

c.1) "PRIMEIROS SOCORROS" salientando a via de risco, como também os principais cuidados a serem tomados em caso de acidente;

c.2) "TRATAMENTO MÉDICO DE EMERGÊNCIA" explicando de maneira concisa as principais informações terapêuticas dirigidas ao médico;

c.3) "ANTÍDOTO" citando o antídoto especifico e as recomendações favoráveis ou contrárias a respeito dos antídotos comumente utilizados;

c.4) "TELEFONE' da empresa para informações sobre o produto

d) frases de advertência que poderão constar nas bulas: "CONSERVE FORA DO

ALCANCE DE CRIANÇAS E ANIMAIS DOMÉSTICOS"; "NÃO USE A EMBALAGEM VAZIA";

"NÃO GUARDE OU APLIQUE JUNTO DE ALIMENTOS, BEBIDAS, MEDICAMENTOS, PRODUTOS DE HIGIENE E DOMÉSTICOS";

d.1). PRECAUÇÕES GERAIS:

- não coma, não beba e não fume durante o manuseio do produto.

- não utilize equipamento com vazamento.

- não desentupa bicos, orifícios e válvulas com a boca.

- não manuseie o produto com as mãos desprotegidas.

- não aplique o produto contra o vento.

- não contamine coleções de água de qualquer natureza.

- descartar, as embalagens vazias e restos de produto, bem como limpar os equipamentos ou recipientes usados de forma segura, evitando a contaminação do meio ambiente.

d.2). CUIDADOS NO MANUSEIO DO PRODUTO:

d.2.1). Use protetor ocular

- o produto é irritante para os olhos.

- ocorrendo contato do produto com os olhos, lave-os imediatamente.

d.2.2) Use máscaras cobrindo o nariz e a boca:

- produto perigoso se inalado ou aspirado,

- caso haja inalação ou aspiração, procure local arejado.

d.2.3) Use luvas de borracha, macacão com mangas compridas, avental impermeável e botas:

- produto irritante e/ou absorvível pela pele.

- ao contato do produto com a pele, lave-a imediatamente.

e) o símbolo clássico de perigo de vida representado pela caveira e duas tíbias cruzadas;

f) as palavras "CUIDADO, VENENO" em destaque.

g) Não será permitido o uso de expressões tais como "não tóxico", "inócuo" e "inofensivo" na rotulagem de produtos ectoparasiticidas.

5. DA AÇÃO PROLONGADA

5.1 Uma determinada formulação de um antiparasitário é considerada de ação prolongada quando, em comparação com outra formulação convencional com base no mesmo ingrediente ativo, mantiver nível plasmático terapêutico, ou atividade antiparasitária por um período de tempo consideravelmente maior.

5.2. A ação prolongada do antiparasitário deve ser comprovada com referências bibliográficas oficiais ou científicas internacionalmente reconhecidas ou por experimentação própria conduzida dentro de metodologia científica.

5.3 a alteração do nível plasmático terapêutico pode ser decorrente da modificação favorável da estrutura química, do emprego de recursos farmacotécnicos ou farmacológicos ou que atuem sobre a farmacocinética do antiparasitário.

5.4. A existência, numa especialidade farmacêutica, de substâncias ativas com e sem ação prolongada obriga a classificação do produto nesta última categoria.

5.5. O uso da denominação "longa ação", "ação prolongada" ou "ação profilática" para produtos antiparasitários, poderá ser utilizada pelas firmas registrantes, observando-se os seguintes critérios:

5.5.1. O período de eficácia prolongada deverá ser incluído na bula por espécie de parasito, após comprovação em teste conduzido em que tenha havido desafio, com infecção experimental pelo parasito a ser indicado. Os seguintes parâmetros deverão ser utilizados para cálculo do período de eficácia prolongada:

a) testes conduzidos com protocolo em que infecção experimental semanal com o parasito especificado determine o período de ação prolongada contra aquele parasito, tendo como critério de avaliação de eficácia o item 1.3 desta norma;

b) comprovação da concentração plasmática do princípio ativo compatível com o período de eficácia contra o parasita especificado.

c) para determinação de período de eficácia prolongada de produtos ectoparasiticidas tópicos degradáveis por raios ultravioletas, o desafio experimental deverá ser feito com animais expostos à radiação solar.

5.5.2. Testes conduzidos com protocolos delineados para infecção natural não serão aceitos para a determinação do período de ação prolongada, para efeito de registro ou uso, com exceção de bernicidas.

5.5.3. O período de prepatência do parasito especificado não poderá ser utilizado no cálculo do período de ação prolongada, paro efeito de registro ou uso.

6. DISPOSIÇÕES GERAIS

6.1 Para novas moléculas, cujas características e mecanismo de ação, impliquem em nova metodologia de ensaio e avaliação, e que, por conseguinte não estejam contempladas neste regulamento deverá ser aceita a metodologia proposta pelo proprietário da molécula, após a análise pelo Departamento de Defesa Animal.

6.2 Formulações antiparasitárias que contenham indicações de uso incluídas no presente regulamento, apresentarem alguma inovação tecnológica, ou contenham princípios ativos sobre os quais não exista suficiente informação bibliográfica, as provas de eficácia obrigatória, deverão ser abalizadas por técnicos pertencentes a Instituições reconhecidas pelo Departamento de Defesa Animal.

6.3 No caso de formulações conhecidas internacionalmente e que contenham princípios ativos amplamente estudados e com resultados publicados, somente será obrigatório a realização de provas de eficácia com infestação natural, cujos protocolos tenham sido previamente avaliados e aprovados pelo Departamento de Defesa Animal, o qual deverá ser informado com antecedência mínima de 15 dias da data do início e local de realização do teste, e o médico veterinário responsável pela condução do teste.

D.O.U., 16/05/1997

PORTARIA SDA N° 49, DE 12 DE MAIO DE 1997

Aprova o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas contra o Carbúnculo Sintomático, Gangrena Gasosa, Enterotoxemia e Tétano.

O Secretário de Defesa Agropecuária, no uso da atribuição que lhe confere o artigo 83, item IV, do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial n. 319, de 6 de maio de 1996, tendo em vista o disposto no artigo 11 do Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, o artigo 2º do Decreto nº 1662, de 6 de outubro de 1995, artigo 2º da Portaria Ministerial nº 301, de 19 de abril de 1996, e considerando o constante da Resolução GMC n. 77/96, resolve:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico, em anexo, elaborado pelo Departamento de Defesa Animal, a ser observado na produção, no controle e no emprego das vacinas de uso veterinário contra o carbúnculo sintomático, a gangrena gasosa, a enterotoxemia e o tétano.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor 60 dias após a data de sua publicação.

Ênio Antônio Marques Pereira.

Secretário.

REGULAMENTO TÉCNICO PARA PRODUÇÃO, CONTROLE E EMPREGO DE VACINAS CONTRA O CARBÚNCULO SINTOMÁTICO, GANGRENA GASOSA, ENTEROTOXEMIA E TÉTANO

1 - DA PRODUÇÃO

1.1 - INSTALAÇÕES

Para efeito da fabricação de vacinas, os laboratórios devem atender integralmente o disposto na legislação vigente.

1.2 - RESPONSABILIDADE TÉCNICA

Os laboratórios oficiais e privados, disporão de Médicos Veterinários especializados como responsável técnico e co-responsável, devidamente credenciados no órgão competente do Ministério da Agricultura, mediante apresentação de documentos que permitam julgar sua especialização. O responsável técnico ou seu substituto deverá participar de todas as etapas de elaboração e controle do produto.

1.3 - CONTROLE DE ELABORAÇÃO

Todas as fases de produção e controle serão registradas em protocolos específicos.

1.4 - AMOSTRAS UTILIZADAS

As amostras de "Clostridium chauvoei", "C. septicum", "C. perfringens", "C. novyi", "C. tetani" e "C. sordelli", utilizadas na produção das vacinas, devem ser de capacidade imunogênica, pureza e identidade conhecida. Estas amostras devem ser adequadamente conservadas de modo a manter suas características básicas. 1.5 - ENVASE

1.5.1 - Frascos: As vacinas deverão ser envasadas em frascos que permitam à visualização do produto.

1.5.2 - Rotulagem: Todas as informações sobre o produto deverão estar contidas no corpo do frasco, gravados em "silk screen" ou em tinta indelével, segundo orientação do Departamento de Defesa Animal. Em casos de apresentação do produto em ampolas e outros recipientes pequenos estes deverão conter o nome do produto, número da partida/ano e data do vencimento (mês/ano), acompanhados das respectivas bulas com os demais dados, e de acordo com as exigências do artigo 18 do regulamento aprovado pelo Decreto nº 1662, de 6 de outubro de 1995 e o artigo 20, anexo da Portaria Ministerial nº 301, de 19 de abril de 1996.

2 - DO CONTROLE DE QUALIDADE

2.1 - TESTE DE ESTERILIDADE

2.1.1 - Vacinas Inativadas: Pesquisa de bactérias e fungos:

a) Bactérias anaeróbicas: Será realizada a semeadura de 0,5ml de vacina em 10ml de meio (proporção 1:20), em 2 tubos de: "Tarozzi" ou caldo de carne cozida, tioglicolato ou BHI (caldo de infusão cérebro-e coração) sendo incubados a 67°C, durante 14 dias, com leitura de 3 em 3 dias. O (s) tubo (s) suspeitos serão repicados em ágar sangue e incubados em anaerobiose estrita por um período de até 5 dias.

b) Bactérias aeróbicas: Será realizada a semeadura de 0,5ml de vacina em 10ml de meio (proporção 1:20), em 2 tubos de: tioglicolato ou BHI (caldo de infusão cérebro-e coração), "Casoy" ou ágar soja tripteína, incubados a 37°C, e uma outra série de tubos a 22°C a -25°C durante 14 dias, com leitura de 3 em 3 dias.

c) Fungos: Idem ao item "a", empregando-se o meio "Sabouraud", com temperatura de incubação de 22°C a 25°C durante 14 dias.

2.1.2 - Vacinas oleosas:

a) Pesquisa de bactérias e fungos:

Inicialmente quebra-se a emulsão com a inoculação de 1,0rii1~ de vacina em um tubo com 9,0ml de "Thepol" a 0,5%, posteriormente proceder como descrito no item 2.1.1.

2.1.3 - Vacinas vivas:

a) Pesquisa de bactérias e fungos: Idem ao descrito no item 2.1.1, "b" e "c".

b) Pesquisa de bactérias anaeróbicas: Serão semeadas 2 tubos de 10ml de "Tarozzi" ou caldo de carne cozida com 0,5ml da vacina em teste e 2 placas de ágar sangue. Os tubos serão incubados a 37°C por 48 horas; o mesmo procedimento deve ser feito com as placas só que em condições de anaerobiose estrita.

2.1.4 - Da confirmação: Em caso de suspeita por possível turbidez nos tubos inoculados, estes deverão ser repicados no final da prova em ágar sangue e ágar "Sabouraud". As placas devem ser incubadas a 37°C para pesquisa de bactérias e a 22°C a 25°C para pesquisa de fungos, observar até o 52 dia.

2.1.5 - Interpretação: Independente do tipo de vacina, não deverá haver crescimento em qualquer tubo ou placa inoculado e incubado em aerobiose. Havendo crescimento a prova será repetida, utilizando-se nova amostragem de partida em questão. Persistindo o crescimento de bactérias ou fungos, a partida será REPROVADA.

Na pesquisa de bactérias anaeróbicas só será permitido o crescimento de bactérias com morfologia e características do "Clostridium" quando se tratar de testes com vacinas vivas.

2.2 - CONTROLE DE INOCUIDADE

2.2.1 - Da partida a ser controlada, inocular-se-á por via subcutânea 2ml do produto em 2 cobaios de 300 a 600g, devendo apresentar somente uma pequena e ligeira reação local, durante os primeiros 7 dias de observação.

2.3 - CONTROLE DE EFICIÊNCIA

2.3.1.a) Para os "C. perfringens", "C. septicum", "C. novyi" e "C. tetani" se utilizará a Farmacopéia Britânica 85 (BP 85).

2.3.1.b) Para o "C. sordelli" se utilizará o CFR 9.

2.3.1.c) Para o "C. chauvoei", o método a seguir descrito:

Serão utilizados 13 cobaios de 300 a 650g que serão vacinados com 1/5 (um quinto) da dose bovina, por via subcutânea ou intramuscular em casos de vacinas com adjuvante oleoso. Após 21 dias os cobaios serão revacinados com a mesma dose. 14 dias após a revacinação, todos os animais receberão 100 DL50 cobaio, de uma suspensão de esporos de "Clostridium chauvoei", cepa MT, contidos em 0,5ml de inóculo, constituídos de 0,25ml da suspensão de esporos e 0,25ml de uma solução de cloreto de cálcio a 10% por via intramuscular. Os 8 cobaios inoculados e os 5 testemunhos, serão observados diariamente e durante 3 dias, registrando-se a mortalidade no período. Para que a prova seja considerada válida, pelo menos 80% dos testemunhos deve morrer nesse período.

2.3.2 - Interpretação da Prova:

- 8 cobaios protegidos de 8 vacinados ou 7 cobaios protegidos de 8 vacinados, a vacina será considerada APROVADA.

- 6 cobaios protegidos de 8 vacinados, a vacina será RETESTADA, obedecendo os mesmos critérios iniciais. - Igualou menor de 5 cobaios protegidos de 8 vacinados a vacina será considerada REPROVADA.

2.3.3 - Interpretação do Reteste:

- 12 cobaios protegidos de 16 vacinados, no acúmulo de 2 testes, a vacina será considerada APROVADA.

3 - DA COMERCIALIZAÇÃO E USO

3.1 - Conservação e estocagem: As vacinas polivalentes deverão ser conservadas à temperatura de 2°C a 8°C.

As monovalentes, elaboradas com o "Clostridium chauvoei", poderão ser comercializadas à temperatura ambiente desde que aprovada em testes de estabilidade térmica.

3.2 – Vencimento: O prazo de validade das vacinas será de 24 meses, a contar da data da fabricação.

3.3 - Dose e vias de aplicação: A critério do laboratório fabricante.

4 - DA COLHEITA

4.1- Considera-se uma partida apta para a colheita oficial, após o envase total desta partida. Serão colhidas pelo Serviço de Sanidade Animal, amostras de cada partida produzida, obedecendo as instruções específicas para colheita.

4.2 - As amostras das partidas apresentadas para o controle oficial, deverão estar acompanhadas do protocolo de produção e controle, segundo modelo de protocolo padronizado pelo órgão controlador, devidamente assinado pelo responsável técnico, sendo condição necessária para liberação do produto.

5 - DISPOSIÇÕES GERAIS

5.1 - Somente poderão ser comercializadas partidas de vacinas previamente submetidas ao processo de controle de qualidade efetuado pelo fabricante ou laboratórios credenciados, e após liberação pelo órgão controlador através da aceitação dos resultados apresentados ou da realização dos testes oficiais correspondentes.

5.2 - Os protocolos de produção e controle, constituem documento legal da garantia de qualidade do produto.

5.3 - As vacinas aprovadas nos testes oficiais de 38 dias, poderão ser submetidas a novos testes durante seu prazo de validade. Caso não apresentem a eficiência exigida, a licença para comercialização, será revista a critério do Departamento de Defesa Animal/DDA.

5.4 - Teste de Estabilidade Térmica - a verificação da eficiência de vacinas monovalentes elaboradas com o "Clostridium chauvoei" conservadas à temperatura ambiente e submetidas a testes durante seu prazo de validade.

Conservação à temperatura ambiente - a manutenção de vacinas ao abrigo dos raios solares diretos, durante o prazo de validade do produto:

a) os testes de estabilidade térmica serão desenvolvidos dentro do prazo de validade avaliando-se a conservação à temperatura ambiente;

b) nos testes de estabilidade térmica, não haverá o recurso de contraprova, serão utilizados 16 cobaios vacinados e o critério para aprovação será 12 cobaios protegidos de 16 inoculados.

5.5 - Habilitação - os laboratórios produtores poderão habilitar-se a comercializar vacinas monovalentes elaboradas com o "Clostridium chauvoei" fora de refrigeração conforme segue:

a) Produzir e comercializar a vacina monovalente em refrigeração enquanto durar o teste de estabilidade térmica.

b) Apresentar partida piloto que será submetida aos testes de estabilidade térmica no prazo solicitado. Neste período, a vacina em questão não poderá ser comercializada.

5.6 - Aferição - após a concessão da licença, as amostras das partidas produzidas serão mantidas sem refrigeração sendo aferidas a critério do órgão controlador nos testes de rotina programados.

D.O.U., 16/05/1997

PORTARIA SDA N° 64, DE 18 DE MARÇO DE 1994

Aprova as Instruções sobre Normas para Produção e Controle de Tuberculina PPD.

O Secretário de Defesa Agropecuária, Substituto, usando da atribuição que lhe confere o artigo 78, item VII, do Regimento Interno da Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial n. 212, de 21 de agosto de 1992, resolve:

Art. 1º Aprovar as Instruções anexas a esta Portaria, que versam sobre Normas de Produção, Controle e Emprego de Tuberculina.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Marcus da Costa Ferreira

Secretário, substituto.

ANEXO

NORMAS PARA PRODUÇÃO E CONTROLE DE TUBERCULINA PPD

1.- Definição:

Tuberculina PPD ("Purified Protein Derivative") é o extrato protéico, obtido pela precipitação de proteínas produzidas por micobactérias cultivadas em meio sintético, isento de restos de meios de cultura e proteínas estranhas, diluída na concentração adequada para seu uso.

2.- Da Produção:

2.1.- O laboratório deverá atender integralmente a disposição da legislação vigente no que se refere a produção de produtos biológicos, principalmente quanto a segurança biológica.

2.2.- Responsabilidade Técnica A produção deste reagente deverá estar sob a responsabilidade técnica de profissionais especializados, credenciados pelo órgão competente do Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária, mediante apresentação de documentos que permitam julgar sua especialização. O responsável ou seu substituto deverá participar de todas as etapas de produção e controle do reagente.

2.3.- Controle de Produção

Todas as fases de produção e controle serão registradas em protocolos apropriados que deverão acompanhar o produto por ocasião da colheita e remessa ao laboratório de controle oficial. O Serviço de Sanidade Animal da Diretoria Federal de Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária da Unidade Federativa sob sua jurisdição será comunicado com antecedência mínima de 10 dias a disponibilidade do reagente para colheita fiscal.

2.4.- Amostras

As amostras reconhecidas para produção de tuberculina PPD serão as seguintes:

- PPD bovina - "Mycobacterium bovis" amostra ANs'

- PPD aviária - "Mycobacterium avium" amostra Doi'

2.4.1.- Manutenção de Amostras

As amostras serão conservadas de preferência sob a forma liofilizada, sendo, entretanto aceita a conservação sob congelamento a -20°C em meio de "Lowenstein - Jensen", com repiques anuais.

2.4.2.- Produção de Películas

As películas de micobactérias para semeadura serão produzidas inicialmente em ágar "Middlebrook 7H1o", sendo posteriormente multiplicado em meio de "Dorset-Henley" (Anexo I).

2.5.- Inoculação de Películas

As películas serão inoculadas em frascos, adequados para produção, contendo meio sintético de "Dorset-Henley".

2.6.- Período de Incubação

Os frascos de cultura serão incubados a 37°C, até a fase de submersão das culturas que deverá ocorrer entre 8 a 10 semanas.

As culturas que submergem prematuramente e as contaminadas deverão ser descartadas.

2.7.- Inativação de Culturas Terminado o período de incubação, as culturas serão inativadas em vapor fluente (100°C), durante três horas. Aquelas que se mostrarem turvas serão descartadas.

2.8.- Separação da Massa Bacteriana

Após o resfriamento, o conteúdo dos frascos será filtrado através de papel xarope ou em camada de gaze e algodão, em seguida através de membrana clarificante.

2.9.- Precipitação de Proteínas

Será realizada pela adição de ácido tricloro-acético a 400/0, de tal forma que o volume final tenha uma concentração de 4%. O processo de precipitação, purificação e dissolução de proteínas deverá ser realizado no mesmo dia.

2.10.- Purificação de Proteínas

O precipitado protéico será submetido a duas lavagens com ácido tricloroacético a 1%, seguidas de duas lavagens com fosfato de potássio monobásico a 0,3%.

Ajustar o pH para 2,7 quando necessário pela adição de ácido tricloro--acético a 1%.

2.11.- Dissolução de Proteínas

O produto das lavagens será diluído em solução de fosfato de sódio bibásico M/15 pH 9.0. A cada parte da solução protéica concentrada (entre 6 a 15mg/ml), será adicionado 1/4 em volume de solução antibacteriana (Anexo 11) e o pH ajustado para 7.0.

2.12 - Centrifugação do Concentrado

A solução protéica concentrada será centrifugada a 2.000g durante 20 minutos para remover material de alto peso molecular e detritos celulares.

2.13 - Determinação da Concentração Protéica Será realizada pelo método de "Kjeldahl" ou método de biureto.

2.14 - Validade e Conservação do Concentrado

O concentrado terá uma validade de 2 anos, a partir da determinação da concentração protéica, devendo ser conservado em geladeira entre 2° a 8°C, sob o abrigo da luz.

2.15 - Controle de Potência Biológica Retirar uma alíquota da solução protéica concentrada suficiente para realizar o controle de potência biológica em cobaias, diluindo a 1mg/ml para tuberculina bovina. Em se tratando de tuberculina aviária, a diluição será de 0,5mg/ml.

2.16 - Diluição de Proteínas

O concentrado de tuberculina PPD será diluído em diluente de tuberculinas PPD (Anexo III).

2.17 - Adição de Corantes

A tuberculina PPD aviária será adicionada de um volume do corante "Ponceau 2 R a 2% em 400 volumes do produto.

A concentração final do cor ante será de 0,005%. 2.18 - Filtragem

Após a diluição de cada partida, as mesmas serão submetidas à filtragem esterilizante e em seguida à prova de esterilidade (item 3.2).

2.19 - Envasamento

Em frascos ou carpule de vidro neutro e o produto deverá ocupar completamente o frasco ou carpule.

2.20-Conservação

A tuberculina PPD deverá ser conservada a temperatura entre 2°C e 8°C, sob abrigo da luz.

2.21 - Validade

Um ano após a data de fabricação.

2.22 - Apresentação

A tuberculina PPD bovina apresenta-se sob a forma líquida incolor e a PPD aviária sob a forma líquida com coloração vermelho claro.

3 - Do Controle:

3.1 - Colheita da Amostra

A colheita deverá ser efetuada de acordo com a Instrução Normativa DDA nº 1, atendendo ainda aos seguintes itens:

3.1.1 - Qualquer partida de tuberculina produzida e apresentada ao controle oficial para fins de comercialização não deverá ter volume inferior em número de doses a 50% de seu lote comercial.

3.1.2 - Quando for enviada ao controle oficial 2 (duas) ou mais partidas de um mesmo laboratório em um só teste, cada uma destas, não deverá ter número de doses inferior a 70% do lote comercial da indústria em questão.

3.2 - Esterilidade

O produto deverá estar livre de germes viáveis ou produtos estranhos que não sejam tubérculo proteínas. Serão utilizados cinco frascos da mesma partida de tuberculina para realização do teste de esterilidade.

3.2.1 - Pesquisa de Fungos e Leveduras Inocular 1,0ml de cada frasco de tuberculina PPD em um frasco contendo não menos que 80ml de caldo "sabouraud" e incubar a temperatura entre 20- 25°C durante 14 dias.

3.2.2 - Pesquisa de Bactérias Aeróbicas

Inocular 1,0ml de cada frasco de tuberculina PPD em um frasco contendo não menos que 80ml de caldo "triptcase soya" e incubar a 37°C durante 14 dias.

3.2.3 - Pesquisa de Bactérias Anaeróbicas

Inocular 1,0ml de cada frasco de tuberculina PPD em um frasco contendo não menos que 80ml de caldo tioglicolato e incubar a 37°C durante 14 dias.

3.3 - Determinação de Fenol

A concentração de fenol deverá ser de 0,5%. De acordo com o teste de "Folin e Ciocalteau".

3.4 - Inocuidade

Duas cobaias saudáveis que não receberam tratamento sensibilizante, pesando entre 250 a 400 gramas, são inoculadas com 1,0ml de tuberculina por via subcutânea e observadas por 10 dias. A tuberculina será considerada inócua se não for observada nenhuma reação adversa ou morte do animal.

3.5 - Pesquisa de Bacilos Álcool - Acido Resistentes e Outras Impurezas.

Uma amostra de 20ml de tuberculina será submetida a centrifugação a 1.000g por 15 minutos e o sedimento corado pelo método de "gram e Ziehl-Neelsen". Nenhum bacilo álcool-ácido resistente ou resíduos celulares ou de outras bactérias deverão ser encontrados.

3.6 - Controle de Potência Biológica

A potência biológica de cada partida de tuberculina PPD deverá ser determinada em comparação com a tuberculina PPD de referência correspondente, em termos de potência relativa.

3.6.1 - Diluição de Tuberculina para Determinação da Potência

Biológica - A tuberculina será diluída em salina isotônica tamponada (Anexo IV) nas seguintes diluições:

- PPD bovina - 1:200, 1:1000 e 1:5000;

- PPD aviária - 1:100, 1:500 e 1:2500.

3.7 - Prova de Potência em Cobaias Sensibilizadas

A prova será realizada no mínimo em 6 (seis) cobaias albinas, pesando entre 400 a 600g, previamente sensibilizadas (Anexo V) e com os flancos depilados. Tanto a tuberculina de referência como a sob controle serão inoculadas na dose de 0,2ml de cada diluição por via intradérmica aleatoriamente. A leitura das reações será realizada após 24 horas pela medida do diâmetro do eritema.

3.8 - Análise Estatística.**

Realizada de acordo com o Centro Panamericano de Zoonosis, 1980.*

A atividade relativa da tuberculina sob teste em relação a tuberculina de referência deverá estar entre 100 j; 20%, com limites de confiança (p = 0,95%), entre 75 a 130% ("World Health, Organization", 1968).

4 - Disposições Gerais

4.1 - Somente poderão ser utilizadas tuberculinas previamente submetidas ao processo de controle efetuado pelos laboratórios do Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária ou por ele credenciado.

4.2 - Os critérios estabelecidos nesta Norma, serão passíveis de alterações à medida que a experiência adquirida assim o indicar e serão efetuadas mediante discussão prévia com os laboratórios produtores.

* Centro Panamericano de Zoonosis"

Tuberculosis. "Preparación y Estandarización de Tuberculinas PPD". Nota Técnica nº 17, de Rev. I, OPAS, 1980.

** Organización Mundial de la Salud Comité de Exportos de la OMS em Patrones Biológicos. Vigesimo Inform.

Serie de Informes Tecnicos nº 384, de 1968, 104 p.

ANEXO I

MEIO SINTÉTICO DE DORSET & HENLEY

1. SOLUÇÃO DE MICROELEMENTOS

Sulfato de zinco. 7H2O 200mg

Cloreto de manganês 4H2O ..... 50 mg

Cloreto de Cobalto 6H2O 70mg

Água bidestilada 500ml

Esterilizar três dias consecutivos em vapor fluente durante 30 minutos.

2. COMPOSIÇÃO DO MEIO

L.asparagina ..... 112,0g em 2.000ml de água destilada

Citrato de sódio 2H2O ..... 7,2g em 1.000ml de água destilada

Fosfato dipotássico ..... 11,0g em 900ml de água destilada

Sulfato de magnésio ..... 7H2O 12,0g em 1.000ml de água destilada

Glicerina bidestilada 635,2ml

Glicose ..... 80,0g em 2.000ml de água destilada

Citrato de ferro 5H2O ..... 3,28g em 900ml de água destilada

Observação: Quantidade total de água: 7.800 ml. A água deverá estar a 70ºC, com excessão da água para dissolver o citrato de ferro que deverá ser levado a ebulição.

Misturar os ingredientes acima na seguinte seqüência:

1º) Asparagina

2º) Citrato de sódio

3º) Fosfato de potássio

4º) Sulfato de magnésio

5º) Citrato de ferro

6º) Glicerina

7º) Glicose

8º) Microelementos ..... 200ml /

Ajustar o pH entre 6,8 e 7,1 com carbonato de sódio a 10% ou Ácido acético a 10%. Filtrar em membranas esterilizantes e envasar. Para prova de esterilidade do meio, deixar a 37ºC por 48 horas e a (20-25ºC) por 20 (vinte) dias.

ANEXO II

SOLUÇÃO ANTIBACTERIANA

1. SOLUÇÃO M/15

SOLUÇÃO A

Fosfato monopotássico 9,07g

Água bidestilada ..... 2000 ml

SOLUÇÃO B

Fosfato dissódico 9,46g

Água bidestilada ..... 2000 ml

SOLUÇÃO FINAL

Solução A 389,0ml

Solução B 611,0ml

Total ..... 1000 ml

2. SOLUÇÃO ANTIBACTERIANA

Glicerina 300,0ml

Cloreto de sódio 25,0g

Fenol 15,0g

Solução M/15 tampão Ph 7,0 ..... 300,0ml

Obs: Esta solução não é autoclavada.

ANEXO III

DILUENTE DE TUBERCULINA PPD

Solução tampão M/15 pH 7,0 ..... 5000ml

Glicerina 500ml

Cloreto de sódio 25,0g

Fenol 25,0g

Ajustar o pH 7,0

Esterilizar a 121°C durante 15 minutos. ANEXO IV

SOLUÇÃO SALINA ISOTANICA TAMPONADA

Fosfato monopotássico 1,45g

Fosfato dissódico 2H2O 7,60g

Cloreto de sódio 4,80g

Água bidestilada qsp. 1000ml

Autoclavar a 121°C durante 30 minutos. ANEXO V

SENSIBILIZAÇÃO DE COBAIAS

As cobaias devem ser sensibilizadas no mínimo 3 semanas antes de se efetuar as provas de avaliação biológica. Para os testes de PPD bovino emprega-se Mycobacterium bovis amostra AN5 a para testas de PPD aviária Mycobacterium avium amostra D4.

Para preparar o inóculo, coloca-se 100mg de massa úmida de micobactérias em um gral e adiciona-se 100mg de pedra pomes em pó, moendo cuidadosamente. Acrescentar algumas gotas de parafina líquida contida na quantidade de 25 ml por frasco, moer novamente. Acrescentar o restante da parafina e homogeneizar. Colocar em um frasco Erlenmeyer e inativar em vapor fluente durante 30 minutos. Esta suspensão contém 4,0 mg de micobactérias por ml. Injetar 0,5ml (2mg/ml) por via intramuscular ou intraperitonial em cada cobaia.

D.O.U., 23/03/1994

PORTARIA SDA N° 74, DE 11 DE JUNHO DE 1996

Aprova os Roteiros para Elaboração de Relatórios Técnicos Visando o Registro de Produtos: Biológicos, Farmacêuticos, Farmoquímicos e de Higiene e/ou Embelezamento de Uso Veterinário.

O SECRETÁRIO DE DEFESA AGROPECUÁRIA, do Ministério da Agricultura e do Abastecimento, no uso das atribuições que lhe confere o Art. 83, item IV, do Regimento Interno desta Secretaria, aprovado pela Portaria Ministerial nº 319, de 06 de maio de 1996 e

Considerando a necessidade de internalizar a Resolução GMC nº 44/93, do Grupo Mercado Comum, face ao Tratado de Assunção de 26 de abril de 1991;

Considerando o que dispõe o art. 16 das Normas Complementares aprovada pela Portaria Ministerial nº 301, de 19 de abril de 1996, resolve:

Art. 1º Aprovar os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos biológicos, farmacêuticos, farmoquímicos, e de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário.

Art. 2 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

ÊNIO ANTÔNIO MARQUES PEREIRA

ROTEIRO PARA REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS DE USO VETERINÁRIO

1. NOME COMERCIAL DO PRODUTO:

(marca)

2. ESTABELECIMENTO SOLICITANTE:

2.1 - Nome:

2.2 - Endereço:

2.3 - Número do registro:

2.4 - Responsável técnico:

2.4.1 - Profissão:

2.4.2 - Número do Conselho/Região:

3. ESTABELECIMENTO FABRICANTE:

3.1 -Nome:

3.2 - Endereço:

3.3 - Número:

3.4 - Responsável:

3.4.1 - Profissão:

3.4.2 N° do Conselho/Região:

4. ESTABELECIMENTO IMPORTADOR:

4.1 - Nome:

4.2 - Endereço:

4.3 - Número de registro:

4.4- Responsável técnico:

4.4.1 - Profissão:

4.4.2 - Número do conselho/Região:

4.5 - Origem (Pais de procedência)

4.6 - Empresa fabricante:

4.6.1 - Endereço:

5, ESTABELECIMENTO FRACIONADOR:

5.1 - Nome:

5.2 - Endereço:

5.3 - Número de registro:

5.4 - Responsável técnico:

5.4.1 - Profissão:

5.4.2 - Número do Conselho/Região:

6. FORMA FARMACÊUTICA E DE APRESENTAÇÃO:

Forma física, características da embalagem (natureza e tipo de recipiente), sistema de inviolabilidade e conteúdo da mesma.

7. DESCRIÇÃO DO PRODUTO:

Antígenos vacinais, soros terapêuticos, reativos para diagnostico e outros.

8. FÓRMULA QUALI-QUANTITATIVA CONSTITUIÇÃO BIOLÓGICA E QUÍMICA:

Antígeno: identificação, quantidade/titulo. Soros: concentração em Ul. Inativantes; Conservadores; Estabilizadores; emulsificantes ou outras substâncias.

9. MODO DE ELABORAÇÃO:

Descrever resumidamente os métodos de produção e inativação das substâncias virulentas ou modo de obtenção dos agentes patógenos atenuados ou modificados, a origem e caracterização da capa e o teste de controle da copa semente. Para soros: espécies produtoras , estado sanitário, protocolo de imunização da ou dos animais doadores.

10. CONTROLES DO PRODUTO TERMINADO:

10.1 Controle de qualidade e pureza:

a - Provas biológicas (indicação da copa);

b - Provas físico-químicas;

10.2 - Controle de inocuidade:

a - Tipo de provas e espécies;

10.3-Controle de inativação ou modificação antigênica:

a - Forma de inativação;

10.4 - Controle de eficácia imunológica e potência:

a - Tipo de método e espécie animal;

10.5 - Controle de adjuvantes:

a - Método físico

b - Método físico-químico

c - Método biológico

10.6 - Descrição das provas de eficácia biológica e/ou farmacológica de acordo com o inciso III do Art. 21 das Normas aprovada pela Portaria Ministerial n 301, de 19/04/1996.

11. ESPÉCIE(S) ANIMAL(IS) A QUE SE DESTINA(M):

12. DOSIFICAÇÃO:

Indicar a(s) quantidade(s) do produto expressado em unidades de volume e/ou UI animal ou peso corpóreo (quando corresponda), na aplicação preventiva e/ ou curativa ou diagnóstico para as diferentes espécies, idade, sexo e categorias Também dever especificar o intervalo entre as doses.

13. VIA DE ADMINISTRAÇÃO E FORMA DE APLICAÇÃO:

Parenteral, oral, dérmica, pulverização, escarificação, ocular, nasal ou outras.

14. PREPARAÇÃO DO PRODUTO PARA O USO CORRETO:

Soluções e suspensões ou outras.

14.1 - Para produtos administrados na água de bebida indicar sua estabilidade, compatibilidade e o tempo de permanência eficaz na solução

14.2 - Indicar o tempo máximo da utilização depois de sua preparação ou reconstituição.

15. TEMPO NECESSÁRIO PARA CONFERIR A IMUNIDADE E DURAÇÃO DA MESMA.

16. EFEITOS COLATERAIS (LOCAIS OU GERAIS) POSSÍVEIS; INCOMPATIBILIDADE E ANTAGONISMOS.

Contra-indicações e limitações de uso (casos em que a administração do produto possa dar lugar a 161 efeitos nocivos);

16.2- Precauções que devem se adotar antes, durante ou depois da administração do produto.

17. CAUSAS QUE POSSAM MODIFICAR A QUALIDADE DO PRODUTO:

Precipitações, dissociações diminuição ou perda da atividade, frio, calor, luz solar, umidade.

18. LIMITE MÁXIMO E MÍNIMO DE TEMPERATURA PARA SUA CORRETA CONSERVAÇÃO

19. DATA DO VENCIMENTO (PERÍODO DE VALIDADE)

20. PRECAUÇÕES GERAIS:

20.1 Forma de conservação adequada;

20.2 Forma e método de eliminação dos envases quando constituam um fator de risco;

20.3 Riscos para Saúde Pública durante sua manipulação;

21. RÓTULO, INVÓLUCROS E BULA

Juntar ao presente os modelos de impressos de acordo com o Artigo 21 das Normas aprovadas pela Portaria Ministerial n 301, de 19/04/1996.

22. TRABALHOS CIENTÍFICOS E/OU MONOGRAFIAS:

Deverão ser anexados os trabalhos científicos e/ou monografias relacionadas com o produto. Nos casos em que o Organismos competente o solicite, dever ser incluído a tradução no idioma português) do sumário e as conclusões dos referidos trabalhos, respectivamente.

RESPONSÁVEL TÉCNICO

Nome/Assinatura

ROTEIRO PARA REGISTRO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DE USO VETERINÁRIOS

1.NOME COMERCIAL DO PRODUTO:

(marca)

2.ESTABELECIMENTO SOLICITANTE:

2.1 -Nome:

2.2 - Endereço:

2.3 - Número do registro:

2.4 - Responsável técnico:

2.4.1 - Profissão:

2.4.2 - Número do-Conselho/Região:

3. ESTABELECIMENTO FABRICANTE:

3.1-Nome:

3.2 - Endereço:

3.3 - Número do Registro:

3.4 - Responsável Técnico:

3.4.1 - Profissão:

3.4.2 - Número do Conselho/Região:

4. ESTABELECIMENTO IMPORTADOR:

4.1 - Nome:

4.2 - Endereço:

4.3 - Número de registro:

4.4 - Responsável técnico:

4.4.1 - Profissão:

4.42 - Número do Conselho/Região:

4.5 – Origem (País de procedência):

4.6 - Empresa fabricante:

4.6.1 - Endereço:

5. ESTABELECIMENTO FRACIONADOR:

5.1 - Nome:

5.2 - Endereço:

5.3 - Número de registro:

5.4 - Responsável técnico:

5.4.1 - Profissão:

5.4.2 - Número do Conselho/Região:

6.FORMA FARMACÊUTICA E DE APRESENTAÇÃO:

Forma física, características da embalagem (natureza e tipo de recipiente), sistema. de inviolabilidade e conteúdo da mesma.

7.FÓRMULA QUALI-QUANTITATIVA DOS PRINCÍPIOS ATIVOS E EXCIPIENTES:

a) empregar as denominações comuns recomendadas pelos órgãos internacionais reconhecidos, quando existam ou, na sua ausência, as denominações comuns usuais ou as denominações químicas;

b) expressar os componentes na forma percentual p/p, v/v, v/p, p/v, ou em UI ou U.

8. MODO DE FABRICAÇÃO:

Descrever resumidamente o processo de fabricação

8.1 Para produtos em forma de soluções, indicar o peso especifico das substâncias e para aquelas veiculadas em água, também dever ser indicado o pH final;

8.2 - Para produtos constituídos por emulsões ou suspensões, indicar a viscosidade e seu peso especifico.

8.3 - Para os controles de estabilidade que demonstrem as condições da formulação original do produto dentro do prazo de validade declarada.

9. MÉTODOS DE CONTROLE:

9.1 - Método biológico

9.2 - Método microbiológico

9.3 - Método químico

9.4 - Método físico

9.5 - Método físico-químico

10. DESCRIÇÃO DO PRODUTO:

10.1 - Indicar e descrever o método empregado na avaliação quali-quantitativa dos componentes da formulação, no produto acabado;

10.2 - Descrição das provas de eficácia biológica e ou farmacológica, de acordo com o inciso II do Art. 21 das Normas aprovadas pela Portaria Ministerial n 301, de 19/04/1996.

11.INDICAÇÕES -DE USO:

11.1 - Principais e/ou complementares;

11.2 - Para produtos antimicrobianos e antiparasitários, especificar os agentes etiológicos suscetíveis;

11.3 - Espécies animais a que se destina, uso específico em instalações, equipamentos, etc.

12. VIA E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO:

Parenteral, oral, instalações, equipamentos, instrumentais ou outras.

13. PREPARAÇÃO DO PRODUTO PARA SEU CORRETO USO:

Pré-mistura, soluções, pré-emulsões, suspensões ou outras.

14. DURAÇÃO MÁXIMA DE USO DEPOIS DE SUA RECONSTITUIÇÃO OU PREPARAÇÃO:

15. DOSAGEM:

Indicar a(s) quantidade(s) do(s)princípio(s) ativo(s) expressa do(s) em unidade(s.) de peso, volume, e/ou U1/por kg de peso corpóreo, na aplicação preventiva ou curativa, para as diferentes espécies e idades, exceto para os produtos á base de vitaminas, minerais e/ou aminoácidos, cuja posologia será especificada em unidade de peso ou volume do produto acabado por kg de peso corpóreo.

15.1 - Indicar a(s) dose(s) do produto na aplicação preventiva ou curativa, por kg peso corpóreo, segundo as espécies e a idade;

15.2 - Intervalo entre doses;

15.3 - Duração do tratamento;

15.4 - Margem de segurança.

16. FARMACOCINÉTICA DO PRODUTO/BIODISPONIBILIDADE

Vias de absorção, distribuição e eliminação dos princípios ativos elou seus metabólítos.

17. FARMACODINÂMICA DO PRODUTO (RESUMO):

18. POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS (LOCAIS E/OU GERAIS INCOMPATIBILIDADE E ANTAGONISMOS FARMACOLÓGICOS:

18.1 - Contra-indicações e limitações de uso (casos em que a administração do produto possa dar lugar a efeitos nocivos);

18.2 - Precauções que devem se adotar antes, durante ou depois da administração do produto.

19. INTOXICAÇÃO E SUPERDOSAGEM NOS ANIMAIS:

Sintomas, medidas de emergência e antídotos.

20. INTOXICAÇÃO NO HOMEM:

Indicar tratamento, antídoto e dados de centros toxicológicos de referência no País.

21. EFEITOS BIOLÓGICOS NÃO DESEJADOS:

21.1 - Declarar se o(s) componente(s) ativo(s) nas condições indicadas de uso, não produz(em) efeitos adversos como os abaixo mencionados, devendo anexar se existir, a bibliografia cientifica à respeito:

a - Carcinogênicos

b - Teratogênicos

c - Mutagênicos

d - Resistência aos agentes patógenos

e - Discrasias sangüíneas

f - Neurotoxicidade

g - Hipersensibilidade

h - Sobre a reprodução

i - Sobre a flora normal

22. CONTROLE SOBRE RESÍDUOS MEDICAMENTOSOS:

22.1 - Dados sobre Ingesta Diária Admissível (IDA) e limite máximo de resíduos (LMRs) nos tecidos (músculo, fígado, rim e gordura), leite, ovos e mel.

2.2 - Tempo que deve transcorrer entre o último dia do tratamento e o abate dos animais para o consumo humano.

22.3 - Tempo que deve transcorrer entra o último dia do tratamento e o destino do leite, dos ovos, do mel paira o consumo humano (com ou sem processo industrial prévio).

22.4 - Tratando-se de associação medicamentosa, o período de retirada declarado corresponderá ao do princípio ativo cujo período de carência seja maior.

23. PRECAUÇÕES GERAIS:

23.1 - Indicar a forma adequada de armazenagem, de transporte e destruição e/ou eliminação do produto e/ou das embalagens possam constituir fator de risco para a saúde pública, para o animal e para o meio ambiente.

23.2 - Quando o produto for administrado através da ração ou da a água de bebida, deverá ser indicado: a sua estabilidade, a compatibilidade e/ou tempo de permanência eficaz na mistura ou na solução.

24. CAUSAS QUE POSSAM MODIFICAR A QUALIDADE DO PRODUTO:

Precipitações, dissociações, diminuição ou perda da atividade dos princípios ativos, frio, calor, luz solar, umidade, compressão em estrados ou depósitos.

25. CONSERVAÇÃO CORRETA DO PRODUTO

26. DATA DO VENCIMENTO (PERÍODO DE VALIDADE):

27. RÓTULO, INVÓLUCROS E BULA:

Anexar ao presente os modelos de impressos de acordo com o Artigo 20 das Normas aprovadas pela Portaria Ministerial n°301, de 19/04//96.

28. TRABALHOS CIENTÍFICOS E/OU MONOGRAFIAS:

Deverão ser anexados os trabalhos científicos e ou monografias relacionadas com o produto, Nos casos em que o Órgão competente o solicite, dever ser incluída a tradução (no idioma português) do sumário e das conclusões dos referidos trabalhos, respectivamente.

RESPONSÁVEL TÉCNICO

Nome/Assinatura

(*) ROTEIRO PARA REGISTRO DE PRODUTOS DE HIGIENE E/OU EMBELEZAMENTO DE USO VETERINÁRIO

1. NOME COMERCIAL DO PRODUTO:

(marca)

2. ESTABELECIMENTO SOLICITANTE:

2.1 - Nome:

2.2- Endereço:

2.3 - Número do registro:

2.4 - Responsável técnico:

2.4.1 - Profissão:

2.4.2 - Número do Conselho/Região:

3. ESTABELECIMENTO FABRICANTE:

3.1 - Nome:

3.2 - Endereço:

3.3 - Número do Registro:

3.4 - Responsável Técnico:

3.4.1 - Profissão:

3.4.2 - Número do Conselho/Região:

4. ESTABELECIMENTO IMPORTADOR:

4.1 - Nome:

4.2 - Endereço:

4.3 - Número de registro:

4.4 - Responsável técnico:

4.4.1 - Profissão:

4.4.2 - Número do Conselho/Região:

4.5 – Origem (País de procedência):

4.6 - Empresa fabricante:

4.6.1 - Endereço:

5. ESTABELECIMENTO FRACIONADOR:

5.1 - Nome:

5,2- Endereço:

5.3 - Número de registro:

5.4 - Responsável técnico:

5.4.1 - Profissão:

5.4.2 - Número do Conselho/Região:

6. CARACTERIZAÇÃO, DO PRODUTO (xampu, creme rinse, óleos, etc.).

7. FORMA FARMACÊUTICA E DE APRESENTAÇÃO:

Forma física, características da embalagem (natureza e tipo de recipiente), sistema de inviolabilidade, e conteúdo da mesma.

8. FÓRMULA QUALI-QUANTITATIVA DOS PRINCÍPIOS ATIVOS E EXCIPIENTES:

a) empregar as denominações comuns recomendadas pelos órgãos internacionais reconhecidos, quando existam ou, em sua ausência, as denominações comuns usuais ou as denominações químicas, incluído as quantidades expressas no sistema métrico decimal e de acordo com a sua forma física de apresentação;

b) quando se tratar da substâncias que não constem de tratados oficiais, suas características físico-químicas, emprego, processo de obtenção e o nome comercial, deverão ser fornecidas pelo fabricante;

c) indicar os excessos de componentes, quando necessário;

d) expressar os componentes na forma percentual p/p, v/v, v/p, p/v.

9. MODO DE FABRICAÇÃO:

Descrever resumidamente o processo de fabricação

9.1 - Para produtos veiculados em água, informar o pH final;

9.2 - Para produtos constituídos por emulsões ou suspensões, indicar a viscosidade e seu peso específico.

9.3 - Informar os controles de estabilidade que assegurem a qualidade da formulação original do produto dentro do prazo de validade declarada,

10. AÇAO DO PRODUTO:

11.INDICAÇÕES DE USO:

11.1 - Principais e/ou complementares;

11.2 - Espécies animais a que se destina.

12. DOSAGEM E MODO DE USAR OU FORMA DE APLICAÇÃO.

Informar a dosagem para cada espécie animal e o modo correto para o seu uso ou aplicação

13. CONTROLE DE QUALIDADE:

Aqueles considerados necessários que assegurem o padrão exigido para ceda tipo e característica de cada produto.

14. POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS (tocais e/ou gerais):

14.1 - Contra-Indicações e limitações de uso (casos em que a aplicação do produto possa dar lugar a efeitos nocivos);

14.2 - Precauções que devem ser adotadas antes, durante ou depois da aplicação do produto.

15. CONSERVAÇÃO CORRETA DO PRODUTO:

16. DATA DO VENCIMENTO (PERÍODO DE VALIDADE):

17. RÓTULO, INVÓLUCROS E BULA:

Anexar ao presente os modelos de impressos de acordo com o Artigo 20 das Normas aprovadas pela Portaria Ministerial n° 301, de 19/04/1996.

RESPONSÁVEL TÉCNICO

Nome/Assinatura

ROTEIRO PARA REGISTRO DE PRODUTOS FARMOQUIMICOS DE USO VETERINÁRIO

1. NOME COMERCIAL DO PRODUTO:

(Marca)

2. ESTABELECIMENTO SOLICITANTE:

2.1 - Nome:

2.2 - Endereço:

2.3 - Número do registro:

2.4 - Responsável Técnico:

2.4.1 - Profissão:

2.4.2 - Número do Conselho/Região:

3. ESTABELECIMENTO FABRICANTE:

3.1 - Nome:

3.2 - Endereço:

3.3 - Número do registro:

3.4 - Responsável téeiiico'.

3.4.1 - Profissão:

3.4.2 - Número do Conselho/Região;

4. ESTABELECIMENTO IMPORTADOR:

4.1 - Nome:

4.2 - Endereço:

4.3 - Número do registro:

4.4 - Responsável técnico:

4.4.1 - Profissão:

4.4.2 - Número do,Conselho/Região:

4.5 - Origem (Pais de procedência):

4.6 - Empresa fabricante:

4.6.1 Endereço:

5. ESTABELECIMENTO FRACIONADOR:

51 - Nome:

5.2 - Endereço:

5.3 - Número do Registro:

5.4 - Responsável Técnico:

5.4.1 - Profissão:

5.4.2 - Número do Conselho/Região;

6. FORMA FARMACÊUTICA E DE APRESENTAÇÃO:

Forma física, características da embalagem (natureza e tipo de recipiente), sistema de inviolabilidade e conteúdo da mesma;

7. IDENTIFICAÇÃO DO FARMACO:

7.1 - nome oficial;

7.2 - nome químico;

7.3 - fórmula molecular/estrutural;

7.4 caracteres:

7.5 - propriedades físico-químicas:

a) solubilidade;

b) ponto dá fusão;

c) ponto de ebulição; 1%

d) coeficiente de absorção especifica $E^{1\%}_{1cm}$

e) reação de identificação;

f) umidade;

g) grau de pureza;

h) impurezas;

i) outras, se existir.

8. CATEGORIA E CLASSE TERAPÊUTICA:

9. DIAGRAMA CONTENDO AS ETAPAS DE OBTENÇÃO/SINTESE DE FORMA RESUMIDA;

10. DESCRIÇÃO DOS MÉTODOS DE ANÁLISE, OU CITAÇÃO DAS FARMACOPÉIAS:

11. ESTABILIDADE:

12. EMPREGO:

13. ADVERTÊNCIAS, TOXICIDADE, ANTÍDOTO (se existir) EFEITOS COLATERAIS:

14. PRECAUÇÕES GERAIS:

14.1 Indicar a forma adequada de armazenagem, de transporte e de destruição e eliminação do produto e das embalagens que possam constituir fator de risco para a saúde pública, para o animal e para o meio ambiente.

15. TRABALHOS CIENTÍFICOS E/OU MONOGRAFIAS:

Deverão ser anexados os trabalhos científicos e ou monografias relacionadas com o produto. Nos casos em que o Órgão competente o solicite, dever ser

incluída a tradução do sumário e as conclusões dos referidos trabalhos no idioma oficial respectivo.

RESPONSÁVEL TÉCNICO:

Nome/Assinatura

(*) N. da DIJOF: Republicados por terem saído com erro de montagem no D.O.U. de 19-6-96, Seção 1, pgs. 10819 e 10820.

(*) REP., 20/06/1996

PORTARIA DNPA N° 88, DE 3 DE DEZEMBRO DE 1975

Aprova as Instruções a serem observadas na produção e comercialização de vacinas contra o carbúnculo hemático.

O Diretor-Geral do Departamento Nacional de Produção Animal, no uso das atribuições que lhe são conferidas pelo item 4, do artigo 31, do Regimento Interno do DNPA, aprovado pela Portaria ministerial n° 454, de 15 de dezembro de 1971 e artigo 98, do "Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário. e dos Estabelecimentos que os Fabriquem", aprovado pelo Decreto nº 64.499, de 14 de maio de 1969, levando em consideração o que consta do Processo MA-01-8.849-75, resolve:Aprovar as instruções anexas à presente Portaria, baixadas pela Divisão de Defesa Sanitária Animal, a serem observadas, na produção e comercialização de vacinas contra o Carbúnculo hemático. - José Pedro Gonzales, Instruções a serem observadas na produção e comercialização de Vacinas Contra o Carbúnculo Hemático

Considerando a necessidade de disciplinar as condições a serem adotadas pelos laboratórios fabricantes,no preparo de vacina contra o Carbúnculo hemático (verdadeiro), bem como a sua comercialização no território nacional, ficam estabelecidas as seguintes instruções:

I - Nome do produto

A denominação genérica do produto será:"Vacina anticarbunculosa Bucillus anthracis" (viva para uso veterinário)

II - Fabricação

Na elaboração da vacina anticarbunculosa, não poderá ser empregada amostra capsulada de *Bacillus anthracis*.

Somente será concedido licenciamento para as vacinas anticarbunculosas, quando elaboradas com amostra Sterne 34 F2, esporulada,não capsulada ou outra que venha ser aprovada pela Divisão de Defesa Sanitária Animal do Ministério da Agricultura.

Na elaboração, a vacina será atenuada pela adição de duas partes de glicerina por uma de suspensão, seguida da incubação da mistura a 20ºC durante o período mínimo de 14 (quatorze) dias ou aquecimento a 65.ºC por 1 (Uma) hora.

A vacina deve estar isenta de formas vegetativas do *Bacilus anthracis.*

Como medida de segurança a mistura deve ser aquecida a. 60.º C durante 50 (cinquenta) minutos.

A contagem de esporos viáveis é feita por turbidimetria, em diluições crescentes.

A seguir procede-se a repicagem em ágar alfafa ou outro meio nutriente equivalente; a fim de verificar o número de esporos existentes, que deve ser no mínimo 2 (dois) milhões e no máximo 10 (dez) milhões de esporos por mililitro.

As culturas de bacilos carbunculosos devem possuir um mínimo de 80% de organismos esporulados.

O número de esporos contidos na dose vacinante, para eqüinos e bovinos, será não menos de 2 ,(dois) milhões e não mais de 10 (dez) milhões,e para ovinos.caprinos e suínos de não menos de 1 (um) milhão e não mais de 5 (cinco) milhões.

III - Conservação

Nos rótulos, bulas e embalagens. deverá constar a frase: "Conservar à temperatura de 2 a 10.ºC".

IV - Prazo de validade

O prazo de validade do produto não poderá exceder de 2 (dois) anos, a partir da data de elaboração da partida.

V - Provas

O produto deverá. ser submetido às provas ,de esterilidade. inocuidade e eficiência, de acordo com as normas recomendadas pela Organização Mundial da Saúde. constantes da "Série de Informes Técnicos" - Informe Técnico nº 361 – 19º Informe - OMS - 1967.

VI - Comercialização

Os fabricantes de venda contra o Carbúnculo hemático são obrigados a comunicar à Divisão de Defesa Sanitária Animal do Ministério da Agricultura, além das informações constantes do artigo 26, do "Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem", aprovado pelo Decreto n.º 64.499-69. a sua distribuição por unidade federativa.

D.O.U., 07/01/1976 - Seção 1

PORTARIA MA N° 228, DE 25 DE OUTUBRO DE 1988

Aprova as Instruções Referentes ao Controle da Produção e Comercialização de Vacinas e Soro anti-rábicos para uso veterinário.

O Ministro de Estado da Agricultura, no uso de suas atribuições, considerando proposições da Nacional de Defesa Agropecuária, RESOLVE:

I - Aprovar as "Instruções referentes ao Controle da Produção e Comercialização de Vacinas e Soro Anti-rábico para uso veterinário", em anexo;

II - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, ficando revogadas as Portarias n° 881, de 01 de dezembro de 1975 e 828, de 22 de novembro de 1977.

ÍRIS REZENDE MACHADO

INSTRUÇÕES REFERENTE AO CONTROLE DA PRODUÇÃO E COMERCIALIZAÇÃO DE VACINAS E SORO ANTI-RÁBICOS PARA USO VETERINÁRIO

1. DOS LABORATÓRIOS

1.1 INSTALAÇÕES - Para efeito de fabricação de vacinas e/ou soro contra a raiva de uso veterinário, os laboratórios devem atender, no que couber, o disposto na legislação especifica vigente.

1.2 - Biotério e Infectório - Os laboratórios, devem dispor de infectório e biotério capaz de supri-los dos animais necessários ao controle de qualidade dos produtos que elaborarem

1.3 - Da responsabilidade técnica

1.3.1 - Contrato de responsável técnico - Os laboratórios que fabricarem vacinas ou soro contra a raiva dos animais, estão obrigados a manter, permanentemente um médico veterinário especializado como Responsável. Técnico da preparação e controle destes produtos, devendo o mesmo apresentar documentos que permitam julgar sua habilitação, na forma do Art. 11 do Decreto n° 64.499 de 14 de maio de 1969.

1.3.2 - Orientação técnica - A Secretaria de Defesa Sanitária Animal do Ministério da Agricultura, quando solicitada e sempre que possível, proporcionará orientação aos responsáveis técnicos dos laboratórios fabricantes de vacinas e soro anti-rábicos, tendo em vista o cumprimento das normas estabelecidas nestas Instruções.

2. DAS VACINAS ANTI-RÁBICAS

2.1 - Tipos de Vacinas - admitida a fabricação de vacinas anti-rábicas com vírus inativado e modificado.

2.2 - Vacina com vírus inativado

2.2.1 - Características - deve ser estéril inócua e eficiente.

2.2.2 - Provas a que deve ser submetida

2.2.2.1 - Esterilidade - Verificada em meios aeróbios e anaeróbios, com leitura após permanência em estufa a 37°C, durante 7 dias, no primeiro caso e a 20° a 25°C, durante 14 dias, no segundo, bem como semeadura em meio para fungos (Sabouraud líquído) a temperatura ambiente durante 14 dias, não devendo haver crescimento de germes de contaminação ou de fungos.

2.2.2.2 - Vírus residual - Testada em camundongos adultos e lactentes:

a) Inoculação de 0,01 ml na diluição de 10-1 em 16 camudongos de (dois grupos de 8) de 4 e 6 dias de idade, por via intra-cerebral. Os camundongos devem permanecer normais, pelo período de 21 dias de observação.

b) Inoculação de 0,03 m1 da vacina pura, bem como na diluição de 10-1 em 20 camundongos (dois grupos de 10) de 11 a 14gr, por via intra-cerebral. Os camundongos devem permanecer normais, pelo período de 21 dias de observação.

2.2.2.3 - Inocuidade - Testada com a inoculação de 0,5 m1 de vacina em dois grupos de 10 camundongos de 14 a 16 gr., por via intra-peritoneal, bem como, em 05 cobaios de 300 a 400 gr. por via subcutânea e. observar os camundongos durante 14 dias e as cobaios durante 21. dias, os quais deverão permanecer normais.

2.2.2.4 - Eficiência - Deve ser comprovada por um dos seguintes testes:

a) Teste de Habel. - As vacinas preparadas em tecido cerebral devem ser diluídas a 0,5% e as vacinas preparadas em cultura celular a 10.000 antes de vacinar os camundongos. A vacina será considerada eficiente se conferir proteção à inoculação de 10.000 DL50 do vírus "padrão" de prova;

b) Método NIH - O poder imunizante da vacina deve ser 0,3 ou mais em relação a vacina de referência, conforme os métodos gravimétrico e volumétrico.

c) Teste de proteção em cobaios - Este teste deve ser realizado para as vacinas tipo Formidogel de acordo com o seguinte roteiro:

a - serão escolhidas 20 cobaios do mesmo sexo, de peso entre 300 e 400;

b - 10 cobaios do lote serão inoculadas pela via subcutânea com 1 ml da vacina;

c - os 10 cobaios restantes serão reservados como testemunhas

d - os 1.0 oo1Eos vacinados serão reinoculados com a mesma dose, também por via subcutânea, 7 dias após a primeira vacinação;

e - 14 dias após a segunda vacinação, os 10 cobaios vacinados e os 10 cobaios testemunhos serão inoculados na coxa, pela via intra-muscular, com uma suspensão de vírus rábico capaz de matar 80% dos cobaios não vacinados;

f - os animais serão observados durante 21 dias após a inoculação, esperando-se que 70% dos vacinados tenham resistido a inoculação do vírus de prova e 80% dos testemunhos tenham morrido com sintomatologia rábica.

2.2.2.5 - Controle de ph - O pH das vacinas inativadas deve estar entre 6.8 e 8.5.

2.2.2.6- Controle de Vácuo - As vacinas anti-rábicas liofilizadas, devem estar sob vácuo total, quando assim forem envasadas.

2.2.2.7 - Controle do tempo de reconstituição - Quando adicionado o diluente na vacina anti-rábica liofilizada, o tempo de reconstituição não deve ultrapassar de 60 segundos.

2.2.2.8 - Umidade - Nesta vacina quando liofilizada, o teor da umidade não deve ultrapassar de 3%.

2.2.3 - Validade - A vacina inativada deve ser conservada em temperatura de 2 a 8°C, podendo ser utilizada, ate 12 meses após a data de sua fabricação, quando se tratar de vacina em estado líquido e até 2 anos quando liofilizada O laboratório produtor estimando que sua vacina possa alcançar validade mais prolongada, deverá demonstrá-la em provas oficiais correspondente. Paralelamente o Ministério da Agricultura, realizará testes para registro em 3 partidas. Caso as 3 partidas comprovem ser eficientes, serão mantidos os registros. As vacinas que não tiverem reslli13do satisfutório comprovado, terão seus registros provisórios cancelados após 12 meses. O prazo de validade deve ser contado a partir da data de fabricação do produto.

2.2.4 - Imunidade - Serão observadas as recomendações do Grupo de Especialistas em Raiva da Organização Mundial da Saúde, na fixação do período de proteção conferido pelos diferentes tipos de vacina anti-rábicas.

2.3 - Vacina com vírus modificado (atenuada)

2.3.1 - Características - Não deve conter germes de contaminação, deve ser inócua para a espécie a que se destina e deve ser eficiente. Para fins de comercialização a vacina com vírus modificado deve ser liofilizada Quanto a vacina Flury, destinada a imunização de cães, poderá ser elaborada com vírus de alta passagem (HEP), mas deverá, também obrigatoriamente, ser elaborada com vírus de baixa passagem (LEP) e comercializada, não só em doses múltiplas como em doses individuais e acompanhadas de diluente.

2.3.2 - Provas a que deve ser submetida

2.3.2.1 - Esterelidade - A vacina não deverá conter germes de contaminação, quando se tratar de vacina avianizada e antes da adição de antibióticos, deverá ser feito o teste bacteriológico para verificar a presença de Salmonella, bem como semeadura em meios para fungos (Sabouraud líquido) a temperatura ambiente durante 14 dias, não devendo haver crescimento de fungos.

2.3.2.2 - Inocuidade - Inocular a vacina reconstituída na dose de 0,5 ml pela via subcutânea ou in1rnperitoneal em 8 camundongos adultos de 11 a 14 gr. Pelo menos 7 dos 8 camundongos devem sobreviver após 7 dias de observação.

2.3.2.3 - Eficiência - Será verificada através do teste de Koprowsky conforme roteiro a seguir:

a) Serão escolhidos 20 cobaios do mesmo sexo de peso variando entre 300 e 400 gr;

b) Toma-se dois frascos da vacina de prova reconstitui-se com água destilada estéril que contenha 2% de soro normal de eqüino (2 ml do diluente em cada dose de vacina), misturam-se os dois frascos da vacina reconstituída, toma-se uma dose e acrescenta-se 18 ml de água destilada com soro normal de eqüino a 2%. Esta diluição será utilizada para vacinar os cobaios;

c) 10 cobaios do lote serão inoculados com 0,25 ml da vacina diluída. pela via intramuscular (no membro posterior direito);

d) Os 10 cobaios restantes do lote serão mantidos sem vacinação e separados do grupo vacinado.

e) 21 dias após a vacinação, os 10 cobaios vacinados, e os 10 testemunhos serão desafiados pela via intramuscular no membro posterior esquerdo, com uma suspensão de vírus titulado, capaz de matar pelo menos 80% dos cobaios testemunhos;

f) Os cobaios serão observados durante 21 dias após a inoculação do vírus de prova;

g) Será considerada eficaz a vacina que protege 70% ou mais dos cobaios vacinados contra o vírus que matou pelo menos 80% dos testemunhos.

2.3.2.4 - Controle do pH - O pH das vacinas vivas deve estar entre 6,8 e 7,6.

2.3.2.5 - Controle de vácuo - O mesmo citado em 2.2.2.6.

2.3.2.6- Controle do tempo de reconstituição - O mesmo citado em 2.2.2.7.

2.3.2.7 - Umidade - O mesmo citado em 2.2.2.8.

2.3.2.8 - Antigenicidade (Titulação): Tratando-se de vacina Flury, de baixa passagem (LEP), a sua potência vírica será verificada em camundongos de 3 semanas de idade pela inoculação de 0,03 ml via intracraniana. Será aceita a vacina que atingir pelo menos 103,3 DL50/0,03 ml O tempo de observação deve ser de 21. dias.

Tratando-se de vacina Flury, de alta passagem (HEP), a sua potência vírica será verificada em camundongos de 4 a 6 dias de idade, pela inoculação de 0,01 ml via intracraniana Para este tipo de vacina o mínimo exigido é de 103,3 DL50/0,01 ml.

O tempo de observação deve ser de 21 dias. Tratando-se de vacina de cultivo celular (ERA) não será admitido título inferior a 103,3 DL50/0,03 ml em camundongos de 3 semanas de idade pela inoculação de 0,03 ml via intracraniana O tempo de observação deve ser de 21 dias.

2.3.2.9 - Identificação de vírus - Este teste deve ser usado para a vacina Flury, para verificação de vírus de alta passagem (HEP) ou baixa passagem (LEP) contido na mesma.

A vacina Flury deve ser inoculada em 08 camundongos adultos e 8 lactentes, por via intra-cerebral nas doses de 0,03 ml e 0,01 ml, respectivamente, observando-se durante 14 dias. A vacina contendo amostras Flury HEP, somente mata os camundongos latentes e a Flury LEP, mata ambos camundongos, lactentes e adultos.

2.3.3 - Validade - As vacinas tipo Flury devem ser conservados em temperatura situada entre 2 a 8ºC, com validade de um ano. Tratando-se de vacina anti-rábica amostra ERA, o prazo de validade será de 18 meses. O prazo de validade, deve ser contado a partir da data de fabricação do produto. O laboratório produtor estimando que sua vacina possa alcançar validade mais prolongada, deverá demonstrá-la em provas oficiais correspondentes. Paralelamente o Ministério da Agricultura, realizará testes para registro em 3 partidas. Caso as 3 partidas comprovem ser eficientes, serão mantidos os registros. As vacinas que não tiverem resultado satisfatório comprovado terão seus registros provisórios cancelados após 12 meses. O prazo de validade deve ser contado a partir da data de fabricação do produto.

2.3.4 - Imunidade - O mesmo período citado no item 2.2.4, das vacinas com vírus inativado.

3. DO SORO ANTI-RÁBTCO

3.1 - Característica - O soro anti-rábico deve ser um produto estéril, inócuo e eficiente.

3.2 - ESTERELIDADE - Testada através de sua semeadura em meios aeróbio e anaeróbio e em Sabouraud líquido.

- Inocuidade - Verificada mediante a inoculação de uma dose de 0,05 ml pela via subcutânea em 8 camundongos adultos de 16 a 20g, devendo permanecer normais durante 15 dias de observação.

- Eficiência - Será verificada de acordo com o IV informe do Grupo Especialista em Raiva, da Organização Mundial da Saúde, publicada na "Serie de Informações Técnicas", nº 201/1960, item 5, pág. 10.

3.3 - Validade - Será de 3 aos, contadas da data de produção da partida, desde que mantido à temperatura situada entre 2 a 2ºC.

4. DO CONTROLE DA PRODUÇÃO.

4.1 - Protocolo da partida. - O controle qualitativo e quantitativo das vacinas e soro contra raiva dos animais de fabricação no País , deve ser registrado em forma de protocolo, padronizado durante todas as fases de elaboração e os testes de cada partida produzida. Uma via do protocolo deve ser remetida ao Serviço de Defesa Sanitária Animal através da Delegacia Federal de Agricultura da Jurisdição.

4.2 - Registros de dados - De cada partida de vacina ou soro fabricado, devem ser registrados os seguintes dados:

a. nome do produto;

b. número da partida;

c. material usado da fabricação;

d data do início e fim da fabricação;

e. número de doses produzidas e liberadas;

f. resultado das provas empregadas, e;

g. data da liberação para embalagem;

h. quanto ao nome do produto, as vacinas devem ser indicadas pelo nome oficial (Vacina anti-rábica ou contra raiva), seguido pelo nome comercial, quando assim for desejado e nunca o contrário.

4.3 - Controle da produção - O controle das diversas fases de elaboração de cada partida de vacina e/ou soro, deve ser realizado pelo laboratório produtor, sob a supervisão do Órgão Oficial de Fiscalização. O laboratório será obrigado a comunicar à Delegacia Federal de Agricultura, o dia e a hora do início de cada partida com antecedência de 48 horas.

4.4 - Lotes mínimos de produção:

4.4.1 - Vacinas com dose individual - O lote mínimo de produção de cada partida ser de 5.000 doses.

4.4.2 - Vacina com dose múltipla - O lote mínimo de produção de cada partida deve ser de 50.000 doses.

4.5 - Fiscalização da produção - Os laboratórios produtores devem proporcionar todas as facilidades para acesso imediato aos setores de produção e controle da vacina e do soro, aos técnicos oficiais designados para fiscalizar as atividades dos mesmos. Caso ocorra impedimento ao exercício da ação fiscalizadora do representante do Governo, provocado pelo laboratório, será suspensa ou cancelada a atividade do estabelecimento, independente da aplicação de outras sanções previstas na legislação vigente.

4.6 - Coleta e remessa de amostras - De acordo com as diretrizes especificadas nas instruções para coleta e remessa de amostras de produtos para controle de qualidade oficial.

4.7 - Fornecimento dos Animais - Os laboratórios produtores estão obrigados a fornecer os animais necessários aos testes de inocuidade e eficiência do produto quando programados pelo órgão oficial de fiscalização, cabendo-lhes, inclusive, fornecer os meios para manutenção dos animais durante as provas.

4.8 - Realização dos testes:

4.8.1 - Pelo laboratório produtor - O laboratório produtor deve realizar todos os testes com as vacinas anti-rábicas e remeter os corresponden-

tes resultados à Unidade de Controle Oficial, mediante protocolo em modelo padronizado.

4.8.2 - Pela unidade de controle oficial - Toda partida de vacina anti-rábica produzida pelos laboratórios particulares ou oficiais deve ser submetida aos testes pela Unidade de Controle Oficial.

4.8.3 - Do resultado dos testes: De acordo com as diretrizes especificadas nas instruções para coleta e remessa de produtos para controle de qualidade oficial.

4.9 - Produtos importados - As vacinas ou soros importados estão sujeitos às normas aqui estabelecidas, exceto as mencionadas no item 4.3. A firma importadora deve comunicar ao órgão competente do Ministério da Agricultura na Jurisdição, o dia e a hora da chegada da vacina anti-rábica ou do produto bruto importado, com antecedência de 10 (dez) dias.

5. DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

5.1. - Nos impressos das vacinas com vírus modificado, devem constar obrigatoriamente, que não podem ser utilizadas em animais silvestres.

5.2 - Os casos omissos e as dúvidas suscitadas na interpretação destas Instruções, serão resolvidos pelo Secretário de Defesa Sanitária Animal, mediante a aprovação do Secretario Nacional de Defesa Agropecuária.

D.O.U., 31/10/1988

PORTARIA INTERMINISTERIAL

PORTARIA INTERMINISTERIAL Nº 1.426, DE 11 DE JULHO DE 2008

Proíbe, em todo o território nacional, o tratamento da leishmaniose visceral em cães infectados ou doentes, com produtos de uso humano ou produtos não-registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE E O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, no uso das atribuições que lhes confere o inciso II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e Considerando o Decreto-Lei Nº 51.838, de 14 de março de 1963, que dispõe sobre as normas técnicas especiais para o combate as leishmanioses no País;

Considerando o Decreto-Lei Nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, que dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabricam e dá outras providências;

Considerando o Decreto Nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências;

Considerando a Lei Nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que dispõe sobre infrações à legislação sanitária federal, estabelecendo as sanções;

Considerando a Lei Nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre as ações de vigilância epidemiológica;

Considerando a Resolução Nº 722, de 16 de agosto de 2002, que aprova o Código de Ética do Médico Veterinário e que revogou a Resolução Nº 322, de 15 de janeiro de 1981;

Considerando o Informe Final da Consulta de expertos, Organização Pan-Americana da Saúde (OPS) Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre Leishmaniose Visceral em Las Américas, de 23 a 25 de novembro de 2005;

Considerando o Relatório Final do Fórum de Leishmaniose Visceral Canina, de 9 a 10 de agosto de 2007;

Considerando as normas do "Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral" do Ministério da Saúde;

Considerando que não há, até o momento, nenhum fármaco ou esquema terapêutico que garanta a eficácia do tratamento canino, bem como a redução do risco de transmissão;

Considerando a existência de risco de cães em tratamento manterem-se como reservatórios e fonte de infecção para o vetor e que não há evidências científicas da redução ou interrupção da transmissão;

Considerando a existência de risco de indução a seleção de cepas resistentes aos medicamentos disponíveis para o tratamento das leishmanioses em seres humanos; e

Considerando que não existem medidas de eficácia comprovada que garantam a não-infectividade do cão em tratamento, resolvem:

Art. 1º Proibir, em todo o território nacional, o tratamento da leishmaniose visceral em cães infectados ou doentes, com produtos de uso humano ou produtos não-registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

Art. 2º Definir, para efeitos desta Portaria, os seguintes termos:

I - risco à saúde humana: probabilidade de um indivíduo vir a desenvolver um evento deletério de saúde (doença, morte ou seqüelas), em um determinado período de tempo;

II - caso canino confirmado de leishmaniose visceral por critério laboratorial: cão com manifestações clínicas compatíveis com leishmaniose visceral e que apresente teste sorológico reagente ou exame parasitológico positivo;

III - caso canino confirmado de leishmaniose visceral por critério clínico-epidemiológico: todo cão proveniente de áreas endêmicas ou onde esteja ocorrendo surto e que apresente quadro clínico compatível de leishmaniose visceral, sem a confirmação do diagnóstico laboratorial;

IV - cão infectado: todo cão assintomático com sorologia reagente ou parasitológico positivo em município com transmissão confirmada, ou procedente de área endêmica. Em áreas sem transmissão de leishmaniose visceral é necessária a confirmação parasitológica; e

V - reservatório canino: animal com exame laboratorial parasitológico positivo ou sorologia reagente, independentemente de apresentar ou não quadro clínico aparente.

Art. 3º Para a obtenção do registro, no MAPA, de produto de uso veterinário para tratamento de leishmaniose visceral canina, o interessado deverá observar, além dos previstos na legislação vigente, os seguintes requisitos:

I - realização de ensaios clínicos controlados, após a autorização do MAPA; e

II - aprovação do relatório de conclusão dos ensaios clínicos mediante nota técnica conjunta elaborada pelo MAPA e o Ministério da Saúde (MS).

§ 1º O pedido de autorização para realização de ensaios clínicos controlados deve estar acompanhado do seu Protocolo.

§ 2º Os ensaios clínicos controlados devem utilizar, preferencialmente,

drogas não destinadas ao tratamento de seres humanos.

§ 3º A autorização do MAPA vincula-se à nota técnica conjunta elaborada pelo MAPA e o MS.

Art. 4º A importação de matérias-primas para pesquisa, desenvolvimento ou fabricação de medicamentos para tratamento de leishmaniose visceral canina deverá

ser solicitada previamente ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, devendo a mesma estar acompanhada do protocolo de estudo e respectivas notas do artigo anterior.

Art. 5º Ao infrator das disposições desta Portaria aplica-se:

I - quando for médico veterinário, as infrações e penalidades do Código de Ética Profissional do Médico Veterinário;

II - o art. 268 do Código Penal; e

III - as infrações e penalidades previstas na Lei Nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, e no Decreto-Lei Nº 467, de 13 de fevereiro de 1969.

Art. 6º O MS e o MAPA deverão adotar as medidas necessárias ao cumprimento efetivo do disposto nesta Portaria.

Art. 7º As omissões e dúvidas por parte dos agentes públicos cujas funções estejam direta ou indiretamente relacionadas às ações de controle da leishmaniose visceral, na aplicação do disposto nesta Portaria serão apreciadas e dirimidas pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) e pela Secretaria de Defesa Agropecuária

(SDA/ MAPA).

Art. 8º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ GOMES TEMPORÃO

Ministro de Estado da Saúde

REINHOLD STEPHANES

Ministro de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

ATOS

ATO Nº 4, DE 24 DE ABRIL DE 2007

Procedimento para Preenchimento e Encaminhamento do Formulário de Solicitação, Alteração ou Cancelamento de Registro de Produtos de Uso Veterinário

ANEXO I

FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO, ALTERAÇÃO OU CANCELAMENTO DE REGISTRO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

ANEXO II

LISTA DOS TIPOS DE ALTERAÇÕES EM PRODUTO DE USO VETERINÁRIO

TIPO A

1.Renovação de Licença de Produto de Uso Veterinário

2.Resposta à solicitação do SEFAG para complementação de informações ao processo (atendimento à exigência)

3.Prorrogação do prazo de atendimento à exigência realizada no SEFAG

4.Cancelamento do processo de solicitação de registro localizado no SEFAG

5.Alteração do nome comercial do produto de uso veterinário

6.Alteração da razão social do proprietário do registro do produto ou do estabelecimento contratado

7.Supressão de uma via de administração

8.Supressão da indicação

9.Adição de contra-indicações, advertências e precauções, interações ou reações adversas

10Alteração dos impressos sem mudança das informações técnicas

11.Transferência de titularidade sem alteração do local de fabricação

12.Alteração de representante exclusivo no Brasil

13.Alteração do responsável técnico ou do responsável técnico substituto

14.Recurso ao ato administrativo para análise na instância do SEFAG

15.Rotulagem e/ou embalagem final no Brasil para produto importado

TIPO B

16.Resposta à solicitação da CPV para complementação de informações ao processo (atendimento à exigência)

17 .Prorrogação ao prazo de atendimento à exigência realizada na CPV

18 .Cancelamento do processo de solicitação de registro localizado na CPV

19. Cancelamento de Licença de produto

20 .Alteração do prazo de validade

21. Alteração do prazo de utilização

22. Síntese ou recuperação de excipientes não registrados em uma farmacopéia

23. Alteração do princípio ativo

24. Alteração das especificações do princípio ativo

25 Alteração do controle de qualidade

26. Alteração do tamanho do lote do produto

27. Alteração da condição de armazenamento

28. Alteração destinada a cumprir atualizações de farmacopéias

29. Alteração do acondicionamento primário

30. Alteração do sistema de aromatização do produto (adição, supressão ou substituição de um aromatizante)

31. Alteração de um dispositivo de aplicação do produto

32. Eliminação de contra-indicações, advertências e precauções, interações ou reações adversas

33. Alteração na dose tóxica

34. Alteração no modo de usar

35. Alteração de excipiente

36. Alteração de adjuvante de vacina

37. Adição de indicações

38. Alteração de local de fabricação de produto registrado, incluindo a nacionalização da produção e terceirização

39. Alteração de propriedades farmacodinâmicas

40. Alteração de propriedades farmacocinéticas

41. Alteração do período de imunidade

42. Alteração do esquema de vacinação

43. Alteração da dose vacinal

44. Alteração de informações sobre segurança

45. Alteração dos dizeres de impressos com mudança de informações técnicas

46. Alteração de apresentação

47. Adição de incompatibilidades farmacêuticas

48. Alteração do período de carência

49. Alteração da espécie alvo

50. Recurso ao ato administrativo para análise na instancia da CPV

51. Envase, rotulagem e embalagem no Brasil de produtos importados

52. Outras alterações

ANEXO III

PROCEDIMENTO PARA PREENCHIMENTO E ENCAMINHAMENTO DO FORMULÁRIO

1. Assinalar a opção "PRODUTO BIOLÓGICO" ou "PRODUTO FARMACÊUTICO", conforme a natureza do produto objeto de análise;

2. Para o tipo de solicitação, assinalar a opção "FABRICAÇÃO DE PARTIDA-PILOTO", "REGISTRO INICIAL DE PRODUTO", "ANÁLISE DE RESPOSTA À EXIGÊNCIA", "ANÁLISE DE RECURSO AO INDEFERIMENTO", "CANCELAMENTO DO REGISTRO DO PRODUTO" ou "ALTERAÇÃO DO TIPO A" ou "ALTERAÇÃO DO TIPO B", conforme lista constante do ANEXO II;

1. Assinalar nos espaços à frente do campo "ALTERAÇÃO DO TIPO A" e do campo "ALTERAÇÃO DO TIPO B", o código da alteração solicitada conforme lista constante do ANEXO II;

2. Registrar o código 52 ("outras alterações") quando a alteração a ser solicitada não estiver contemplada na lista constante do ANEXO II. Descrever a alteração no campo "Observações do solicitante";

3. Preencher o campo "NOME DO PRODUTO" com o nome completo do produto no momento do protocolo da solicitação. Quando se tratar de solicitação de alteração no relatório técnico de produto já registrado, informar o "NÚMERO DA LICENÇA DO PRODUTO NO MAPA";

6. Encaminhar 2 (duas vias) do Formulário de Solicitação, Alteração ou Cancelamento de Registro de Produtos de Uso Veterinário devidamente preenchidas ao SEFAG, sendo 1 (uma) via como folha de rosto da documentação a ser protocolada e a outra como recibo ao solicitante.

ATO Nº 7, DE 04 DE SETEMBRO DE 2006

Roteiro para Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários de Natureza Biológica.

Roteiro para Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários de Natureza Biológica.

1. Data - ____/____/____

2. Razão Social da Empresa: _____ Nº de registro: _____

3.Endereço da empresa: _____

4. Município / UF: _____

5. Nome dos inspetores: _____

6. Motivo da Inspeção: _____

_____

_____

7. Nome do responsável técnico: _____

Registro no Conselho Regional: _____

Nome do responsável técnico substituto: _____

Registro no Conselho Regional: _____

8. Nome e cargo dos acompanhantes da inspeção

Nome: _____Cargo: _____

Nome: _____Cargo: _____

Nome: _____Cargo: _____

9. Duração da inspeção: ____/____/____ à ____/____/____

10.Áreas inspecionadas _____

Nº Carteira de fiscal = _____ Lotação: _____

Nº Carteira de fiscal = _____ Lotação: _____

Nº Carteira de fiscal = _____ Lotação: _____

ITENS - DESCRIÇÃO - CLAS - S - N - OBS

1 ADMINISTRAÇÃO E INFORMAÇÃO GERAL

1.1 O responsável técnico ou responsável técnico substituto está presente? I

1.2 A empresa possui autorização emitida por órgão competente para funcionamento referente à localização?. INF

1.3 Foram mostradas as plantas dos edifícios e o fluxograma de produção? N

1.4 Havendo refeitório, está separado da área de fabricação? N

1.5 Qual é o número de funcionários pertencentes à empresa? INF

1.6 Qual é o número de funcionários que está diretamente ligado às operações de fabricação? (Almoxarifado, Controle da Qualidade e Produção) INF

1.7 São feitos exames médicos admissional, periódico e demissional? R

1.8 Existe plano de assistência médica permanente e de emergência para os casos de enfermidade brusca ou de acidente? R

1.9 Foi mostrada a lista de produtos de propriedade da empresa, que estão em comercialização? I

1.10 Todos estes produtos estão devidamente registrados no MAPA? I

1.11 A empresa tem definida a capacidade própria de produção? I

1.12 Qual é a produção contratada junto a terceiros para cada produto? N

2 CONDIÇÕES GERAIS DO ESTABELECIMENTO

2.1 Dentro das dependências da empresa, os arredores do edifício estão limpos? R

2.2 Existe um programa de controle de roedores, insetos, aves ou outros animais? I

2.2.1 Quem é o responsável pelo mesmo? INF

2.3 Existem fontes de contaminação ambiental, próximas ao edifício? INF

2.4 As condições físicas e estado de conservação do piso, paredes e tetos, dos prédios são adequadas? R

2.5 As vias de acesso aos prédios são seguras e desimpedidas? R

2.6 A qualidade e intensidade da iluminação são adequadas? R

2.7 Existem vestiários? INF

2.A CONDIÇÕES INTERNAS (piso, paredes e teto) DO ALMOXARIFADO

2.A.1 As condições físicas e estado de conservação do piso, paredes e tetos, são adequados? N

2.A.2 O material de piso, parede e teto, é de fácil limpeza? N

2.A.3 A qualidade e intensidade da iluminação são adequadas? N

2.A.4 A temperatura do local é condizente com as condições necessárias ao armazenamento de insumos e produtos acabados? N

2.A.4.1 A temperatura do almoxarifado é monitorada e registrada? Verificar os registros no momento da inspeção. N

2.A.5 Os funcionários estão uniformizados de forma diferenciada por setor? N

2.A.5.1 Os uniformes estão limpos e em boas condições? R

2.A.6 Existes câmaras frias ou de congelamento? I

2.A.6.1 A temperatura dessas câmaras é controlada e registrada? I

2.A.6.2 Os termômetros são calibrados? I

2.A.6.3 As calibrações são registradas? I INF

2.A.6.4 Qual é a temperatura no momento da inspeção? I

2.A.6.5 Foi apresentado e verificado relatório de registro INF N

2.A.7 Existem balanças no almoxarifado?

2.A.7.1 As balanças são calibradas periodicamente?

2.A.7.2 Com qual periodicidade? INF

2.A.7.3 As calibrações são registradas? I

ITENS DESCRIÇÃO CLAS S N OBS

2.A.7.A Foi apresentado e verificado relatório de registro I

2.A.8 A disposição do armazenamento é correta e racional, com o intuito de preservar a integridade e identidade dos materiais? R

2.A.9 Existem áreas ou sistemas, que garantam a separação de insumos, produtos semi-acabados, produtos acabados, produtos em quarentena e produtos reprovados? I

2.A.10 Existe uma área restrita e com acesso controlado para o armazenamento de etiquetas ou rótulos? I

2.A.11 Existe local para o armazenamento de produtos inflamáveis e explosivos? I

2.A.12 Existem, dentro da câmara fria, setores separados, trancados e com acesso restrito para retenção de amostras de contra prova? I

2.A.13 Existem recipientes para lixo? R

2.A.13.1 Estão bem fechados e identificados? R

2.B RECEPÇÃO E ARMAZENAMENTO DE MATÉRIAS-PRIMAS

2.B.1 Realiza-se a verificação das matérias-primas na recepção das mesmas para se verificar não conformidades? N

2.B.2 A recepção é documentada? I

2.B.3 A material prima está devidamente identificada pelo fabricante? I

2.B.4 Quando do seu recebimento, cada lote de matéria-prima recebe um número de identificação? I

2.B.5 A identificação (rótulo ou etiqueta) na embalagem é completa e está devidamente aderida? I

2.B.6 Seu emprego é correto, usando-o para identificar a matéria-prima até o final de sua utilização? I

2.B.7 Antes de sua liberação pelo Controle da Qualidade, a matéria-prima permanece em quarentena e devidamente identificada? N

2.B.8 A identificação do status da qualidade é feita de forma segura? N

2.B.9 Existe um sistema de controle de matérias primas adequado e confiável? I

2.B.10 O prazo de validade está identificado? N

2.B.11 As matérias-primas reprovadas são devidamente identificadas e isoladas? I

2.B.12 Existe sistema adequado para o controle do estoque? N

2.B.13 As embalagens contendo insumos (tambores, barricas, caixas, etc.) estão seguramente fechadas? N

2.B.14 O uso das matérias-primas respeita a ordem de entrada utilizando-se primeiro o mais antigo ou o que vence primeiro? R

2.C RECEPÇÃO E ARMAZENAGEM DE MATERIAIS DE EMBALAGEM

2.C.1 Realiza-se a verificação dos materiais de embalagem na recepção dos mesmos para se verificar não conformidades? N

2.C.2 A recepção é documentada? I

2.C.3 O material de embalagem está devidamente identificado pelo fabricante? I

2.C.4 Quando do seu recebimento, cada lote de material de embalagem recebe um número de identificação? N

2.C.5 A identificação (rótulo ou etiqueta) na embalagem é completa e está devidamente aderida? I

2.C.6 Seu emprego é correto, usando-o para identificar o lote de material de embalagem até o final de sua utilização? I

2.C.7 Antes de sua liberação pelo Controle da Qualidade, o lote de material de embalagem permanece em quarentena e devidamente identificada? N

2.C.8 A identificação do status da qualidade é feita de forma segura? N

2.C.9 Existe um sistema de controle de material de embalagem adequado e confiável? I

2.C.10 O material de embalagem reprovado é devidamente identificado e isolado? I

ITENS - DESCRIÇÃO - CLAS - S - N - OBS

2.C.13 Existe sistema adequado para o controle do estoque? N

2.C.14 As embalagens contendo o material de embalagem estão seguramente fechadas? N

2.D RECEPÇÃO, ARMAZENAMENTO E EXPEDIÇÃO DE PRODUTOS ACABADOS

2.D.1 Existe câmara fria exclusiva, ou separação física dentro da câmara para armazenar produto acabado que necessite de refrigeração? N

2.D.1.2 A área da câmara fria está bem dimensionada para a quantidade de produtos armazenados? I

2.D.2 O armazenamento do produto acabado realiza-se com a devida ordem e segurança, evitando possíveis misturas no seu controle e despacho? N

2.D.3 O produto está armazenado de forma a permitir uniformidade da temperatura? I

2.D.4 Mantém-se um sistema de registro de entrada e do estoque de produto acabado? I

2.D.5 A superfície dos pisos, paredes e tetos da área são de fácil limpeza? N

2.D.6 Todos os produtos acabados armazenados, aguardando expedição estão dentro de seu prazo de validade? I

2.D.7 Realizam-se inventários periodicamente? R

2.D.7.1 Existem registros correspondentes? I

2.D.8 Existe um controle de distribuição de produtos acabados? I

3 RECOLHIMENTO DE PRODUTOS

3.1 A empresa estabelece e mantém procedimentos para o recolhimento de produtos do mercado? N

3.2 A empresa estabelece e mantém sistemática que garanta a correta aplicação dos recolhimentos? N

3.3 Existe pessoa responsável designada para a coordenação e execução dos procedimentos de recolhimento? R

3.4 Se a pessoa responsável designada não pertencer à área de Qualidade a mesma é informada das operações efetuadas? N

3.5 São mantidos registros dos recolhimentos bem como de suas causas? N

3.6 No caso de recolhimento por desvios da qualidade a garantia da qualidade é informada imediatamente? N

3.6.1 São tomadas providências imediatas para o recolhimento total de todo o produto inadequado ao uso que foi distribuído? N

3.6.2 Existe documento de registro do recolhimento? N

3.6.3 Existem relatórios conclusivos sobre todo o processo de recolhimento e destruição de produtos inadequados? R

3.7 Os produtos vencidos, reprovados e devolvidos são segregados em área de acesso restrito? N

3.7.1 São destruídos posteriormente, e o processo é registrado? N

3.8 São mantidos registros das análises, resultados e decisões adotadas como conseqüência das devoluções? N

4 SISTEMA E INSTALAÇÕES DE ÁGUA

4.1 Qual a procedência da água utilizada na empresa?

( ) Rede pública

( ) Poços artesianos

( ) Semi-artesianos

( ) Outros? Quais? INF

4.2 A empresa possui caixas de água? INF

4.2.1 Quantas e de que material? INF

ITENS DESCRIÇÃO CLAS S N OBS

4.2.2 Qual é a capacidade de armazenagem destas caixas? INF

4.3 É feito algum tratamento antes da água ser armazenada? Qual? INF

4.4 É feita a limpeza das caixas de água? N

4.4.1 Qual a freqüência? INF

4.4.2 Existem procedimentos escritos para a limpeza das caixas de água? N

4.4.3 Existem registros? I

4.6 São feitos testes físico-químicos? N

4.6.1 Quais? INF

4.6.2 Com que freqüência? INF

4.6.3 Existem registros? I

4.7 São feitos testes bacteriológicos? N

4.7.1 Com que freqüência? INF

4.7.2 Existem registros? I

4.A ÁGUA PURIFICADA

4.A.1 A empresa possui sistema de tratamento de água para produção de água purificada? I

4.A.2 Qual o sistema? INF

4.A.3 Qual a capacidade de tratamento por litros / hora desse sistema? INF

4.A.4 Existem procedimentos escritos para manutenção e limpeza deste sistema N

4.A.5 Esse sistema foi validado? I

4.A.5.1 Existe um relatório desta validação? I

4.A.6 São feitos testes físico-químicos na água após o tratamento N

4.A.6.1 Quais? INF

4.A.6.2 Com que freqüência? INF

4.A.6.3 Existem registros? I

4.A.7 São feitos testes bacteriológicos? N

4.A.7.1 Com que freqüência? INF

4.A.7.2 Existem registros? I

4.A.8 Existem registros referentes ao tratamento de água? I

4.A.9 A garantia da qualidade atesta a qualidade desta água antes do seu uso? N

4.A.10 Qual o local de armazenamento desta água? INF

5 PRODUÇÃO

5.1 Existe um responsável pela produção? INF

5.1.1 Quem é o responsável pela direção da Produção? INF

5.1.2 Qual é a sua formação profissional? INF

5.2 Existe um organograma na área de produção? N

5.3 Existe plano de treinamento para os funcionários? N

5.4 Existe fórmula padrão para cada produto fabricado? I

5.5 Essa fórmula padrão foi preparada, revisada e aprovada por pessoas competentes e responsáveis e, assinada por outra pessoa também responsável e competente? I

5.5.1 A fórmula padrão confere com a fórmula no registro do produto? I

5.6 Existem procedimentos escritos sobre a forma de proceder, em casos onde é necessário modificar a fórmula padrão? N

5.7 A fórmula padrão contém, nome, forma de apresentação, composição do produto e prazo de validade do mesmo? I

5.7.1 A fórmula padrão contém, quantidade teórica do produto a ser fabricado? N

5.7.2 A fórmula padrão contém, nome, código, quantidade e unidades de cada componente? N

ITENS - DESCRIÇÃO - CLAS - S - N - OBS

5.8 Existem instruções detalhadas de cada uma das etapas de fabricação, setor onde deve ser efetuada e equipamentos a serem utilizados? N

5.9 Existem instruções claras e detalhadas de qual etapa de fabricação requer a supervisão do controle de qualidade a fim de garantir a eficácia do processo? N

5.10 Existem exigências de identificar na ordem de produção, os lotes de matérias primas e materiais empregados na fabricação do produto? I

5.11 Existem instruções para rotular e embalar o produto? N

5.12 Todos os materiais de envase, linha, equipamentos e salas usados durante a produção, estão identificados claramente, indicando qual o produto que está sendo fabricado, e qual a etapa de fabricação? N

5.13 Existem procedimentos para descontaminação dos materiais de envase, linhas, equipamentos e salas após cada etapa de fabricação? N

5.A ORDEM DE PRODUÇÃO

5.A.1 Existe protocolo do teste de controle realizado para garantir o título / concentração mínimo exigido na fórmula? I

5.A.2 Contém o número de lote ou partida? I

5.A.3 Se houver necessidade de modificar as instruções de fabricação, equipamentos, ambiente ou outra condição, a modificação está assinada por um responsável competente e autorizado? I

5.A.3.1 São realizadas críticas no documento, justificando as modificações? N

5.A.4 Após finalização do processo de fabricação, toda documentação sobre o lote produzido (registro da produção, rótulos, resultado analítico dos controles do processo e do produto acabado) é arquivada por no mínimo 1 ano após a validade do produto? I

5.A.4.1 Quem é o responsável por esse arquivo? INF

5.B ÁREAS PRODUTIVAS

5.B.1 As condições físicas e o estado de conservação do piso, paredes e teto, são adequados? I

5.B.2 As paredes e tetos estão revestidos com material facilmente lavável, sem saliências e reentrâncias, liso, contínuo, impermeável e de fácil limpeza? I

5.B.2.1 Possuem cantos arredondados? I

5.B.3 A empresa trabalha com mais de um tipo agente infeccioso? INF

5.B.3.2 Em caso afirmativo, existem procedimentos e fluxo operacional descritos para evitar contaminação cruzada? I

5.B.3.3 Estes procedimentos são validados? I

5.B.4 A empresa realiza testes de controle de qualidade das sementes? I

5.B.5 Existem procedimentos para limpeza de equipamentos? N

5.B.5.1 São validados I

5.B.5.2 Existe responsável pela verificação da execução da limpeza dos equipamentos? R

5.B.6 As áreas produtivas estão limpas? I

5.B.6.1 Existe um programa de limpeza por escrito? I

5.B.7 É proibido comer, beber e fumar nos setores produtivos? I

5.B.8 É proibido, o acesso de pessoas com roupa inadequada às áreas de produção? N

5.B.9 O pessoal utiliza vestimentas adequadas às tarefas que realizam, e identificadas de acordo com a área específica? N

5.B.10 São utilizados equipamentos de proteção individual? N

5.B.11.1 Quais? INF

5.B.12 O fluxo interno nas áreas produtivas é adequado? N

5.B.13 Existe separação de área limpa e área contaminada? I

ITENS – DESCRIÇÃO - CLAS - S - N - OBS

5.B.14 Nas áreas produtivas efetuam-se controles de pressão do ar, microbiológicos, partículas e temperatura? I

5.B.14.1 Existem registros? I

5.B.15 Sua construção e localização permitem a adequada limpeza, manutenção, elaboração e processamento dos produtos? R

5.B.16 Os equipamentos e materiais são identificados corretamente? N

5.B.17 As tubulações de água, vapor, gás, ar comprimido e eletricidade, estão devidamente identificadas? R

5.B.18 Existe um procedimento para controlar a entrada de pessoas estranhas, às áreas de produção? N

5.B.19 Existem áreas separadas para produção de antígenos / vacinas bacterianas e antígenos / vacinas víricas? INF

5.B.20 As janelas e / ou visores existentes estão perfeitamente vedados? I

5.B.21 A área possuir instalações para filtração de ar? INF

5.B.22 Qual é a classificação desta área? INF

5.B.23 Existem registros sobre os controles da filtração de ar? I

6 ÁREA DE LAVAGEM E ESTERILIZAÇÃO

6.1 Existe um local separado e apropriado para lavagem e esterilização de materiais e equipamentos? N

6.2 As condições físicas e o estado de conservação do piso, paredes e teto, são adequados? I

6.3 As paredes e tetos estão revestidos com material facilmente lavável, sem saliências e reentrâncias, liso, contínuo, impermeável e de fácil limpeza? I

6.4 A área de circulação está livre de obstáculos? R

6.5 O pessoal está adequadamente uniformizado? N

6.6 Os uniformes estão limpos, e em boas condições? N

6.6.1 São usados somente nas dependências da fábrica? N

6.6.2 São utilizados equipamentos de proteção individual N

6.6.2.1 Quais? INF

6.7 O local está limpo? N

6.8 A iluminação do local é adequada? N

6.9 Os equipamentos da área estão devidamente calibrados e validados? I

6.9.1 Existem registros? I

6.10 Existem ralos no local? INF

6.11 Quais são os equipamentos de esterilização presentes? INF

6.11.1 Estão identificados? N

6.11.2 Existem registros gráficos das operações de esterilização? I

6.12 As instalações elétricas, de água potável, água para injetáveis, gás, ar comprimido e vapor estão identificadas e em boas condições? R

6.13 A área de circulação está livre de obstáculos? R

6.14 As ampolas e frascos-ampola esterilizados são transferidos com segurança para a área de envase, para evitar uma possível contaminação? N

6.15 As estufas e bandejas que contenham os materiais já esterilizados são adequadamente identificadas? N

6.16 São usados indicadores que possam identificar se o material foi esterilizado? N

6.17 A existência e distribuição dos equipamentos é ordenada, racional e adequada as operações? R

6.18 As instalações elétricas, de água potável, de vapor condensado, ar e gases auxiliares estão bem identificadas e em boas condições? R

7 ÁREA DE PRODUÇÃO DE ANTÍGENOS

7.1 As condições físicas e o estado de conservação do piso, paredes e teto, são adequados? I

ITENS - DESCRIÇÃO - CLAS - S - N - OBS

7.1.1 Cumpre a exigência de não dispor de ralos na área? I

7.2 As paredes e tetos estão revestidos com material facilmente lavável, sem saliências e reentrâncias, liso, contínuo, impermeável e de fácil limpeza? I

7.2.1 Possuem cantos arredondados? I

7.3 Existem áreas separadas, específicas e com ar filtrado por filtros absoluto? I

7.3.1 As áreas possuem gradientes de pressão de modo a prevenir a contaminação do produto e do meio ambiente? I

7.4 Verifica-se com freqüência o estado dos filtros de ar? I

7.4.1 Existem registros? I

7.5 Qual é a classificação destas áreas? INF

7.6 São realizados controles para determinar a contagem de partículas? I

7.6.1 Quais são estes controles? INF

7.6.2 Existem registros? I

7.7 São feitos controles microbiológicos do ar e das superfícies periodicamente? I

7.8 Quais procedimentos? INF

7.9 Existem registros? I

7.10 A existência e distribuição dos equipamentos é ordenada, racional e adequada às operações? R

7.11 A área de circulação está livre de obstáculos? R

7.12 A entrada de pessoal na área é controlada? I

7.13 Existem antecâmaras específicas para cada área de produção? I

7.14 Os funcionários presentes na área estão devidamente uniformizados? I

7.14.1 O tecido utilizado nos uniformes previne a liberação de fibras ou partículas? N

7.14.2 As luvas estéreis são isentas de lubrificantes? N

7.15 Existem procedimentos validados para a entrada na área N

7.15.1 Quais? INF

7.16 O local está limpo? N

7.17 A iluminação é adequada? N

7.18 São realizados controles para determinar a contagem de partículas? I

7.18.1 Quais são estes controles? INF

7.18.2 Existem registros? I

7.19 São feitos controles microbiológicos do ar e das superfícies periodicamente? I

7.19.1 Quais procedimentos? INF

7.19.2 Existem registros? I

7.20 Há procedimentos escritos das atividades que garantam que a entrada de matéria primas, materiais e equipamentos estéreis na área de preparação asséptica seja segura? I

7.21 As instruções contidas na fórmula padrão são seguidas com exatidão? I

7.22 Cada fase crítica de fabricação leva a assinatura do operador e supervisor da área? As demais fases são assinadas pelo operador? N

7.23 Todos os recipientes usados na produção de um lote estão identificados com: nome, número de lote, número de sublote, para evitar misturas? N

7.24 As balanças e recipientes de medida são calibrados periodicamente? I

7.24.1 Existem registros? I

7.25 São feitos controles de processo? I

7.25.1 Existem registros? I

8 ÁREA DE ENVASE

8.1 As condições físicas e o estado de conservação do piso, paredes e teto, são adequados? I

ITENS DESCRIÇÃO CLAS S N OBS

8.1.1 Cumpre a exigência de não dispor de ralos na área? I

8.2 As paredes e tetos estão revestidos com material facilmente lavável, sem saliências e reentrâncias, liso, contínuo, impermeável e de fácil limpeza? I

8.2.1 Possuem cantos arredondados? I

8.3 Existem áreas separadas, específicas e com ar filtrado por filtros absoluto? I

8.4 Os recipientes contendo o produto a ser envasado estão bem fechados e com as identificações necessárias? I

8.5 A área de envase é separada, específica e com filtração de ar por filtro absoluto? I

8.5.1 Qual é a classificação desta área? INF

8.6 Existem equipamentos de fluxo laminar na área de envase? I

8.6.1 Estão calibrados e validados? I

8.7 A área ocupada é adequada para o volume das operações? I

8.8 A área de circulação está livre de obstáculos? N

8.9 Existem antecâmaras com torça de uniforme, específica para esta área? N

8.10 A existência e distribuição dos equipamentos é ordenada, racional e adequada ao volume das operações? N

8.11 A entrada de pessoal na área é controlada? I

8.12 Os funcionários presentes na área estão devidamente uniformizados? I

8.12.1 O tecido utilizado nos uniformes previne a liberação de fibras ou partículas? N

8.12.2 As luvas estéreis são isentas de lubrificantes? N

8.13 Existem procedimentos validados para a entrada na área? N

8.13.1 Quais? INF

8.14 O local está limpo? N

8.15 A iluminação é adequada? N

8.16 São realizados controles para determinar a contagem de partículas? I

8.16.1 Quais são estes controles? INF

8.16.2 Existem registros? I

8.17 São feitos controles microbiológicos do ar e das superfícies periodicamente? I

8.17.1 Quais procedimentos? INF

8.18.2 Existem registros? I

8.19 Há procedimentos escritos das atividades que garantam que a entrada de matéria primas, materiais e equipamentos estéreis na área de envase asséptica seja segura? I

8.20 Cada fase crítica de fabricação leva a assinatura do operador e supervisor da área? As demais fases são assinadas pelo operador? N

8.21 Os equipamentos presentes na área, são calibrados e validados regularmente? I

8.21.1 Existem registros? I

8.22 São feitos controles de processo? I

8.23 São feitos controles do volume ou peso do material envasado? I

8.23.1 Existem registros? I

8.23.2 Existe uma freqüência determinada? I

8.23.3 Quem faz os controles? INF

9 ROTULAGEM E EMBALAGEM

9.1 As linhas de embalagem são inspecionadas, antes do uso, em relação à não existência de rótulos, cartuchos ou outros elementos de produtos anteriores? I

9.2 Os rótulos são inspecionados antes de serem entregues à linha de embalagem? I

ITENS - DESCRIÇÃO - CLAS - S - N - OBS

9.3 Examinam-se os rótulos, para verificar se os mesmos se referem ao produto a ser embalado, assim como o número de partida e a data de vencimento do produto antes ou durante o processo? I

9.4 Ao final da embalagem, são destruídos os rótulos nos quais tenham sido impressos os números de lote e a data de vencimento, que não foram utilizados? I

9.5 São mantidos registros dos rótulos recebidos, usados e destruídos? I

9.6 Realiza-se conciliação entre o número de embalagens rotuladas, número de rótulos e impressos recebidos e número de rótulos e impressos usados, incluindo os danificados e os destruídos? I

9.6.1 Quem é a pessoa responsável? INF

9.6.2 A conciliação e os seus resultados são registrados? N

9.7 Se os rótulos remanescentes, não impressos com o número de partida ou data de vencimento, forem devolvidos ao almoxarifado, existe pessoa responsável por essa devolução? N

9.7.1 O responsável verifica a quantidade devolvida antes de guardá-los N

9.7.2 Esta operação é registrada por escrito? I

10 SETOR DE CONTROLE DA QUALIDADE

10.1 Existe na empresa um laboratório de controle da qualidade? I

10.2 O Setor de controle da Qualidade é hierarquicamente independente da Produção? I

10.2.1 A quem se reporta o responsável pelo controle da qualidade? INF

10.3 Qual é a formação profissional do responsável pelo controle da qualidade? INF

10.4 Ha uma descrição de função para cada cargo? INF

10.5 Existe algum ensaio realizado por empresa terceirizada? INF

10.5.1 Quais são os ensaios? INF

10.5.2 Existem contratos? I

10.5.3 A empresa terceirizada possui licença no Ministério da Agricultura? I

10.6 O controle da qualidade é responsável por aprovar ou reprovar produtos que estejam sob contrato com terceiros?

10.7 As instalações de edificação do(s) laboratório(s) são adequadas ao volume de trabalho? N

10.7.1 Está separado fisicamente da área de produção? N

10.8 Existem equipamentos de segurança como ducha, lava-olhos, extintores, etc? R

10.8.1 Há um programa de verificação do funcionamento destes equipamentos? R

10.8.2 Existem registros? I

10.9 Quais são os equipamentos e aparelhos instalados no controle da qualidade? INF

10.9.1 Os equipamentos são suficientes para realizar as análises necessárias? R

10.9.2 Há um programa de manutenção preventiva e calibrações, claramente definido? I

10.9.3 O programa é seguido? I

10.9.4 Existem registros? I

10.10 O controle da qualidade é responsável pela aprovação ou reprovação de matéria primas, produtos semi-acabados, produtos acabados, materiais de embalagem? I

10.11 Existem procedimentos escritos para a coleta de amostras das matérias primas, produtos semiacabados, produtos acabados e materiais de embalagem. N

10.12 Existe documentação referente às especificações para matérias primas, produtos semi-acabados, produtos acabados e materiais de embalagem? N

10.13 A garantia da qualidade mantém registros das análises efetuadas? I

10.14 Existem procedimentos ou métodos analíticos, escritos para a execução das análises realizadas pelo Controle de Qualidade? N

10.14.1 Estes procedimentos são validados por alguma farmacopéia? I

10.15 Como é feita a escolha do tamanho da amostra a ser analisada? INF

ITENS - DESCRIÇÃO - CLAS - S - N - OBS

10.16 São mantidas amostras de retém de cada partida de produto acabado? I

10.17 Os equipamentos do setor são calibrados e validados periodicamente? I

10.17.1 Existem registros. I

10.18 O Controle da Qualidade verifica se cada lote do produto elaborado cumpre com as especificações estabelecidas antes de ser liberado? R

10.18.1 São mantidos registros ? I

10.19 São efetuados ensaios biológicos em animais? INF

10.19.1 Quais? N

11 INFECTÓRIO

11.1 As instalações estão separadas fisicamente dos prédios da área de produção e controle de qualidade? I

11.2 Existem áreas específicas para diferentes espécies de animais? I

11.3 As instalações têm boas condições quanto à:

11.3.1 Iluminação? I

11.3.2 Temperatura? I

11. 3.3 Umidade? I

11.3.4 Ventilação? I

11.3.5 Ruídos que possam estressar aos animais? I

11.4 Existem sistemas de controle do para os itens acima descritos? I

11.4.1 São adequados? I

11.4.2 Têm registros? I

11.5 Existem áreas específicas para: N

11.5.1 Lavagem e desinfecção de objetos de uso rotineiro? N

11.5.2 Armazenamento de ração? N

11.6 Caso o infectório esteja em uma outra área, fora das dependências da empresa, existe um sistema de controle de roedores, insetos, aves ou outros animais? I

11.7 As instalações possuem depósitos para lixo? N

11.8 Existe sistema de destruição de detritos e carcaças? I

11.8.1 É eficiente? N

11.9 Existem vestiários N

11.9.1 Estão limpos? N

12 PROGRAMA DE GARANTIA DA QUALIDADE

12.1 Existe na empresa um Programa de Garantia da Qualidade? I

12.1.1 Este programa é de conhecimento dos funcionários em todos os níveis? I

12.2 Existem procedimentos escritos para cumprimento das Boas Práticas de Fabricação? I

12.3 Existe programa de treinamento dos funcionários da empresa em Boas Práticas de Fabricação de modo a garantir a correta e completa execução dos processos e procedimentos definidos? I

12.3.1 Efetuam-se registros do treinamento de cada funcionário? I

12.4 Existe na empresa uma gerência que coordene as atividades do Programa de Garantia da Qualidade? I

12.5 As atribuições e responsabilidades pela gestão do programa estão claramente definidas? I

12.6 Existem procedimentos escritos ou sistemas para avaliar a eficácia do programa? I

12.7 Há funcionário(s) do Controle da Qualidade responsável (eis) pela inspeção dos processos de fabricação? I

ITENS DESCRIÇÃO CLAS S N OBS

12.8 O responsável pela Garantia da Qualidade verifica a ordem de produção de cada produto a fim de certificar a correta execução e verificar qualquer desvio no processo de fabricação? I

12.9 O responsável pelo Garantia da Qualidade certifica, que cada lote do produto acabado cumpre com as especificações estabelecidas antes de ser liberado? I

12.10 Alterações, adaptações e melhorias no processo e controle, somente são implementados após completa avaliação e aprovação? I

12.11 São realizadas auto-inspeções periódicas com o fim de verificar o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação? I

12.11.1 Existem registros das auto-inspeções? I

12.11.2 Existem registros das decisões tomadas? I

12.12 São realizadas avaliações dos produtos, durante a vida de prateleira e após o vencimento? R

12.13 Existem registros I

12.13.1 Em caso de alteração na qualidade do produto, quais as atitudes tomadas? INF

12.14 Existe um setor responsável por receber reclamações dos consumidores com relação à qualidade do produto? INF

12.14.1 São mantidos registros das reclamações recebidas sobre a qualidade dos medicamentos ou qualquer modificação de suas características físicas, assim como das resoluções tomadas? I

CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

Baseia-se no risco potencial inerente a cada item em relação à qualidade e segurança do produto e a do trabalhador, em sua relação com os produtos e processos durante a fabricação.

IMPRESCINDÍVEL - I

Considera-se item IMPRESCINDÍVEL, aquele que pode influir em grau crítico na qualidade ou segurança dos produtos e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a fabricação.

Define por SIM ou NÃO

NECESSÁRIO – N

Considera-se item NECESSÁRIO, aquele 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.

Defini-se por SIM ou NÃO O item NECESSÁRIO não cumprido na primeira inspeção será automaticamente tratado como IMPRESCINDÍVEL nas inspeções seguintes.

RECOMENDÁVEL - R

Considera-se item RECOMENDÁVEL aquele 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 será automaticamente tratado como NECESSÁRIO nas inspeções seguintes. Porém, nunca será tratado como IMPRESCINDÍVEL.

INFORMATIVO - INF

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

NÃO SE APLICA - NA

Não se aplica ao caso específico. Identificar no campo "obs".

Homologado por:

FLORDIVINA MIKAMI

Coordenadora

KLEBER VILLELA DE ARAÚJO

Diretor do Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários

ATO Nº 10, DE 16 SETEMBRO DE 2005

Roteiro para Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários de Natureza Farmacêutica.

Em cumprimento ao disposto no Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e com base no que prevê o Artigo 3º da Instrução Normativa nº 13 de 03/10/03, a Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários do Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários, torna público o Roteiro para Inspeção de Boas Práticas de Fabricação de Produtos Veterinários de Natureza Farmacêutica.

Modulo I

1.Administração e Informações Gerais

TABELAS:

Modulo I

1. Administração e Informações Gerais - Item nº - Qualif. - Descrição do Item – Sim – Não - N/A

1.1 - INF - Razão Social da Empresa:

1.1.1 - INF - CNPJ:

1.1.2 - INF - Representante Legal:

1.1.3 - INF - Nome do Responsável Técnico:

1.1.4 - INF - Nome do Responsável pela Garantia da Qualidade:

1.2 - INF - Endereço da Unidade Inspecionada: Nº: Complemento: Bairro: Município: UF: CEP:

Telefones:

Fax:

E-mail:

1.3 - I - A empresa possui licença de funcionamento:

1.3.1 - INF - Nº da Licença de Funcionamento:

1.3.2 - INF - Atividades autorizadas a realizar:

Fabricar ( ) Sintetizar ( ) Extrair ( ) Purificar ( ) Esterilizar ( ) Envasar ( ) Embalar ( ) Rotular ( ) Importar ( ) Exportar ( ) Armazenar ( ) Distribuir ( ) Transportar ( ) Fracionar ( ) Controlar a Qualidade ( ) Outros ( ) especificar: ___ .

1.4 - N - A empresa possui licença ambiental?

1.5 - N - A empresa possui alvará de funcionamento?

1.6 - N - A empresa possui licença do corpo de bombeiro?

1.7 - N - A empresa disponibilizou a relação de produtos, com os respectivos números de licença, identificando os que estão sendo comercializados e os que não estão?

1.7.1 - I - Todos os produtos estão devidamente licenciados?

1.8 - INF - A empresa contrata serviços de terceiros para a fabricação total ou parcial de seus produtos?

1.8.1 - I - A empresa apresentou a relação de terceiristas, incluindo o endereço, com os respectivos produtos terceirizados, explicitando as etapas terceirizadas?

1.8.2 - I - Os contratos de terceirização foram firmados com empresas licenciadas pelo MAPA?

1.9 - INF A empresa terceiriza total ou parcialmente o controle de qualidade dos insumos e/ou produto acabado?

1.9.1 - I - A empresa apresentou os contratos de terceirização? (solicitar relação com: endereço, com os respectivos nomes dos insumos/produtos, controle de qualidade terceirizado, explicitando os testes, entre outros)

1.10 - N - Os contratos de terceirização foram protocolizados para aprovação do MAPA?

1.11 - N - A empresa apresentou a relação dos produtos (intermediário, a granel, terminados) importados?

1.11.1 - INF - A(s) linha(s) de produção onde são fabricados os produtos importados já foi (foram) inspecionada (s) pelo MAPA?

1.12 - N - A empresa informou a capacidade instalada de produção por linha/forma farmacêutica?

1.13 - N - Foram apresentadas as plantas dos edifícios?

1.14 - INF - Superfície do terreno:

1.15 - INF - Área total construída:

1.16 - INF - Número de edifícios que compõem a planta:

1.17 - N - Existe área de descanso, restaurante/refeitório.

1.18 - N - É feito tratamento de efluentes?

1.19 - N - Existe programa de saúde ocupacional atualizado e com os registros (admissional, periódico, demissional)?

1.19.1 - R - Existe plano de assistência médica permanente e/ou de emergência?

1.20 - INF - A empresa informou o número de funcionário por área e linha (s) produtiva (s)?

1.21 - R - A empresa se responsabiliza pela lavagem e manutenção dos uniformes?

Modulo II

2. Sistemas de Gestão da Qualidade

2.1 Garantia da Qualidade

2.1.1 - N - A empresa possui Manual da Qualidade?

2.1.1.1 - N - O responsável pela Garantia da Qualidade se dedica exclusivamente a gerir o sistema, não acumulando outros cargos ou funções?

2.1.2 - N - A Garantia da Qualidade responde diretamente à administração superior da empresa?

2.1.3 - N - São realizadas auto-inspeções periódicas?

2.1.3.1 - R - As auto-inspeções são realizadas com periodicidade mínima de 1 (um) ano?

2.1.4 - N - O relatório de auto-inspeção inclui recomendações de ações corretivas?

2.1.4.1 - N - As ações corretivas sugeridas foram implementadas de maneira adequadas?

2.1.5 - R - Existe um programa de qualificação de fornecedores?

2.1.5.1 - INF - O programa inclui a avaliação preliminar através de questionários?

2.1.5.2 - INF - O programa inclui a avaliação do histórico do fornecedor?

2.1.5.3 - N - Os fornecedores das substâncias ativas são qualificados?

2.1.6 - N - São realizadas auditorias da qualidade nos contratados (terceiristas) periodicamente?

2.1.7 - I - As matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados possuem especificações definidas?

2.1.8 - N - As responsabilidades gerenciais estão claramente especificadas na descrição de cargos e funções?

2.1.9 - N - As operações de produção e controle estão especificadas?

2.1.10 - R A garantia da qualidade monitora a verificação de performance, calibração e manutenção de equipamentos e instrumentos?

2.1.11 - R - A garantia da qualidade monitora a validação de processos e métodos?

2.1.12 - R - Existe programa de cursos de capacitação/treinamento dos funcionários?

2.1.12.1 - N - Foi apresentado um cronograma de administração de curso?

2.1.12.2 - N - O cronograma de cursos está sendo cumprido?

2.1.13 - I - Os procedimentos operacionais somente são disponibilizados após aprovação da garantia da qualidade?

2.1.13.1 - I - A garantia da qualidade controla todas as cópias dos documentos gerados, de forma a evitar que documentos desatualizados continuem vigorando?

2.1.13.2 - N - Todos os procedimentos e operações estão organizados na forma de procedimentos sistematizados e permitem rastreabilidade?

2.1.14 - N - Existe um programa de estudo de estabilidade para produtos a serem registrados e produtos comercializados?

2.1.14.1 - I - São realizados estudos de estabilidade quando da alteração do material de embalagem primária do produto?

2.1.14.2 - N - Os estudos de estabilidade de longa duração são realizados de acordo com as condições estabelecidas para zona climática IV?

2.1.15 - N - A empresa possui procedimentos escritos estabelecendo as condições de temperatura nas quais devem ser transportados seus produtos?

2.1.15.1 - N - A empresa transportadora observa os requisitos de temperatura estabelecidos para o transporte?

2.1.15.2 - N - Existem registros?

2.1.16 - R - Existe um plano mestre de validação definindo: objetivos, procedimentos, prazos e as responsabilidades?

2.1.16.1 - N O plano mestre de validação está consoante com a política geral de validação e qualificação estabelecida no Manual da Qualidade?

2.1.17 - N - Existem procedimentos escritos para inutilização/descarte de produtos?

2.2 Reclamações e Desvios de Qualidade

2.2.1 - N - A empresa possui um serviço de assistência ao consumidor?

2.2.1.1 - R - O SAC disponibiliza número de telefone gratuito?

2.2.2 - N - Existem procedimentos escritos para avaliação/investigação das reclamações/desvios de qualidade?

2.2.3 - N - Em se tratando de desvio da qualidade, o resultado da avaliação/investigação é devidamente registrado e anexado ao protocolo de produção do lote?

2.2.4 - R - Os dados referentes às reclamações e desvios de qualidade são tratados estatisticamente?

2.3 Recolhimento de Produto

2.3.1 - N - A empresa possui procedimento operacional adequado para o recolhimento de produtos do mercado?

2.3.2 - N - O MAPA é informado, previamente, sobre o recolhimento (produto, lote, data de validade, motivo do recolhimento, quantidade distribuída, mapa de distribuição)?

2.3.3 - N - O MAPA é informado sobre o status do recolhimento (quantidade recolhida, destino do produto recolhido)?

2.3.4 - N - Os produtos recolhidos são armazenados em áreas separadas e seguras?

2.3.5 - N - Para cada recolhimento realizado existe um relatório registrando todas as ações adotadas, destino dado ao produto e as conclusões relativas às investigações sobre os motivos que levaram ao recolhimento?

2.4. Matérias-Primas e Produtos Reprovados

2.4.1 - N - Existem procedimentos escritos relativos às matérias-primas e produtos reprovados?

2.4.2 - R - O MAPA é informado sobre as matérias-primas reprovadas (designação, lote, fornecedor, fabricante, data de validade)?

2.4.3 - N - Os produtos reprovados são armazenados em áreas separadas e seguras?

2.4.4 - N - Para cada produto reprovado existe um relatório registrando o destino dado ao produto (destruição/reprocessamento) e as conclusões relativas às investigações sobre os motivos que levaram à reprovação?

Modulo III

3.Instalações

3.1 Instalações Gerais

3.1.1 - N - Os arredores dos edifícios estão limpos?

3.1.2 - R - Quanto ao aspecto externo, o edifício(s) apresenta(m) boa conservação?

3.1.3 - N - A empresa possui sistema de tratamento de efluente?

3.1.4 - N - As instalações são construídas de forma a evitar a entrada de insetos e outros animais?

3.1.5 - N - Existe programa de prevenção e combate a insetos e roedores?

3.2 Instalações Auxiliares

3.2.1 - R - Existem vestiários em quantidade suficiente?

3.2.1.1 - N - Estão em condições higiênicas adequadas?

3.2.2 - R - Existem sanitários em quantidade suficiente?

3.2.2.1 - N - Estão em condições higiênicas adequadas?

3.2.2.2 - N - O acesso aos sanitários é independente nas áreas de produção e almoxarifado?

3.3 Manutenção/Utilidades

3.3.1 - N - As áreas de manutenção estão separadas fisicamente das áreas de produção?

3.3.2 - R - Existe área específica para equipamento gerador de vapor?

3.3.2.1 - INF - É produzido vapor puro?

3.3.3 - R - Existe área específica para equipamento de produção de água purificada?

3.3.4 - R - Existe área específica para os equipamentos de água para injetáveis?

3.3.5 - INF - Existe área específica para os equipamentos de ar condicionado?

3.3.6 - N - Existe captação de pós oriundos do sistema de exaustão?

3.3.7 - R - Existe gerador de energia elétrica para casos de emergência?

3.3.7.1 - N - O gerador é compatível com as necessidades dos processos produtivos da empresa?

3.3.8 - N - As tubulações de água, vapor, gás, ar comprimido e eletricidade estão devidamente identificados?

3.3.9 - R - Existe um programa de manutenção (preventiva/corretiva) adequados às necessidades da empresa?

3.4 Biotérios (Área destinada à criação e experimentos em animais)

3.4.1 - N - As instalações do biotério são independentes das demais?

3.4.2 - N - As atividades executadas nessa área atendem aos POP's?

3.4.3 - N - As condições higiênicas são adequadas?

3.4.4 - N - Existem sanitários e vestiários separados para o pessoal que trabalha com animais?

3.4.5 - N - É conhecida a origem dos animais?

3.4.6 - N - Existe área de quarentena para os animais?

3.4.7 - N - Existe sala para os animais inoculados?

3.4.8 - N - Existe sala para desinfecção e secagem das caixas, gaiolas, comedouro e demais materiais necessários?

3.4.9 - N - Existe local apropriado para o armazenamento de materiais, alimentos e leitos dos animais?

3.4.10 - N - Existe procedimento operacional adequado para o tratamento de dejetos e cadáveres de animais?

Modulo IV

4 Almoxarifados

4.1 Condições Gerais

4.1.1 - N - A estrutura física (piso, parede e teto) é adequada às atividades desenvolvidas na área?

4.1.2 - N - Estão em bom estado de conservação?

4.1.3 - N - Existe proteção contra a entrada de roedores, insetos, aves e outros animais?

4.1.4 - N - A iluminação é apropriada?

4.1.5 - N - A temperatura e a umidade estão condizentes com os parâmetros estabelecidos para as matérias-primas e produtos armazenados?

4.1.6 - INF - Há necessidade de Câmara fria?

4.1.6.1 - I - Possui câmara Fria?

4.1.6.2 - N - A temperatura é controlada?

4.1.6.3 - N - Há registro do monitoramento da temperatura?

4.1.6.4 - R - Existe dispositivo de alerta para a ocorrência de desvio em relação à temperatura?

4.1.7 - N - As atividades executadas atendem aos POP's previamente definidos?

4.1.8 - N - Os funcionários estão uniformizados?

4.1.8.1 - N - Os uniformes estão limpos e em boas condições?

4.1.9 - N - As balanças são verificadas regulamente e calibradas periodicamente?

4.1.9.1 - INF - Com que freqüência as balanças são verificadas?

4.1.9.2 - INF - Com que freqüência as balanças são calibradas?

4.1.10 - N - Existe sistema de registro e controle (gerenciamento) de estoque e status de materiais e produtos?

4.1.10.1 - R - Este sistema é informatizado?

4.1.10.2 - N - Este sistema contempla materiais/produtos em quarentena, aprovado, reprovado?

4.1.10.3 - N - Este sistema controla matérias-primas, materiais de embalagem, produtos terminados, produtos intermediários, produtos a granel?

4.1.10.4 - N - O sistema de registro e controle de armazenamento dos produtos intermediários e a granel inclui o tempo máximo de estocagem permitido antes de sua embalagem?

4.1.10.5 - N - O registro e controle de expedição observam a correspondente relação seqüencial de lotes e prazo de validade?

4.1.10.6 - N - A empresa comprova a segurança do sistema de gerenciamento de materiais e produto?

4.1.11 - I - Existe local reservado, com dispositivo de segurança, para substância e produtos sujeitos ao regime de controle especial.

4.1.12 – I - Existe local reservado, com dispositivo de segurança para os materiais serigrafados e impressos (embalagens, bulas, cartuchos e rótulos)?

4.1.13 - I - Todos os insumos e produtos armazenados, disponíveis para uso, estão dentro do prazo de validade?

4.1.14 - I - Os insumos e produtos, vencidos e a vencer, estão relacionados e identificados?

4.2 Recepção e Amostragem

4.2.1 - N - As embalagens das matérias-primas são limpas adequadamente ao dar entrada no almoxarifado?

4.2.2 - N - Todas as unidades são conferidas quanto ao nome, lote, prazo de validade?

4.2.3 - N - Existe uma sala específica para amostragem de matérias-primas?

4.2.3.1 - N - Esta sala atende os requisitos das boas práticas de acordo com as características das matérias-primas?

4.2.3.2 - N - Os funcionários utilizam paramentação adequada e, quando necessário EPI's?

4.2.4 - INF - São amostradas matérias-primas estéreis?

4.2.4.1 - I - A amostragem é realizada sob fluxo laminar instalado em área classificada?

4.2.4.2 - N - A área e o fluxo estão certificados?

4.2.5 - N - Os instrumentos e utensílios usados na coleta de amostras são apropriados?

4.2.5.1 - I - Os instrumentos e utensílios, que entram em contato com as matérias-primas, são limpos e/ou esterilizados, antes e após cada uso?

4.2.6 - I - Todos os lotes são amostrados de acordo com um plano de amostragem apropriado?

4.2.7 - N - As embalagens amostradas são identificadas?

4.2.8 - N - É feito teste de identificação de conteúdo em todos os recipientes das substâncias ativas?

Modulo V

5 Sistema de Obtenção de Água

5.1 Água Potável

5.1.1 - INF - Qual a procedência da água utilizada na empresa?

5.1.2 - INF - Antes da água ser armazenada é feito algum tratamento, qual?

5.1.3 - N - É feita a limpeza do reservatório de água potável?

5.1.3.1 – INF- Qual a freqüência?

5.1.3.2 - N - Existem registros?

5.1.4 - N - Rotineiramente são feitos testes físico-químicos e microbiológicos da água potável?

5.1.4.1 - INF - Qual a freqüência e testes realizados?

5.1.5 - R - Realizam contagem microbiana nos pontos de distribuição para se verificar possíveis contaminações na rede de distribuição?

5.2 Água Purificada

5.2.1 - N - A indústria possui um sistema para produção de água purificada que atenda às especificações definidas nos compêndios oficiais (farmacopéias)?

5.2.2 - INF - Que tipo de água abastece o sistema de purificação?

5.2.3 - INF - Qual é o método de obtenção da água purificada?

5.2.3.1 - INF - Qual a capacidade de produção em litros/h?

5.2.4 - INF - Existe reservatório para água purificada?

5.2.4.1 - INF - Qual a capacidade do reservatório em litros?

5.2.4.2 - INF - Como é assegurada a qualidade da água purificada estocada?

5.2.5 - N - Existem instrumentos em linha para monitorar parâmetros de qualidade da água?

5.2.5.1 - INF - Quais são os instrumentos?

5.2.6 - N - São feitos testes físico-químicos?

5.2.6.1 - INF - Quais e com que freqüência?

5.2.7 - N - São feitos testes microbiológicos?

5.2.7.1 - INF - Quais e com que freqüência?

5.2.8 - N - Realizam controle dos parâmetros de qualidade da água nos pontos de distribuição?

5.2.9 - N - É feita a sanitização do sistema?

5.2.10 - N - É feita a manutenção preventiva nos equipamentos do sistema?

5.2.11 - N - O sistema de produção de água purificada está validado?

5.2.11.1 - INF - Qual o período de testes de avaliação estabelecido no protocolo de validação aprovado?

5.3 Água para Injetáveis

5.3.1 - INF - A indústria produz água para injetáveis?

5.3.2 - I - Possui um sistema para produção de água para injetáveis segundo processo estabelecido pelas edições vigentes das farmacopéias?

5.3.3 - INF - Que tipo de água abastece o sistema?

5.3.4 - INF - Tipo de equipamento:

5.3.5 - INF - Qual a capacidade de produção em litros/h?

5.3.6 - INF - Existe depósito de água para injetáveis?

5.3.6.1 - INF - Qual a capacidade do depósito?

5.3.6.2 - INF - Qual o tempo máximo admissível de estocagem?

5.3.6.3 - INF - Qual a temperatura de armazenagem?

5.3.7 - INF - Existe sistema de circulação fechado (looping)?

5.3.8 - INF - Caso não exista sistema de circulação fechado, como é feito o transporte da água?

5.3.9 - N - É feita manutenção preventiva nos equipamentos do sistema?

5.3.9.1 - INF - Com que freqüência?

5.3.10 - N - Existem instrumentos em linha para monitorar parâmetros de qualidade da água?

5.3.10.1 - INF - Quais são os instrumentos?

5.3.11 – N - São feitos testes físico-químicos?

5.3.11.1 - INF - Quais e com que freqüência?

5.3.12 - N - São feitos testes microbiológicos?

5.3.12.1 - INF - Quais e com que freqüência?

5.3.13 - N - Realizam controle dos parâmetros de qualidade da água nos pontos de distribuição?

5.3.14 - I - É feita a sanitização do sistema?

5.3.15 - N - O sistema está validado?

5.3.15.1 - I - Antes de seu uso a água é formalmente liberada pelo controle de qualidade?

Modulo VI

6. Produção

6.1 Condições Gerais

6.1.1 - N - Existe um planejamento da produção?

6.1.1.1 - INF - Qual o período médio de antecedência?

6.1 2 - I - Existe fórmula-padrão para cada produto e tamanho de lote?

6.1.2.1 - I - A fórmula-padrão apresentada corresponde à formula--padrão registrada no MAPA?

6.1.3 - I - A ordem de produção segue fielmente as instruções estabelecidas pela fórmula padrão?

6.1.4 - I - São mantidos registros de todos os lotes produzidos?

6.1.5 - N - Existem instrumentos para monitoramento de temperatura, umidade e pressão diferencial (quando necessário)?

6.1.6 - N - A iluminação é apropriada?

6.1.7 - N - A ventilação/climatização é adequada?

6.1.8 - N - Paredes, teto e piso estão revestidos com materiais facilmente laváveis e isentos de rachadura ou pintura?

6.1.9 - I - As áreas estão limpas?

6.1.10 - N - Todos os equipamentos em uso na produção estão identificados com o nome do produto, número de lote e fase da produção?

6.1.11 - N - Os instrumentos de medição e/ou controle estão calibrados?

6.1.12 - N - Os testes de controle em processo são realizados nas freqüências estabelecidas nos respectivos procedimentos?

6.1.13 - N - Os procedimentos de limpeza estão validados?

6.1.14 - N - A empresa possui um plano mestre de validação que inclua todas as etapas do processo de produção?

6.2 Área de Pesagem e Medidas

6.2.1 - N - A área de pesagem e medidas possui um sistema de exaustão independente?

6.2.2 - N - Os procedimentos de limpeza estão validados?

6.2.3 - I - Existe área específica para pesagem de substâncias utilizadas nas áreas segregadas de produção (substancias altamente sensibilizantes; substâncias altamente ativas; substancias psicoativas; substancias citostáticas; antibiótico (penicilânicos e cefalosporínicos), pesticida, etc.)?

6.2.3.1 - N - A área para substância altamente sensibilizante possui pressão diferencial menor do que a pressão externa à área?

6.2.4 - N - As balanças são verificadas e calibradas periodicamente?

6.2.5 - N - As operações pesagens e/ou medidas são identificadas?

6.2.5.1 - INF - Qual o mecanismo usado?

6.2.6 - N - Há segregação física dos materiais pesados e/ou medidos para cada lote de produção?

6.2.7 - N - Os uniformes usados estão de acordo com a classificação das áreas limpas?

6.3 Produtos Sólidos

6.3.1 - INF - Especificar as formas farmacêuticas produzidas:

6.3.2 - N - Existe área específica para a produção de sólidos?

6.3.3 - N - Todas as etapas da produção são registradas pelo seu executor?

6.3.4 - N - O supervisor monitora a execução das operações e verifica todos os registros?

6.3.5 - N - Quando necessário, os equipamentos utilizados possuem equipamentos para aspiração de pó?

6.3.6 - N - Existe local/mecanismo de quarentena para produtos intermediários que delimite ou restrinja seu uso?

6.4 Embalagem

6.4.1 - N - Existe área exclusiva para embalagem primária de medicamentos?

6.4.2 - N - Nestas salas são monitoradas/controladas as condições ambientais, tais como: temperatura, umidade, pressão diferencial (se necessário).

6.4.3 - N - As linhas de embalagem estão identificadas em conformidade com o produto que está sendo embalado?

6.4.4 - N - As linhas de embalagem são inspecionadas e formalmente liberadas antes de seu uso?

6.4.5 - N - Quando necessário, existem sistemas de sucção de pós, resultante das operações de embalagem?

6.4.6 - N - Durante o processo de embalagem são efetuados controles adequados do processo?

6.4.7 - N - É realizada a reconciliação entre a quantidade teórica de materiais impressos, de envase e de produto a granel e a quantidade real utilizada?

6.5 Rotulagem

6.5.1 - I - O acesso aos rótulos, na área de embalagem, somente é permitido a pessoa devidamente autorizada?

6.5.2 - N - Os rótulos são formalmente liberados, em conformidade com a quantidade especificada na ordem de produção, antes de serem entregues à linha de embalagem?

6.5.3 - N - As linhas de rotulagem são inspecionadas e formalmente liberadas antes de seu uso?

6.5.4 - N - Os rótulos não utilizados são destruídos e o procedimento é devidamente registrado?

6.6 Produtos Semi-Sólidos

6.6.1 - INF - Especificar as formas farmacêuticas produzidas?

6.6.2 - N - Existe área específica para a produção de semi-sólidos?

6.6.3 - N - Todas as etapas da produção são registradas pelo seu executor?

6.6.4 - N - O supervisor monitora a execução das operações e verifica todos os registros?

6.6.5 - N - Existe local/mecanismo de quarentena para produtos intermediários que delimite ou restrinja seu uso?

6.7 Envase

6.7.1 - N - Existe área específica para envase de medicamentos?

6.7.2 - N - As linhas de envase são identificadas em conformidade com o produto que está sendo embalado?

6.7.3 - N - As linhas de envase são inspecionadas e formalmente liberadas antes do seu uso?

6.7.4 - N - É realizada a reconciliação entre a quantidade teórica de materiais de envase e de produto a granel e a quantidade real utilizada?

6.8 Produtos Líquidos

6.8.1 - INF - Especificar formas farmacêuticas produzidas:

6.8.2 - N - Existe área para a fabricação de produtos líquidos?

6.8.3 - N - Todas as etapas da produção são registradas pelo seu executor?

6.8.4 - N - O supervisor monitora a execução das operações e verifica todos os registros?

6.8.5 - N - Existe local/mecanismo de quarentena para produtos intermediários que delimite ou restrinja seu uso?

6.8.6 - N - A água utilizada na produção é no mínimo de qualidade purificada?

Modulo VII

7. Áreas Segregadas de Produção

7.11 - INF - A empresa fabrica produtos contendo hormônios?

7.1.1 - INF - Especificar formas farmacêuticas produzidas (sólidos, semi-sólidos, líquidos, injetáveis):

7.2 – INF - A empresa produz produtos contento substâncias altamente ativas (prostaglandina, imunossupressores, substância psicoativas)

7.2.1 - INF - Especificar formas farmacêuticas produzidas (sólidos, semi-sólidos, líquidos, injetáveis):

7.3 - INF - A empresa produz produtos contendo penicilânicos?

7.3.1 - INF - Especificar formas farmacêuticas produzidas (sólidos, semi--sólidos, líquidos, injetáveis):

7.4 - INF - A empresa produz produtos contendo cefalosporínicos?

7.4.1 - INF - Especificar formas farmacêuticas produzidas (sólidos, semi-sólidos, líquidos, injetáveis):

7.5 - INF - A empresa produz produtos contendo citostáticos?

7.5.1 - INF - Especificar formas farmacêuticas produzidas (sólidos, semi--sólidos, líquidos, injetáveis):

7.6 - INF - A empresa produz antiparasitários?

7.6.1 - INF - Especificar formas farmacêuticas produzidas (sólidos, semi-sólidos, líquidos, injetáveis):

7.7 - N - Os produtos mencionados nos itens 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5 e 7.6, são produzidos em áreas exclusivas e segregadas?

7.8 - I - Procedimentos são adotados de forma a evitar contaminação cruzada?

7.9 - I - O (s) sistema (s) de ar (insuflamento e exaustão) é (são) independente (s) daqueles existentes para as demais áreas ou instalações?

7.10 - N - O (s) sistema (s) de exaustão de ar possui (em) dispositivos que evitem contaminar o meio ambiente?

7.11 - N - A (s) área (s) de produção possui (em) pressão de ar menor que a pressão das áreas adjacentes?

7.12 - N - Periodicamente são realizados exames médicos específicos nos funcionários dessa (s) área(s)?

7.13 - R - São realizados rodízios periodicamente entre os funcionários dessa (s) área(s)?

Modulo VIII

8. Produtos Estéreis

8.1 Condições Específicas

8.1.1 - I - A empresa possui área(s) limpa(s) classificada (s) adequadamente de acordo com os tipos de operações realizadas (esterilização final; filtração esterilizante; sem esterilização final)?

8.1.2 - I - Existem áreas específicas e adequadas às várias operações inerentes à produção de estéreis (esterilização/despi-rogenização de ampola e frascos-ampola; esterilização final; filtração esterilizante; inspeção visual; etc)?

8.1.3 - N - O projeto das áreas produtivas possibilita a efetiva limpeza e manutenção de modo a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior?

8.1.4 - N - As junções entre piso, parede e teto são isentas de ângulo?

8.1.5 - N - As paredes pisos e teto são sanitizados?

8.1.6 - N - As janelas ou visores estão perfeitamente vedados?

8.1.7 - N - Existe procedimento que regulamente a entrada de pessoas nas áreas de produção?

8.1.8 - N - As ampolas, frascos-ampola, tampas e utensílios são transferidos para as áreas de envase esterilizados?

8.2 Área de Lavagem, Esterilização, e Despirogenização de Recipientes e Materiais

8.2.1 - N - O local está limpo?

8.2.2 - R - A área é classificada (grau D, classe 100.000)?

8.2.3 - INF - A área possui tubulações de ar comprimido?

8.2.3.1 - N - O ar é filtrado e tem sua qualidade controlada?

8.2.4 - N - Todos os equipamentos estão identificados e há identificação de todos os produtos em processo, incluindo lote?

8.2.5 - N - A água, utilizada no enxágüe final dos recipientes e materiais, é de grau para injetáveis?

8.2.6 - N - Os equipamentos de esterilização e despirogenização possuem registradores de tempo e temperatura?

8.2.7 - N - São usados indicadores que possam identificar se o material foi submetido ao processo de esterilização?

8.2.8 - N - Os materiais esterilizados estão identificados?

8.2.9 - N - Os processos de esterilização (calor úmido; calor seco) estão validados?

8.2.9.1 - N - Foram apresentadas no mínimo três corridas consecutivas satisfatória?

8.2.9.2 - I - Existe um diagrama padronizado da carga mínima e máxima de produtos/materiais?

8.2.10 - N - O processo de despirogenização está validado?

8.2.10.1 - N - Foram apresentadas no mínimo três corridas consecutivas satisfatória?

8.2.10.2 - I - Existe um diagrama padronizado da carga mínima e máxima de produtos/materiais?

8.3 Área de Preparação e Envase de Produtos com Esterilização Final ou com Filtração Esterilizante

8.3.1 - N - Para o sistema de preparo aberto é utilizado, no mínimo, área limpa grau C (classe 10.000)?

8.3.2 - N - Para o sistema de preparo fechado é utilizado, no mínimo, área limpa grau D (classe 100.000)?

8.3.3 - N - As áreas classificadas possuem pressão de ar maior que pressão de ar das áreas adjacentes? Obs: Exceção para as áreas segregadas (item 7.11).

8.3.3.1 - I - Existe antecâmara para acesso à área classificada?

8.3.3.2 - N - Existe antecâmara para acesso de materiais à área classificada?

8.3.4 - N - Existe controle e registro para os parâmetros ambientais das áreas limpas (umidade, temperatura, diferencial de pressão)?

8.3.5 - N - É realizado monitoramento de partículas viáveis e não viáveis?

8.3.6 - N - É realizado controle microbiológico das superfícies?

8.3.7 - N - Os reatores são esterilizados com vapor puro?

8.3.8 - N - São feitos testes para determinar a integridade dos filtros esterilizantes?

8.3.9 - I - A área limpa de envase de produtos com esterilização final é, no mínimo, grau C (classe 10.000)?

8.3.10 - I - O Envase de produtos provenientes de filtração esterilizante é realizado sob fluxo laminar grau A (classe 100)?

8.3.10.1 - N - O fluxo laminar grau A (classe 100) está certificado?

8.3.11 - N - O envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis, com esterilização final, é realizado em ambiente grau C (classe 10.000)?

8.3.12 - N - Existe área específica para a esterilização final de produtos?

8.4 Área de Esterilização Final de Produtos

8.4.1 - N - As autoclaves estão identificadas?

8.4.2 - N - A temperatura e o tempo de esterilização são registrados?

8.4.3 - N - São utilizados indicadores biológicos para monitorar o processo de esterilização?

8.4.4 - N - Depois da esterilização é feito teste de hermeticidade nos recipientes esterilizados?

8.4.5 - N - Procedimentos são adotados para evitar a mistura de produtos não esterilizados daqueles esterilizados?

8.4.6 - N - O processo de esterilização final de produtos está validado?

8.5 Área de Preparação e Envase Asséptica

8.5.1 - I - A manipulação do produto é realizada sob fluxo laminar grau A (classe 100)?

8.5.2 - I - A área limpa onde se dá a manipulação é grau A ou B (classe 100), circundada, no mínimo por área grau C?

8.5.3 - N - As áreas classificadas possuem pressão de ar maior que pressão de ar das áreas adjacentes? Obs: Exceção para as áreas segregadas (item 7.11)

8.5.4 - I - Existe antecâmara para acesso à área classificada?

8.5.5 - N - Existe antecâmara para acesso de materiais à área classificada?

8.5.6 - I - Existe controle e registro para os parâmetros ambientais das áreas limpas (umidade, temperatura, diferencial de pressão)?

8.5.7 - N - É realizado monitoramento de partículas viáveis e não viáveis?

8.5.8 - N - É realizado controle microbiológico das superfícies?

8.5.9 - N - Os reatores são esterilizados com vapor puro?

8.5.10 - N - São feitos testes para determinar a integridade dos filtros esterilizantes?

8.5.11 - N - Os procedimentos que definem as condições de entrada de matérias-primas, materiais e equipamentos são adequados?

8.5.12 - N - O supervisor monitora a execução das operações e verifica todos os registros?

8.5.13 - N - A água de qualidade injetável é, formalmente, liberada pelo Controle de Qualidade antes do seu uso?

8.5.14 - I - O envase do produto é realizado sob fluxo laminar grau A (classe 100)?

8.5.14.1 - N - O fluxo laminar está qualificado?

8.5.14.2 - N - O envase asséptico de produtos está validado?

8.5.15 - R - É feito o enchimento simulado com meio de cultura?

8.5.16 - INF - O produto envasado é liofilizado?

8.5.16.1 - I - O liofilizador está instalado na área de envase asséptico?

8.5.16.2 - N - São monitorados os parâmetros de temperatura, tempo e vácuo durante o processo de liofilização?

8.5.16.3 - N - O processo está validado?

8.5.17 - N - A recravagem é realizada em área grau C (classe 10000)?

8.6 Área de Embalagem Secundária

8.6.1 - N - Existe uma área para as operações de embalagem secundária?

8.6.2 - N - Todas as operações de embalagem secundária são registradas pelo executor?

8.6.3 - N - A linha de embalagem secundária está identificada em conformidade com o lote do produto a ser embalado?

8.6.4 - N - Existe separação apropriada entre os equipamentos, quando são embalados simultaneamente lotes de produtos diferentes?

8.6.5 - N - São efetuados controles adequados do processo de embalagem secundária?

8.6.6 - N - É realizada a reconciliação entre a quantidade teórica de materiais impressos e de envase e a quantidade real utilizada?

Modulo IX

9. Controle de Qualidade

9.1 Condições gerais

9.1.1 - I - O Controle de qualidade é independente, organizacionalmente, da produção?

9.1.2 - N - O pessoal encontra-se adequadamente paramentado?

9.1.3 - N - Existem procedimentos escritos de limpeza e desinfecção?

9.1.4 - N - A iluminação, exaustão, climatização são adequadas?

9.1.5 - N - Existem planos de amostragem definidos para: matéria-prima, materiais de embalagem, produtos intermediários e produtos terminados?

9.1.6 - INF - Existem ensaios efetuados por laboratórios contratados?

9.1.6.1 – INF - Indicar os produtos e os ensaios terceirizados?

9.1.6.2 - INF - Quais são as empresas contratadas?

9.1.6.2.1 - N - As empresas terceiristas são licenciadas pelo MAPA?

9.1.7 - I - São mantidas amostras de referência (retém) em quantidades suficientes para pelo menos três reanálise completa, se necessário?

9.1.8 - N - Existe procedimento de operação dos equipamentos utilizados pelo controle de qualidade?

9.1.9 - N - Os equipamentos/instrumentos são periodicamente calibrados?

9.2 Controle de Qualidade Físico-Químico

9.2.1 - N - Existem equipamentos de biosegurança (chuveiro de emergência, lava olhos) em perfeito estado de uso?

9.2.2 - N - Os padrões utilizados possuem cadeia de custódia?

9.2.2.1 - N - Utilizam padrões certificados?

9.2.3 - N - As soluções reagentes estão corretamente identificadas (nome da substância, concentração, solvente, prazo de validade, data de preparo, condições de armazenamento, cuidados especiais, responsável pelo preparo)?

9.2.3.1 - N - Existem procedimentos para preparação das soluções reagentes utilizadas?

9.2.3.2 - N - As soluções reagentes são rastreáveis?

9.2.4 - N - As metodologias dos ensaios de controle de qualidade estão validadas?

9.2.5 - N - Estudos de estabilidade são realizados anualmente, de forma a monitora a estabilidade dos produtos?

9.2.6 - N - Ensaios de identificação são realizados em todas os recipientes das matérias-primas ativas?

9.2.6.1 - N - Ensaios de teor são realizados em todas as matérias--primas ativas, por lote?

9.2.7 - N - São realizados ensaios de impurezas de acordo com a rota de síntese das matérias-primas?

9.3 Controle de Qualidade Microbiológico

9.3.1 - R - Existe uma autoclave exclusiva para descontaminação e outra para esterilização de materiais?

9.3.1.1 - N - Foram conduzidos estudos de qualificação de performance para cada ciclo operacional e cada tipo de carga usada na (s) autoclave (s)?

9.3.2 - N - Foram estabelecidos limites de alerta e limite de ação para a determinação de partículas viáveis das áreas limpas?

9.3.2.1 - N - São realizados testes microbiológicos de superfícies nas áreas limpas?

9.3.2.2 - N - Existem limites de alerta e limite de ação estabelecida para os testes microbiológicos de superfície?

9.3.3 - I - Os meios de cultura são controlados quanto a fertilidade e esterilidade?

9.3.4 - N - As soluções reagentes estão corretamente identificadas (nome da substância, concentração, solvente, prazo de validade, data de preparo, condições de armazenamento, cuidados especiais, responsável pelo preparo)?

9.3.5 - N - Existem cepas de referencia adquiridas de fontes nacionais ou internacionais para controle dos meios de cultura?

9.3.5 - N - As metodologias dos ensaios de controle de qualidade estão validadas?

10. Conclusão

11. Período da Inspeção:

12. Equipe de Inspeção:

Os itens de avaliação deste Roteiro são classificados em 4 classes:

IMPRESCINDÍVEL - I;

NECESSÁRIO - N;

RECOMENDÁVEL - R;

INFORMATIVO - INF.

O critério estabelecido para a classificação está baseado no risco potencial que representa o não cumprimento de cada item, em relação à qualidade, segurança e eficácia do produto e à segurança do trabalhador em sua interação com produtos e processos.

IMPRESCINDÍVEL - I: classifica-se como imprescindível o item que pode influir em grau crítico na qualidade, segurança e eficácia do produto;

NECESSÁRIO - N: classifica-se como necessário o item que pode influir em grau menos crítico na qualidade, segurança e eficácia do produto. Itens classificados como necessários, não cumpridos em uma inspeção, serão classificados como imprescindíveis na inspeção seguinte;

RECOMENDÁVEL - R: classifica-se como recomendável o item que pode influir em grau não crítico na qualidade, segurança e eficácia do produto; Itens classificados como recomendáveis, não cumpridos em uma inspeção, serão classificados como necessário na inspeção seguinte. Entretanto, jamais serão tratados como imprescindíveis.

INFORMATIVO - INF: classifica-se como informativo o item que apresenta uma informação descritiva não afetando, diretamente, a qualidade, segurança e eficácia do produto.

Brasília-DF, 16 de setembro de 2005

Homologado por

KLEBER VILLELA DE ARAÚJO

Diretor do DFIP/DAS

RICARDO REGO PAMPLONA

Coordenador

Brasília-DF, 16 de setembro de 2005

Homologado por

KLEBER VILLELA DE ARAÚJO

Diretor do DFIP/SDA

RICARDO REGO PAMPLONA

Coordenador

D.O.U., 13/10/2005

ÍNDICE REMISSIVO

Anabolizantes - 112, 113, 114

Antimicrobiano - 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 258, 330

Antiparasitários - 259, 286, 287, 309, 330, 394

Autógena - 238, 239, 240, 241, 242, 246, 247, 248

Avermectina - 259

Boas Práticas de Fabricação - 17, 36, 57, 62, 71, 130, 159, 160, 182, 208, 261, 357, 376, 377, 379

Botulismo - 196, 197, 282

Brucelose - 184, 185, 186, 188, 189, 282

Carbúnculo hemático - 339, 340

Carbúnculo Sintomático - 339, 340

Colheita e remessa de amostras - 281

Diluente - 30, 37, 93, 94, 99, 105, 106, 109, 110, 111, 185, 186, 187, 279, 318, 323, 343, 344

Enterotoxemia - 310, 311

Estabilidade - 58, 102, 104, 111, 119, 123, 127, 134, 136, 177, 179, 183, 187, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 202, 206, 207, 208, 212, 219, 267, 314, 315, 327, 330, 332, 338, 382, 400

Febre aftosa - 61, 62, 63, 66, 82, 83, 84, 90, 91, 92, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 285, 286

Fiscalização - 9, 11, 14, 15, 23, 35, 36, 37, 39, 41, 42, 43, 44, 47, 50, 54, 56, 57, 59, 70, 79, 96, 113, 115, 116, 121, 160, 192, 204, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 228, 229, 231, 238, 248, 251, 252, 255, 256, 257, 261, 262, 270, 271, 272, 285, 339, 340, 347, 350, 378

Formulário de solicitação, alteração ou cancelamento de registro - 355, 357

Gangrena Gasosa - 310, 311

Importação - 32, 33, 36, 37, 43, 44, 53, 94, 112, 208, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 255, 256, 257, 261, 283, 351

Kit - 56, 57, 58, 59, 60, 61, 269, 278

Leishmaniose - 275, 276, 277, 278, 279, 350, 351, 352

Partida-piloto - 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 218, 219, 267, 356

Produtos dispensados de registro - 251

Raiva - 271, 272, 282, 341, 344, 346, 347

Regulamento - 9, 14, 15, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 33, 36, 38, 39, 40, 44, 48,, 50, 52, 54, 58, 61, 63, 82, 93, 94, 96, 112, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 124, 134, 138, 139, 156, 159, 160, 184, 185, 186, 189, 191, 192, 196, 197, 201, 202, 205, 207, 208, 209, 214, 215, 238, 251, 252, 258, 259, 260, 261, 266, 268, 270, 271, 272, 275, 276, 278, 286, 287, 307, 310, 311, 339, 340, 350

Roteiro para inspeção de boas práticas de fabricação - 357, 378

Roteiros para elaboração de relatórios técnicos - 324

Segurança biológica - 16, 26, 62, 63, 68, 70, 84, 85, 88, 91, 92, 218, 286, 316

Selo de garantia - 271, 272, 273

Substâncias controladas - 248

Tétano - 310, 311

Tuberculina - 315, 316, 318, 319, 320, 321

Vacina - 19, 31, 61, 62, 70, 71, 77, 93, 94, 95, 96, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 166, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 238, 239, 240, 241, 242, 246, 247, 248, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 275, 276, 277, 278, 279, 282, 284, 286, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 326, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 355, 356, 367

ISBN 978-85-7991-067-8

Ministério da
Agricultura, Pecuária e Abastecimento

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA