



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 3, de 13 de janeiro de 2009.

D.O.U de 17/02/09

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 3 de fevereiro de 2009,

adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução-RDC que dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, em anexo.

Art. 2º Informar que a proposta de resolução estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no endereço eletrônico www.anvisa.gov.br e que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, SIA, Trecho 5, Área Especial 57 Cidade: Brasília - DF CEP: 71.205-050 ou Fax: (061)3462-5702 ou e-mail: cp03_2009@anvisa.gov.br.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária articular-se-á com os Órgãos e Entidades envolvidos, visando à consolidação do texto final.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

RESOLUÇÃO RDC N.º XXX, DE XX DE XXXXXX DE 2008

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do regulamento aprovado pelo Decreto nº. 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº. 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 18 de dezembro de 2006;

considerando a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976;

considerando o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977;

considerando a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

considerando a necessidade de atualizar as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, com o objetivo de acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias, nos últimos anos, e a relevância de documentos nacionais e internacionais a respeito do tema;

considerando as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), sobre Certificação de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, objeto do comércio internacional;

considerando a necessidade de padronizar as ações de Vigilância Sanitária; adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Determinar a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos e os Anexos da presente Resolução.

Art. 2º Fica revogada a Resolução - RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003.

Art. 3º Fica concedido o prazo de um ano para a conclusão da validação dos sistemas computadorizados.

Art. 4º As atualizações desta Resolução, com vistas ao acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias, no setor farmacêutico, devem ser aprovadas pela Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e publicadas em Diário Oficial da União.

Art. 5º A inobservância ou desobediência ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, na forma da Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de medicamentos: princípios fundamentais

Índice

Considerações Gerais

Glossário

Gerenciamento da Qualidade na Fabricação de Medicamentos: filosofia e elementos essenciais.

1. Garantia de Qualidade

2. Boas Práticas de Fabricação para Medicamentos (BPF)

3. Sanitização e Higiene

4. Qualificação e Validação

5. Reclamações

6. Recolhimento de Produtos

7. Contrato de Produção e/ou de Análise

8. Auto-Inspeção e Auditorias de Qualidade

9. Pessoal

10. Treinamento

11. Higiene Pessoal

12. Instalações

13. Equipamentos

14. Materiais

Geral

Matérias-primas

Materiais de embalagem

Produtos intermediários e a granel

Produtos terminados

Materiais reprovados, recuperados, reprocessados e retrabalhados

Produtos recolhidos

Produtos devolvidos

Reagentes e meios de cultura

Padrões de referência

Materiais residuais

Materiais diversos

15. Documentação

Princípio

Geral

Rótulos

Especificações e procedimentos de ensaios de controle de qualidade

Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

Especificações para produtos intermediários e a granel

Especificações para produtos terminados

Fórmulas mestre / padrão

Instruções de embalagem
Registros do processamento de lotes
Registros de embalagem dos lotes
Procedimentos Operacionais Padrão –POPs e registros
16. Boas práticas de produção
Geral
Prevenção de contaminação cruzada e contaminação bacteriana durante a produção.
Operações de produção
Operações de embalagem
17. Boas práticas de controle de qualidade
Controle de matérias-primas e produtos intermediários, a granel e terminados
Ensaio necessários
Matérias-primas e materiais de embalagem
Controle em processo
Produtos terminados
Revisão do registro do lote
Estudo de estabilidade

ANEXO I

Produtos estéreis

- 1 Considerações gerais
- 2 Controle de Qualidade
- 3 Sanitização
- 4 Fabricação de produtos estéreis
- 5 Produtos esterilizados terminalmente
- 6 Preparação Asséptica
- 7 Produção
- 8 Esterilização
- 9 Esterilização por calor
- 10 Esterilização por calor úmido
- 11 Esterilização por calor seco
- 12 Esterilização por radiação
- 13 Esterilização por gases e fumigantes
- 14 Processo asséptico e esterilização por filtração
- 15 Pessoal
- 16 Instalações
- 17 Equipamentos
- 18 Finalização das etapas de fabricação
- 19 Tecnologia de Isoladores
- 20 Tecnologia de sopro/envase/selagem

ANEXO II

Produtos biológicos

- 1 Alcance
- 2 Considerações gerais
- 3 Pessoal
- 4 Instalações e Equipamentos
- 5 Instalações para os animais

ANEXO III

Validação

- 1 Introdução
- 2 Relação entre validação e qualificação
- 3 Validação
 - 3.1 Abordagens para validação
 - 3.2 Escopo da validação
- 4 Qualificação

- 5 Calibração e verificação
- 6 Plano Mestre de Validação
- 7 Protocolos de qualificação e validação
- 8 Relatórios de qualificação e validação
- 9 Estágios da Qualificação
- Qualificação de Projeto
- Qualificação de Instalação
- Qualificação de Operação
- Qualificação de Desempenho
- Requalificação
- Revalidação
- Revalidação Periódica
- Revalidação após mudanças
- 10 Controle de Mudanças
- 11 Pessoal

ANEXO IV

Água para uso farmacêutico

- 1 Exigências gerais para sistemas de água para uso farmacêutico
- 2 Especificações de qualidade da água
- 3 Métodos de purificação da água
- 4 Sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água
- 5. Considerações operacionais
- 6 Manutenção de sistemas de água
- 7 Revisões do sistema

ANEXO V

Sistemas computadorizados

ANEXO VI

Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Fitoterápicos

- 1. Considerações Gerais
- 2. Garantia de Qualidade
- 3. Sanitização e Higiene
- 4. Validação
- 5. Auto-Inspeção
- 6. Pessoal
- 7. Treinamento
- 8. Higiene Pessoal
- 9. Equipamentos
- 10. Amostras e Padrões de Referência
- 11. Documentação
- 12. Produção
- 13. Controle de Qualidade

Considerações gerais

Os medicamentos registrados devem ser fabricados apenas por fabricantes licenciados e autorizados, cujas atividades são regularmente inspecionadas pelas autoridades nacionais competentes. Este regulamento será usado para padronizar a avaliação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos de uso humano durante as inspeções sanitárias.

As BPF são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo aqueles medicamentos em desenvolvimento destinados a ensaios clínicos. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) descritas neste documento são passíveis de atualização contínua, de forma a acompanhar a evolução de novas tecnologias. Podem ser adotadas ações alternativas de forma a atender necessidades

específicas de determinado produto, desde que essas sejam validadas para garantir a qualidade do produto.

Este regulamento não cobre aspectos de segurança ocupacional ou proteção ambiental: esses assuntos são regulamentados por legislação específica. Contudo, o fabricante deve garantir a segurança dos trabalhadores e tomar as medidas necessárias para evitar a poluição do ambiente.

Glossário

As definições fornecidas abaixo se aplicam aos termos usados neste regulamento. Podem ter diferentes significados em outros contextos.

Antecâmara

Espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada por pessoas, materiais ou equipamentos.

Área limpa

Área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior.

Área segregada

Instalações que oferecem separação completa e total de todos os aspectos de uma operação, incluindo movimentação de pessoal e equipamentos, com procedimentos, controles e monitoramento bem estabelecidos. Inclui barreiras físicas bem como sistemas de ar separados, mas não necessariamente implica em prédios distintos e separados.

Calibração

O conjunto de operações que estabelece, em condições específicas, a relação entre valores indicados por um instrumento ou sistema para medição (por exemplo, peso, temperatura e pH), registro e controle, ou os valores representados por uma medida de material, bem como os valores conhecidos correspondentes de um padrão de referência. Devem ser estabelecidos limites de aceitação para os resultados de medição.

Contaminação

A introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte.

Contaminação cruzada

Contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado com outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção.

Controle em processo

Verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto está conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo.

Data de reteste

Data estabelecida pelo fabricante, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando não foi estabelecido pelo fabricante do insumo o prazo de validade.

Derivado de droga vegetal

Produtos de extração da droga vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudado e outros.

Documentação de lote

Todos os documentos associados à fabricação de um lote de produto a granel ou produto terminado. Fornecem um histórico de cada lote de produto e de todas as circunstâncias pertinentes à qualidade do produto final.

Droga vegetal

Planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização e/ou secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Embalagem

Todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar a fim de tornar-se produto terminado. Normalmente, o envase estéril não é considerado parte do processo de embalagem, embora o produto a granel esteja contido no envase primário.

Especificação

Documento que descreve em detalhes os requisitos que os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação devem atender. As especificações servem como base da avaliação da qualidade.

Fabricação

Todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados.

Fabricante

Detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamentos, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente.

Fórmula-mestra/Fórmula-padrão

Documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.

Insumo farmacêutico ativo

Qualquer substância ou mistura de substâncias que se pretende usar na fabricação de uma forma de dosagem farmacêutica e que, quando usada dessa forma, torna-se um ingrediente ativo dessa forma de dosagem farmacêutica. Pretende-se que tais substâncias forneçam a atividade farmacológica ou outro efeito direto quanto ao diagnóstico, à cura, a mitigação, o tratamento ou a prevenção de doença ou de forma a afetar a estrutura e função do corpo.

Lote

Quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em vários sublotes, que são depois agrupados para formar um lote final homogêneo. No caso de esterilização final, o tamanho do lote é determinado pela capacidade da autoclave. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada por sua homogeneidade pretendida.

Marcador

Composto ou classe de compostos químicos (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.) presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos.

Material de embalagem

Qualquer material, incluindo material impresso, empregado na embalagem de um medicamento, mas excluindo qualquer outra embalagem usada para transporte ou envio. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contato com o produto.

Matéria-prima

Qualquer substância de qualidade definida usada na produção de um medicamento, mas excluindo materiais de embalagem.

Matéria-prima vegetal

Planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado de droga vegetal

Medicamento

Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

Medicamento fitoterápico

Medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

Nomenclatura botânica

Espécie (Ex: *Calendula officinalis*).

Nomenclatura botânica oficial completa

Gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família.

Número de lote

Combinação definida de números e/ ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros.

Operação crítica

Operação no processo de fabricação que pode causar variação na qualidade do medicamento.

Ordem de Produção

Documento ou conjunto de documentos que servem como base para a documentação do lote, a ser preenchido com os dados obtidos durante a produção e que contemple as informações da fórmula mestre/fórmula padrão.

Parenterais de grande volume

Soluções estéreis destinadas à aplicação parenteral com um volume de 100ml ou mais acondicionadas em um mesmo recipiente.

Pior Caso

Uma condição ou conjunto de condições, que apresentam as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais. Tais condições não necessariamente incluem desvios no produto ou processo.

Plano Mestre de Validação (PMV)

O Plano Mestre de Validação é um documento de nível geral que estabelece um plano de validação para o projeto como um todo, resume a filosofia geral e a abordagem do fabricante com intuito de estabelecer um desempenho adequado. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação do fabricante, define detalhes e cronograma para o trabalho a ser realizado, incluindo a definição de responsabilidades para a implementação do plano.

Procedimento Operacional Padrão (POP)

Procedimento escrito autorizado fornecendo instruções para realizar operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral (por exemplo, operação, manutenção e limpeza de equipamentos; validação; limpeza de instalações e controle ambiental; amostragem e inspeção). Certos procedimentos podem ser usados para suplementar a documentação mestre de produção de lote de um produto específico.

Produção

Todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado.

Produto a granel

Qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os injetáveis na sua embalagem primária são considerados produto a granel.

Produto intermediário

Produto parcialmente processado que deve passar por mais etapas de fabricação antes de se tornar um produto a granel.

Produto terminado

Produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final.

Protocolo de Validação (ou Plano) (PV)

Documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação, incluindo os critérios de aceitação para a aprovação de um processo produtivo ou parte deste para uso em rotina.

Qualificação

Conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados, e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é freqüentemente uma parte da validação (o estágio inicial), mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo.

Qualificação de Projeto (QP)

Evidência documentada que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de BPF.

Qualificação de Desempenho (QD)

Verificação documentada que o equipamento ou sistema opera de forma consistente e reproduzível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados (no contexto de sistema, o termo “validação de processo” também pode ser utilizado).

Qualificação de Instalação (QI)

Conjunto de operações realizadas para assegurar que as instalações (tais como equipamentos, instrumentos de medição, utilidades e áreas de fabricação) utilizadas nos processos produtivos estão selecionadas apropriadamente e corretamente instaladas e operam de acordo com as especificações estabelecidas.

Qualificação de Operação (QO)

Conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema apresenta desempenho conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os equipamentos utilizados na execução dos testes, devem ser identificados e calibrados antes de serem usados.

Quarentena

Situação de matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários ou produtos a granel ou terminados isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto se espera uma decisão sobre sua liberação, rejeição ou reprocessamento.

Reanálise

Análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade.

Reconciliação

Procedimento que tem como objetivo fazer uma comparação nas diferentes etapas de produção de um lote de produto, entre a quantidade real de produção e a quantidade teórica estabelecida.

Recuperação

Incorporação total ou parcial de lotes anteriores de qualidade comprovada, a um outro lote em uma etapa definida da produção.

Relatório de Validação (RV)

Documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas para a melhoria dos processos e/ou equipamentos.

Remessa ou entrega

A quantidade de um determinado material, feita por um fabricante e fornecida em resposta a uma ordem de compra. Uma remessa pode incluir um ou mais volumes e pode incluir material pertencente a mais de um lote.

Reprocesso

Retrabalho de todo ou de parte de um lote de produto fora de um ou mais parâmetros de qualidade estabelecidos, a partir de uma etapa definida de produção, de forma que sua qualidade possa tornar-se aceitável através de uma ou mais operações adicionais. O reprocessamento deve ser previamente autorizado e realizado de acordo com procedimentos aprovados. O reprocesso é uma ocorrência inesperada.

Responsável Técnico

A pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país.

Revalidação

Repetição da validação de um processo (ou parte deste) aprovado para assegurar que este continua cumprindo com os requisitos estabelecidos.

Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados.

Validação concorrente

Validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados para venda.

Validação de limpeza

Evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dose, toxicologia e tamanho do equipamento.

Validação de processo

Evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade.

Validação de sistemas computadorizados

Evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que uma análise de sistema computadorizado, controles e registros são realizados corretamente e que o processamento dos dados cumpre com especificações pré-determinadas.

Validação prospectiva

Validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes, por sua vez são avaliados com base na experiência passada para determinar se os mesmos podem ocasionar situações críticas.

Validação retrospectiva

Envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados.

Verificação

A aplicação de métodos, procedimentos, testes e outras avaliações, além do monitoramento, para determinar o cumprimento com os princípios de BPF.

Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais

O gerenciamento da qualidade é o aspecto da função de gerenciamento que determina e implementa a "Política da Qualidade", ou seja, as intenções e direções globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa.

Os elementos básicos do gerenciamento da qualidade são:

- uma infra-estrutura apropriada ou “sistema de qualidade”, englobando estrutura, procedimentos, processos e recursos organizacionais;
- ações sistemáticas necessárias para assegurar a confiança adequada de que um produto (ou serviço) satisfará determinadas exigências de qualidade. A totalidade dessas ações é chamada de “garantia de qualidade”.

Dentro de uma organização, a garantia de qualidade serve como ferramenta de gerenciamento. Em situações contratuais, a garantia de qualidade também serve para gerar confiança no fornecedor.

Os conceitos de garantia de qualidade, BPF e controle de qualidade são aspectos inter-relacionados do gerenciamento da qualidade. Estão descritos neste regulamento de forma que sejam enfatizadas as suas relações e a fundamental importância para a fabricação de medicamentos.

1. Garantia de qualidade

1.1 *Princípio.* “Garantia de qualidade” é um conceito muito amplo que cobre todos os assuntos que influenciam individual ou coletivamente a qualidade de um produto. Trata-se da totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins propostos. Portanto, a Garantia da Qualidade incorpora as BPF e outros fatores, incluindo o projeto e o desenvolvimento de um produto, que não estão contemplados na finalidade deste regulamento.

1.2. O sistema de garantia de qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que:

- (a) os medicamentos sejam planejados e desenvolvidos de forma que considere as exigências de BPF e outros requisitos, tais como os de boas práticas de laboratório (BPL) e boas práticas clínicas (BPC);
- (b) as operações de produção e controle sejam claramente especificadas por escrito e as exigências de BPF cumpridas;
- (c) as responsabilidades de gestão sejam claramente especificadas nas descrições de cargo;
- (d) sejam tomadas providências para a fabricação, distribuição e uso correto de matérias-primas e materiais de embalagem;
- (e) sejam realizados todos os controles necessários nas matérias-primas, produtos intermediários e produtos a granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações;
- (f) o produto terminado seja corretamente processado e verificado, em consonância com os procedimentos definidos;
- (g) os medicamentos não sejam vendidos ou fornecidos antes que as pessoas autorizadas tenham se certificado de que cada lote de produção foi produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;
- (h) sejam fornecidas instruções e tomadas as providências necessárias para garantir que os medicamentos sejam armazenados pelo fabricante, distribuídos e subsequentemente manuseados, de forma que a qualidade dos mesmos seja mantida por todo o prazo de validade;
- (i) haja um procedimento de auto-inspeção e/ ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a eficácia e aplicabilidade do sistema de garantia de qualidade;
- (j) os desvios sejam relatados, investigados e registrados;
- (k) haja um sistema de controle de mudanças que possam causar impacto sobre a qualidade do produto;
- (l) devam ser conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua.

1.3 O fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados, assegurando que estes são adequados aos fins aos quais se destinam, cumprem com os requisitos estabelecidos em seu registro e não colocam os pacientes em risco por apresentar segurança, qualidade ou eficácia inadequada. O cumprimento deste objetivo é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o compromisso dos funcionários nos diversos departamentos e em todos os níveis da organização, das empresas fornecedoras e dos distribuidores. Para que o objetivo de qualidade seja atingido de forma confiável, deve haver um sistema da Garantia da Qualidade totalmente estruturado e corretamente implementado, que incorpore as BPF. Esse sistema deve estar totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada. Todas as partes do sistema de Garantia da Qualidade devem estar constituídas

por pessoal competente e habilitado, além de possuir espaço, equipamentos e instalações suficientes e adequadas.

2. Boas práticas de fabricação para medicamentos (BPF)

2.1 Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. O cumprimento das BPF está dirigido primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos são constituídos essencialmente por: contaminação-cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produto. As BPF determinam que:

- (a) todos os processos de fabricação devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem mostrar ser capazes de fabricar medicamentos, dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;
- (b) sejam realizadas as qualificações e validações necessárias;
- (c) sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo:
 - (i) pessoal qualificado e devidamente treinado;
 - (ii) instalações e espaço adequados;
 - (iii) equipamentos e serviços adequados;
 - (iv) materiais, recipientes e rótulos apropriados;
 - (v) procedimentos e instruções aprovados;
 - (vi) armazenamento e transporte adequados;
 - (vii) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo;
- (d) as instruções e os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;
- (e) os operadores devem ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;
- (f) devem ser feitos registros (manualmente e/ou através de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estão em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;
- (g) os registros referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;
- (h) o armazenamento adequado e a distribuição dos produtos devem minimizar qualquer risco à sua qualidade;
 - (i) esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua venda ou fornecimento;
 - (j) as reclamações sobre produtos comercializados devem ser examinadas, registradas e as causas dos desvios de qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio de qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

3. Sanitização e higiene

3.1 A fabricação de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene que deve ser observado em todos os seus procedimentos. As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e aparelhos, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto. As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas através de um amplo programa de sanitização e higiene.

4. Qualificação e validação

4.1 Em consonância com as BPF, a empresa deve identificar quais os trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação sejam controlados.

4.2 Os elementos chave de um programa de qualificação e validação de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação.

4.3 A qualificação e a validação devem estabelecer e comprovar que:

- (a) as instalações, utilidades, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto, ou QP);

(b) as instalações, utilidades e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação, ou QI);

(c) as instalações, utilidades e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação, ou QO);

(d) um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo ou VP, também chamada de qualificação de desempenho, ou QD).

4.4 Qualquer aspecto da operação, incluindo mudanças significativas nas instalações, local, equipamentos ou processos, que possam afetar a qualidade do produto, direta ou indiretamente, deve ser qualificado e/ou validado.

4.5 A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.

4.6 O compromisso da manutenção da situação de qualificação/validação deve estar descrito nos documentos relevantes da empresa, como o manual de qualidade ou plano mestre de validação.

4.7 A responsabilidade pela realização da validação deve ser claramente definida.

4.8 Os estudos de validação são uma parte essencial das BPF e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e aprovados.

4.9 Um relatório contendo os resultados e conclusões deve ser preparado e arquivado.

4.10 Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados da validação realizada.

4.11 Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, as metodologias analíticas e os sistemas computadorizados.

5. Reclamações

5.1 *Princípio.* Todas as reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios de qualidade, devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos. Devem ser tomadas as ações corretivas.

5.2 Deve ser designada pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas. Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em sua função. Se a pessoa designada não for o Responsável Técnico, este deve estar ciente de qualquer reclamação, investigação ou recolhimento.

5.3 Em caso de reclamação de possíveis desvios de qualidade de um produto, devem ser adotados procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade de realizar um provável recolhimento.

5.4 A empresa deve identificar se uma reclamação é procedente de falsificação e adotar as medidas pertinentes.

5.5 Qualquer reclamação referente a desvio de qualidade em determinado produto deve ser registrada, juntamente com todos os detalhes no registro do lote e, em seguida, ser completamente investigada. A pessoa responsável pelo Controle de qualidade deve ser envolvida no estudo do desvio em questão.

5.6 Se for detectado um desvio de qualidade em algum lote do produto, ou se houver suspeita de possibilidade de desvio em determinado lote, deve ser levada em consideração a possibilidade de que outros lotes apresentem o mesmo problema e portanto, os mesmos devem ser verificados. Outros lotes que contiverem produto reprocessado do lote com desvio, devem ser especialmente investigados.

5.7 Quando necessário, devem ser adotadas providências adequadas de acompanhamento após a investigação e a avaliação da reclamação, incluindo a possibilidade de recolhimento do produto.

5.8 Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de determinada reclamação devem ser registradas e citadas nos registros do lote correspondente.

5.9 Os registros de reclamações devem ser regularmente revisados com a finalidade de detectar quaisquer indícios de problemas específicos ou recorrentes, que exijam maior atenção e possam justificar o recolhimento dos produtos comercializados.

5.10 As autoridades sanitárias competentes devem ser informadas pelo fabricante quando for detectado qualquer desvio significativo de qualidade no processo de fabricação, deterioração de produto, ou quando estiver sendo investigado algum outro problema sério com a qualidade de algum produto.

6. Recolhimento de produtos

6.1. Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado os produtos que apresentem desvios de qualidade ou que estejam sob suspeita.

6.2 Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento do produto no mercado. Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em todos os aspectos do recolhimento e com o grau de urgência necessário. Normalmente, essa pessoa não deve pertencer ao órgão de venda e comercialização e, caso não seja o Responsável Técnico, este deve ser informado de qualquer ação efetuada.

6.3 Devem existir procedimentos escritos, regularmente conferidos e atualizados, para proceder a qualquer atividade de recolhimento. As operações de recolhimento do produto no mercado devem ser imediatas, iniciando-se preferencialmente pelos hospitais e farmácias. Devem ser previstos procedimentos que contemplem o destino dos produtos recolhidos, que tenham sido desviados da cadeia de transporte e/ou distribuição.

6.4 Devem existir procedimentos escritos que descrevam a armazenagem de produtos recolhidos em uma área segura e separada, enquanto se decide sobre seu destino.

6.5 Todas as autoridades sanitárias competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado, devem ser imediatamente informadas sobre qualquer intenção de recolhimento de produto que apresente ou esteja sob suspeita de desvio de qualidade.

6.6 Os registros de distribuição de lotes devem estar prontamente disponíveis e devem conter informações suficientes sobre distribuidores e clientes diretos, incluindo os produtos exportados, as amostras para ensaios clínicos e as amostras médicas, de forma a permitir um recolhimento eficaz.

6.7 O progresso do processo de recolhimento deve ser monitorado e registrado. Os registros devem incluir a disposição do produto. Deve ser emitido um relatório final, incluindo uma reconciliação entre as quantidades distribuídas e recolhidas dos produtos.

6.8 A eficácia das providências de recolhimento deve ser testada e avaliada periodicamente.

7. Contrato de Produção e/ou Análise

7.1 *Princípio.* Os contratos de produção e/ou análise devem ser claramente definidos, acordados e controlados, de forma a evitar interpretações errôneas que possam resultar em um produto, processo ou análise de qualidade insatisfatória.

Geral

7.2 Todas as condições estabelecidas no contrato de produção e/ou análise, incluindo quaisquer propostas de mudança em condições técnicas ou de outra natureza, devem estar de acordo com o registro do produto.

7.3 O contrato deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.

7.4 No caso de contrato de análise, a aprovação final para liberação do produto para comercialização deve ser realizada pelo Responsável Técnico da empresa contratante.

O contratante

7.5 O contratante é responsável por avaliar a competência do contratado em realizar corretamente os processos ou testes contratados, pela aprovação das atividades de contrato, bem como por assegurar em contrato que os princípios de BPF descritos neste regulamento sejam seguidos.

7.6 O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para a realização das operações contratadas de forma correta, de acordo o registro do produto e quaisquer outras exigências legais. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto, processo ou ensaios que possam colocar em risco as instalações, os equipamentos, o pessoal, os materiais ou outros produtos.

7.7 O contratante deve assegurar que todos os produtos processados e materiais entregues pelo contratado cumpram com suas especificações ou que o produto tenha sido liberado pelo Responsável Técnico.

O contratado

7.8 O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante. A contratação de fabricação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária.

7.9 É vedado ao contratado terceirizar qualquer parte do trabalho confiado a ele no contrato.

7.10 O contratado deve abster-se de qualquer atividade que possa afetar de forma negativa a qualidade do produto fabricado e/ ou analisado para o contratante.

O contrato

7.11 Deve haver um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte.

7.12 O contrato deve afirmar, de forma clara, a forma em que o Responsável Técnico, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerça sua plena responsabilidade, bem como deve assegurar que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.

7.13 Os aspectos técnicos do contrato devem ser estabelecidos por pessoas competentes com conhecimento adequado em tecnologia, análise e BPF na área farmacêutica.

7.14 Todas as providências de produção e análise devem estar de acordo com o registro e devem ser acordadas por ambas as partes.

7.15 O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, ensaio de controle e liberação dos materiais, pela produção e pela realização dos controles de qualidade, incluindo os controles em processo, assim como, a responsabilidade pela amostragem e realização das análises. No caso de contrato de análise, o contrato deve afirmar se o contratado deve ou não coletar amostras nas instalações do fabricante.

7.16 Os registros de produção, de análise e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos pelo contratante ou estar disponíveis a ele. Quaisquer registros relevantes para avaliar a qualidade de um produto no caso de reclamações ou de suspeita de desvios devem estar acessíveis e especificados nos procedimentos sobre desvios/recolhimento do contratante.

7.17 O contrato deve descrever o gerenciamento de matérias-primas, produtos intermediários, a granel e terminados, caso sejam reprovados. Também deve descrever o procedimento a ser seguido caso a análise contratada demonstre que o produto testado deva ser reprovado.

8. Auto-inspeção e auditorias de qualidade

8.1 *Princípio.* O objetivo da auto-inspeção é avaliar o cumprimento por parte do fabricante das BPF em todos os aspectos de produção e controle de qualidade. O programa de auto-inspeção deve ser planejado para detectar quaisquer eventualidades na implementação das BPF e para recomendar as ações corretivas necessárias. As auto-inspeções devem ser realizadas de forma rotineira e podem ser, além disso, desempenhadas em ocasiões especiais, por exemplo, no caso de recolhimentos ou rejeições repetidas de produtos, ou quando for anunciada uma inspeção pelas autoridades sanitárias. A equipe responsável pela

auto-inspeção deve consistir de pessoal capaz de avaliar a implementação das BPF de forma objetiva. Todas as recomendações de ações corretivas devem ser implementadas. O procedimento de auto-inspeção deve ser documentado e deve haver um programa eficaz de acompanhamento.

Itens para auto-inspeção

8.2 Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para a auto-inspeção a fim fornecer um padrão mínimo e uniforme de requerimentos. Estes procedimentos podem incluir questionários sobre exigências de BPF abrangendo pelo menos os seguintes aspectos:

- (a) pessoal;
- (b) instalações, incluindo vestiários;
- (c) manutenção de prédios e equipamentos;
- (d) armazenamento de matérias-primas, produtos intermediários e produtos terminados;
- (e) equipamentos;
- (f) produção e controles em processo;
- (g) controle de qualidade;
- (h) documentação;
- (i) sanitização e higiene;
- (j) programas de validação e revalidação;
- (k) calibração de instrumentos ou sistemas de medição;
- (l) procedimentos de recolhimento;
- (m) gerenciamento de reclamações;
- (n) controle de rótulos;
- (o) resultados de auto-inspeções anteriores e quaisquer medidas corretivas tomadas.

Equipe de auto-inspeção

8.3 A Garantia da Qualidade deve nomear uma equipe para conduzir a auto-inspeção, formada por profissionais qualificados e peritos em suas próprias áreas de atuação e familiarizados com as BPF. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.

Freqüência da auto-inspeção

8.4 A freqüência com que as auto-inspeções são conduzidas pode depender dos requerimentos da empresa, devendo ser preferencialmente realizadas pelo menos uma vez ao ano. A freqüência deve estar estabelecida em procedimento.

Relatório de auto-inspeção

8.5 Deve ser elaborado um relatório após o término de uma auto-inspeção. O relatório deve incluir:

- (a) resultados da auto-inspeção;
- (b) avaliação e conclusões;
- (c) ações corretivas recomendadas.

Ação de acompanhamento

8.6 Deve haver um programa eficaz de acompanhamento. A administração da empresa deve avaliar tanto o relatório de auto-inspeção como as ações corretivas recomendadas, se necessárias.

Auditoria de qualidade

8.7 A complementação da auto-inspeção com auditorias da qualidade pode ser necessária. A auditoria da qualidade consiste no exame e na avaliação de todo ou parte de determinado sistema de qualidade, com o objetivo específico de aperfeiçoá-lo. Em geral, é realizada por especialistas externos, independentes, ou por equipe designada pela gerência para tal finalidade. Além disso, as auditorias podem ser estendidas aos fornecedores e aos contratados.

Auditorias e aprovação dos fornecedores

8.8 A pessoa designada pelo controle de qualidade deve ter responsabilidade conjunta com outros departamentos relevantes para aprovar fornecedores confiáveis de matérias-primas e de materiais de embalagem que cumpram as especificações estabelecidas.

8.9 Antes de os fornecedores serem aprovados e incluídos na lista ou especificações de fornecedores aprovados, os mesmos devem ser avaliados. A avaliação deve considerar o histórico do fornecedor e a natureza dos materiais a serem fornecidos. Se for necessária uma auditoria, esta deve comprovar a capacidade do fornecedor em atender aos padrões das BPF.

9. Pessoal

9.1 *Princípio*. O estabelecimento e a manutenção de um sistema de Garantia da Qualidade e a fabricação de medicamentos, dependem das pessoas que os realizam. Por essa razão, deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades, pelas quais o fabricante é responsável. Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em procedimentos escritos e ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.

Geral

9.2 O fabricante deve ter um número adequado de pessoal com as qualificações necessárias e experiência prática. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser tão extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto.

9.3 A empresa deve ter um organograma. Todos os funcionários em situações de responsabilidade devem ter suas atribuições específicas escritas e autoridade suficiente para desempenhá-las. Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que tenham o nível de qualificação satisfatório. Não pode haver falta ou sobreposição nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPF.

9.4 Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene de acordo com a necessidade. Todo o pessoal deve ser motivado a apoiar a empresa na manutenção dos padrões de qualidade.

9.5 Devem ser tomadas medidas para evitar que pessoas não autorizadas entrem nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade. O pessoal que não trabalha nessas áreas não deve usá-las como passagem para outras áreas.

Pessoal chave

9.6 O pessoal chave inclui os responsáveis por produção, garantia de qualidade, controle de qualidade e o Responsável Técnico. Normalmente, os cargos chave devem ser ocupados por pessoas que trabalham em tempo integral. Os responsáveis pela produção e controle de qualidade devem ser independentes um do outro. Em empresas de grande porte, pode ser necessário delegar algumas das funções; no entanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

9.7 O pessoal chave responsável pela produção, garantia de qualidade e controle de qualidade de medicamentos deve possuir experiência prática e a qualificação exigida pela legislação. Seu nível de instrução deve incluir os estudos de uma combinação dos seguintes campos de conhecimento:

- (a) química (analítica ou orgânica) ou bioquímica;
- (b) engenharia química;
- (c) microbiologia;
- (d) ciências e tecnologia farmacêuticas;
- (e) farmacologia e toxicologia;
- (f) fisiologia;
- (g) outras ciências afins.

9.8 Os responsáveis pela Produção, Controle e Garantia da Qualidade devem exercer em conjunto, determinadas atividades relativas à qualidade, tais como:

- (a) autorização dos procedimentos e documentos, inclusive suas atualizações;
- (b) monitoramento e o controle do ambiente de fabricação;
- (c) estabelecimento e monitoramento das condições de higiene;
- (d) validação de processo e a calibração de instrumentos analíticos;
- (e) treinamento, incluindo a aplicação dos princípios de garantia da qualidade;
- (f) aprovação e o monitoramento de fornecedores de materiais;
- (g) aprovação e o monitoramento dos fabricantes contratados;
- (h) especificações e o monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos;
- (i) controles em processo;
- (j) arquivo de documentos/ registros;
- (k) monitoramento do cumprimento das BPF;
- (l) inspeção, investigação e amostragem, de modo a monitorar fatores que possam afetar a qualidade do produto.

9.9 O responsável pela produção detém geralmente as seguintes responsabilidades:

- (a) assegurar que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com procedimentos apropriados, com o objetivo de alcançar a qualidade exigida;
- (b) aprovar as instruções relativas às operações de produção, inclusive os controles em processo, e assegurar a estrita implementação das mesmas;
- (c) assegurar que os registros de produção sejam avaliados e assinados por uma pessoa indicada;
- (d) verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos;
- (e) assegurar que as validações dos processos, as calibrações e controle dos equipamentos sejam executados e registrados e que os relatórios estejam disponíveis;
- (f) assegurar que seja realizado treinamento inicial e contínuo do pessoal da área de produção e que o mesmo seja adequado às necessidades.

9.10 O responsável pelo Controle de Qualidade possui as seguintes responsabilidades:

- (a) aprovar ou rejeitar as matérias-primas, os materiais de embalagem e os produtos intermediários, a granel e terminados;
- (b) avaliar os registros dos lotes;
- (c) assegurar que sejam realizados todos os ensaios necessários;
- (d) aprovar as instruções para amostragem, as especificações, os métodos de ensaio e os procedimentos de controle de qualidade;
- (e) aprovar e monitorar as análises realizadas, sob contrato;
- (f) verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos ;
- (g) assegurar que sejam feitas as validações necessárias, inclusive a validação dos procedimentos analíticos e calibração dos equipamentos de controle;
- (h) assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal da área de Controle de Qualidade, de acordo com as necessidades do setor.

9.11 O Responsável Técnico deve assegurar o cumprimento das exigências técnicas e regulatórias relativas à qualidade de produtos terminados e sua aprovação para venda.

9.12 O Responsável Técnico também está envolvido em outras atividades, incluindo as seguintes:

- (a) implementação e, quando necessário, estabelecimento do sistema de qualidade;
- (b) participação no desenvolvimento do manual de qualidade da empresa;
- (c) supervisão das auto-inspeções;
- (d) conhecimento geral do departamento de controle de qualidade;
- (e) participação em auditorias externa (auditorias de fornecedores);
- (f) participação em programas de validação.

9.13 A função de aprovação da liberação de um lote ou produto terminado pode ser delegada a uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a qual irá liberar o produto de acordo com os procedimentos aprovados, o que normalmente é realizado pela garantia de qualidade por meio da revisão da documentação do lote.

9.14 A pessoa responsável pela aprovação e liberação de um lote deve sempre assegurar que os seguintes requisitos foram cumpridos:

- (a) os requerimentos do registro do produto foram cumpridos para o lote em questão;
- (b) os princípios e diretrizes de Boas Práticas de Fabricação foram seguidos;
- (c) os processos de fabricação e controle foram validados;
- (d) todas as verificações e testes necessários foram realizados, consideradas as condições e registros de fabricação;
- (e) quaisquer mudanças planejadas, desvios na fabricação ou no controle de qualidade foram notificados de acordo com um sistema bem definido antes da liberação de qualquer produto. Tais mudanças podem precisar de notificação e aprovação da autoridade regulatória.
- (f) quaisquer medidas adicionais de amostragem, inspeção, testes e verificações foram realizadas ou iniciadas, para atender às mudanças planejadas ou aos desvios encontrados;
- (g) toda documentação necessária de produção e controle de qualidade foi concluída e aprovada pelos respectivos supervisores;
- (h) auditorias, auto-inspeções e verificações pontuais apropriadas foram realizadas por equipes experientes e treinadas;
- (i) que o controle de qualidade atesta o cumprimento integral das especificações;

(j) todos os fatores relevantes foram considerados, incluindo quaisquer outros não especificamente associados ao lote de produção sob revisão.

10. Treinamento

10.1 O fabricante deve mediante um programa escrito e definido, treinar as pessoas envolvidas nas áreas de produção, nos laboratórios de controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto.

10.2 Além de treinamento básico sobre a teoria e prática de BPF, o pessoal recém contratado deve também receber treinamento específico a sua posição de trabalho. Também deve ser dado treinamento contínuo e a sua efetividade prática deve ser avaliada periodicamente. Devem estar disponíveis programas aprovados de treinamento e devem ser mantidos os registros de treinamento.

10.3 O pessoal que trabalha em áreas limpas, em áreas onde há risco de contaminação, onde são manipulados materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, devem receber treinamento específico.

10.4 O conceito de garantia de qualidade e todas as medidas que auxiliam seu entendimento e implementação devem ser totalmente discutidos durante as sessões de treinamento.

10.5 Visitantes ou pessoal não treinado, preferencialmente não devem adentrar as áreas de produção e controle de qualidade. Caso seja inevitável, devem receber previamente as informações relevantes, em particular sobre higiene pessoal, bem como a vestimenta de proteção apropriada, devendo ser acompanhadas por profissional designado.

10.6 Equipes de consultores e de contratados devem ser qualificadas para os serviços de treinamento que prestam. Devem ser incluídas evidências da qualificação nos registros de treinamento.

11. Higiene pessoal

11.1 Todo o pessoal, antes e durante o tempo de serviço, conforme apropriado, deve ser submetido a exames de saúde. Os funcionários que conduzem inspeções visuais também devem ser submetidos a exames oftalmológicos periódicos.

11.2 Todo o pessoal deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal. Todas as pessoas envolvidas nos processos de fabricação devem cumprir com as normas de higiene; particularmente, devem ser instruídas a lavarem suas mãos antes de entrarem nas áreas de produção. Para que isto seja obedecido, devem ser afixados sinais instrutivos que devem ser observados.

11.3 As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afetar de forma adversa a qualidade dos produtos, não podem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e a granel ou produtos terminados até que sua condição de saúde não represente risco ao produto.

11.4 Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições, relativas à produção, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.

11.5 Deve ser evitado o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, os materiais de embalagem primária e os produtos intermediários ou a granel.

11.6 Para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação, os funcionários devem usar vestimentas limpas e apropriadas a cada área de produção. Os uniformes, caso reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes fechados, até que sejam lavados e quando for o caso, desinfetados ou esterilizados.

11.7 Os uniformes devem ser fornecidos pelo fabricante conforme procedimentos escritos. A lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa.

11.8 Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.

11.9 É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais nas áreas de produção, do laboratório de controle de qualidade e de armazenamento ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.

11.10 Procedimentos de higiene pessoal, incluindo o uso das vestimentas apropriadas, devem ser aplicados a todos que entrarem nas áreas de produção.

12. Instalações

12.1 *Princípio.* As instalações devem ser localizadas, planejadas, construídas, adaptadas e mantidas para se adequar às operações a serem realizadas.

Geral

12.2 Seu projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.

12.3 Devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza quando houver dispersão de pós, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura, processamento e embalagem de pós.

12.4 As instalações devem estar situadas em um ambiente que, quando considerado juntamente com as medidas para proteger o processo de fabricação, apresente risco mínimo de causar qualquer contaminação de materiais ou produtos.

12.5 As instalações utilizadas na fabricação de medicamentos devem ser projetadas e construídas de forma a possibilitar a limpeza adequada.

12.6 As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.

12.7 As instalações devem ser limpas e, quando aplicável, desinfetadas de acordo com procedimentos escritos detalhados. Devem ser mantidos registros das limpezas.

12.8 O fornecimento de energia elétrica, iluminação, ar condicionado (temperatura e umidade) e ventilação, devem ser apropriados, de modo a não afetar direta ou indiretamente os medicamentos durante os processos de fabricação e armazenamento ou o funcionamento adequado dos equipamentos.

12.9 As instalações devem ser planejadas e equipadas de forma a oferecer a máxima proteção contra a entrada de insetos, pássaros ou outros animais. Deve haver um procedimento para controle de roedores e pestes.

12.10 As instalações devem ser planejadas para garantir o fluxo lógico de materiais e pessoal.

Áreas auxiliares

12.11 As salas de descanso e refeitórios devem ser separados das áreas de fabricação e controle.

12.12 As instalações dos vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriadas para o número de usuários. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção ou armazenamento.

12.13 As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção. Se as ferramentas e peças de reposição, são mantidas nas áreas de produção, as mesmas devem estar em salas ou armários reservados para este fim.

12.14 O biotério deve ser isolado das demais áreas, possuir entrada separada e sistema de ventilação exclusivo.

Áreas de armazenamento

12.15 As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de várias categorias de materiais e produtos: matérias-primas; materiais de embalagem; produtos intermediários; a granel e produtos terminados, em sua condição de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido, com a segregação e separação apropriadas ou possuir sistema que permita a organização das diferentes categorias e condições.

12.16 As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de armazenamento. Devem ser limpas, secas, suficientemente organizadas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura. Nos casos em que forem necessárias condições especiais de armazenamento, (por exemplo, temperatura, umidade), estas devem ser providenciadas, controladas, monitoradas e registradas quando apropriado.

12.17 As áreas de recebimento e expedição devem ser separadas e devem proteger os materiais e produtos das variações climáticas. Na impossibilidade de separação, procedimentos apropriados devem ser adotados para evitar misturas. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

12.18 Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento. Essa área deve ser claramente demarcada e o acesso às mesmas somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas. Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer níveis de segurança equivalentes.

12.19 O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área segregada.

12.20 Materiais altamente ativos e radioativos, narcóticos, outros medicamentos perigosos e substâncias que apresentam riscos especiais de abuso, incêndio ou explosão devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas, identificadas e quando apropriado devidamente segregadas, de acordo com legislação específica vigente.

12.21 Os materiais de embalagem impressos são considerados críticos à qualidade dos medicamentos quanto a sua rotulagem e deve ser dada atenção especial à amostragem e à armazenagem segura desses materiais.

12.22 Normalmente deve haver uma área separada para amostragem de matérias-primas. Caso a amostragem seja realizada na área de armazenamento, deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.

Área de pesagem

12.23 A pesagem de matérias-primas deve ser realizada em área separada e projetada para este fim, por exemplo, com providências para o controle de pós. Tal área pode fazer parte do almoxarifado ou da produção.

Áreas de produção

12.24 De forma a minimizar o risco de danos graves a saúde devido à contaminação cruzada, instalações dedicadas e segregadas devem ser utilizadas para a produção de determinados medicamentos, tais como as preparações biológicas (ex. microorganismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos). Para os materiais altamente sensibilizantes a segregação deve também ocorrer entre eles. A produção de certos produtos altamente ativos, tais como alguns antibióticos, certos hormônios, substâncias citotóxicas deve ser realizada em áreas segregadas. Em casos excepcionais, como sinistros (incêndio, inundação, etc.) ou situações de emergência (guerra, etc.) o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações pode ser aceito, desde que sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as validações necessárias (incluindo validação de limpeza).

12.25 As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.

12.26 As áreas de produção e de armazenamento durante o processo devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes medicamentos ou seus componentes e a evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão ou aplicação errônea de qualquer etapa de fabricação ou controle.

12.27 Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, permitindo a desinfecção e não devendo liberar partículas.

12.28 As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza. Sempre que possível o acesso para manutenção deve estar localizado externamente as áreas de produção.

12.29 Os ralos devem ser de tamanho adequado, sifonados, para evitar os refluxos de líquidos ou gás e mantidos fechados. Sempre que possível, deve ser evitada a instalação de canaletes abertos. Se necessários, devem ser rasos para facilitar a limpeza e a desinfecção.

12.30 As áreas de produção devem ser ventiladas com eficácia, com instalações de controle de ar adequadas aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo. As áreas de produção devem possuir sistema de ventilação efetivo, com unidades de controle de ar (incluindo filtração de ar a um nível suficiente para evitar contaminação e contaminação cruzada, bem como controle de temperatura e, quando necessário, umidade) apropriadas aos produtos nela manipulados. Essas áreas devem ser regularmente monitoradas durante o período de produção e em repouso, a fim de assegurar o cumprimento das especificações da área.

12.31 As instalações para a embalagem de medicamentos devem ser especificamente planejadas e construídas de forma a evitar misturas ou contaminação cruzada.

12.32 As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais.

Áreas de controle de qualidade

12.33 Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção. As áreas em que são empregados métodos de testes biológicos, microbiológicos ou de radioisótopos devem ser separadas umas das outras.

12.34 Os laboratórios de controle de qualidade devem ser planejados para se adequar às operações a serem realizadas neles. Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada. Deve haver espaço de armazenagem adequado para amostras, padrões de referência (se necessário, com refrigeração), solventes, reagentes e registros.

12.35 O projeto dos laboratórios deve considerar a adequabilidade dos materiais de construção, prevenção de vapores e ventilação. Deve haver fornecimento separado de ar para os laboratórios e áreas de produção. São necessárias unidades separadas de ar e outros fornecimentos para laboratórios biológicos, microbiológicos e de radioisótopos.

12.36 Pode ser necessária a utilização de salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

13. Equipamentos

13.1 Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações a serem realizadas. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros e permitir limpeza e manutenção adequadas de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira e sujeira e, em geral, evitar todo efeito que possa influir negativamente na qualidade dos produtos.

13.2 Os equipamentos devem ser instalados de tal forma a minimizar qualquer risco de erro ou contaminação.

13.3 A tubulação fixa deve ser claramente identificada, conforme legislação vigente, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

13.4 Todas as tubulações e dispositivos devem ser adequadamente identificadas e deve-se dar atenção especial a distribuição de conexões ou adaptadores não-intercambiáveis para gases e líquidos perigosos.

13.5 As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade, devem ter a faixa de trabalho e a precisão requerida e devem ser periodicamente calibrados.

13.6 Os equipamentos de produção devem ser completamente limpos, com base em cronograma.

13.7 Os equipamentos e os instrumentos de laboratório devem ser adequados aos métodos realizados.

13.8 Os equipamentos de lavagem, limpeza e secagem devem ser escolhidos e usados de forma a não ser uma fonte de contaminação.

13.9 Os equipamentos utilizados na produção não devem apresentar quaisquer riscos para os produtos. As partes destes equipamentos em contato direto com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absorptivas de forma a influir na qualidade do produto.

13.10 Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade, se possível, caso contrário, deve estar devidamente identificado, para evitar seu uso.

13.11 Equipamentos fechados devem ser usados sempre que apropriado. Quando são usados equipamentos abertos, ou quando os mesmos são abertos durante operação, devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação.

13.12 Os equipamentos não dedicados devem ser limpos de acordo com procedimentos de limpeza validados entre a produção de diferentes produtos farmacêuticos para evitar a contaminação cruzada.

13.13 Devem ser mantidos os desenhos atualizados de equipamentos e sistemas de suporte críticos.

14. Materiais

14.1 *Princípio.* O principal objetivo de uma indústria farmacêutica é fabricar medicamentos a partir da combinação de materiais (matérias-primas e materiais de embalagem) para o uso humano.

14.2 Os materiais incluem matérias-primas, materiais de embalagem, gases, solventes, auxiliares ao processo, reagentes e materiais de rotulagem.

Geral

14.3 Nenhum material usado em operações tais como limpeza, lubrificação de equipamentos e controle de pragas deve entrar em contato direto com o produto. Quando possível, estes materiais devem ser de qualidade apropriada (por exemplo, grau alimentício) a fim de minimizar os riscos à saúde.

14.4 Todos os materiais de entrada e os produtos terminados devem ser postos em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou distribuição.

14.5 Todos os materiais e produtos devem ser armazenados nas condições apropriadas estabelecidas pelo fabricante e de forma ordenada para permitir a segregação de lotes e rotação do estoque obedecendo a regra primeiro que expira, primeiro que sai.

14.6 A água usada na fabricação de produtos farmacêuticos deve ser adequada para o uso a que se pretende.

Matérias-primas

14.7 A aquisição de matérias-primas é uma operação importante que deve ser realizada por uma equipe qualificada e treinada.

14.8 As matérias-primas devem ser adquiridas somente dos fornecedores qualificados e incluídos na lista de fornecedores da empresa, preferencialmente, diretamente do produtor. As especificações estabelecidas pelo fabricante relativas às matérias-primas devem ser discutidas com os fornecedores. Todos os aspectos da produção e do controle das matérias-primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser discutidos entre o fabricante e os fornecedores.

14.9 Para cada entrega, os recipientes devem ser verificados no mínimo quanto a integridade da embalagem e do lacre, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores.

14.10 Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido. Os recipientes devem ser limpos quando necessário e rotulados com as informações necessárias. Quando rótulos adicionais forem anexados aos recipientes, as informações originais não devem se perder.

14.11 As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados e relatados ao departamento de controle de qualidade devendo ser investigados.

14.12 Se uma entrega de material contiver diferentes lotes, cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem, análise e liberação.

14.13 As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas. Os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:

- (a) nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;
- (b) número do lote atribuído pelo produtor/fornecedor e o número dado pela empresa quando do recebimento;
- (c) situação da matéria-prima no armazenamento (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido, recolhido);
- (d) data de fabricação, data de reteste ou prazo de validade e quando aplicável, a data de reanálise.

É permitida a identificação por sistema eletrônico validado. Neste caso, não é necessário constar do rótulo todas as informações acima descritas.

14.14 Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima. Os recipientes dos quais tenham sido retiradas amostras devem ser identificados. (ver também o item 17.15)

14.15 Somente as matérias-primas liberadas pelo departamento de controle de qualidade devem ser utilizadas.

14.16 As matérias-primas devem ser fracionadas somente por funcionários designados, de acordo com procedimentos escritos. As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas ou medidas, em recipientes limpos e corretamente identificados.

14.17 As matérias-primas fracionadas, assim como seus respectivos pesos ou volumes, devem ser conferidos por outro funcionário e a conferência registrada.

14.18 As matérias-primas fracionadas para cada lote de produção devem ser mantidas juntas e visivelmente identificadas como tal.

Material de embalagem

14.19 A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser realizados da mesma forma que para as matérias-primas.

14.20 Os materiais de embalagem impressos devem ser armazenados em condições seguras de modo a excluir a possibilidade de acesso não autorizado. Rótulos em bobinas devem ser usados sempre que possível. Rótulos fracionados e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados de forma a evitar misturas. Os materiais de embalagem devem ser enviados para produção apenas por pessoal designado, seguindo procedimento aprovado e documentado.

14.21 Cada lote de material impresso e de material de embalagem deve receber um número específico de referência ou marca de identificação.

14.22 Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias, desatualizados e obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deve ser registrado.

14.23 Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao departamento de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.

Produtos intermediários e a granel

14.24 Os produtos intermediários e os produtos a granel devem ser mantidos sob condições específicas determinadas para cada produto.

14.25 Os produtos intermediários e os produtos a granel adquiridos, devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias-primas.

Produtos terminados

14.26 Os produtos terminados devem ser mantidos em quarentena até sua liberação final. Em seguida, devem ser armazenados como estoque disponível, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

14.27 A avaliação de produtos terminados e a documentação necessária para a liberação de um produto para venda estão descritas na seção 17, "Boas práticas em controle de qualidade".

Materiais reprovados, recuperados, reprocessados e retrabalhados

14.28 Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas. Podem ser devolvidos aos fornecedores, reprocessados ou destruídos. A ação adotada deve ser aprovada por Pessoa Autorizada e devidamente registrada.

14.29 O retrabalho ou recuperação de produtos reprovados deve ser excepcional. Permite-se apenas se a qualidade do produto final não for afetada, se as especificações são atendidas e se é feito em consonância com um procedimento definido e autorizado após avaliação dos riscos envolvidos. Deve ser mantido um registro do retrabalho ou da recuperação. Um lote retrabalhado deve receber um novo número de lote.

14.30 A introdução na íntegra ou de parte de lotes anteriores, em conformidade com a qualidade exigida, em um lote do mesmo produto em uma etapa definida da fabricação deve ser autorizada previamente. Essa recuperação deve ser feita de acordo com um procedimento definido, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito possível sobre o prazo de validade. A recuperação deve ser registrada.

14.31 A necessidade de testes adicionais de qualquer produto terminado que tenha sido reprocessado, retrabalhado ou em que tenha sido incorporado um produto recuperado, deve ser considerada pelo departamento de controle de qualidade.

Produtos recolhidos

14.32 Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura até que haja uma decisão sobre seu destino. Esta decisão deve ser feita o mais rápido possível.

Produtos devolvidos

14.33 Os produtos devolvidos devem ser destruídos a menos que haja certeza de que sua qualidade continua satisfatória; nesses casos, podem ser considerados para revenda, nova rotulagem, ou medidas alternativas, apenas depois de serem criticamente avaliados pelo controle de qualidade e garantia de qualidade, conforme procedimentos escritos. Devem ser considerados nessa avaliação, a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenagem, sua condição e histórico, bem como o tempo decorrido desde que foi expedido. Em caso de dúvida sobre a qualidade do produto, não deve ser considerado adequado para nova expedição ou reutilização. Qualquer medida tomada deve ser registrada.

Reagentes e meios de cultura

14.34 Deve haver registros para o recebimento e a preparação de reagentes e meios de cultura.

14.35 Os reagentes preparados devem ser elaborados de acordo com procedimentos escritos e apropriadamente rotulados. O rótulo deve indicar a concentração, a data de preparo, o fator de padronização, o prazo de validade, a data em que se deve fazer nova padronização e as condições de armazenamento. O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.

14.36 Devem ser feitos controles positivos, assim como os controles negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura. O tamanho do inóculo utilizado nos controles positivos deve ser apropriado à sensibilidade exigida.

Padrões de referência

14.37 Devem ser usados preferencialmente padrões de referência oficiais, sempre que existirem.

14.38 Os padrões de referência oficiais devem ser usados apenas para o propósito descrito na monografia adequada.

14.39 Os padrões de referência preparados pelo produtor devem ser testados, liberados e armazenados da mesma forma que os padrões oficiais. Devem ser mantidos sob a responsabilidade de uma pessoa designada em uma área segura.

14.40 Padrões secundários ou de trabalho podem ser estabelecidos pela aplicação de testes e verificações apropriados em intervalos regulares para assegurar a padronização.

14.41 Os padrões de referência devem ser rotulados apropriadamente com no mínimo as seguintes informações:

- (a) nome do material;
- (b) número de lote e número de controle;
- (c) data da preparação;
- (d) data de validade;
- (e) potência;
- (f) condições de armazenagem.

14.42 Todos os padrões de referência internos devem ser padronizados em relação a um padrão de referência oficial, quando disponível, inicialmente e em intervalos regulares.

14.43 Todos os padrões de referência devem ser armazenados e usados de forma que não afetem negativamente sua qualidade.

Materiais residuais

14.44 Devem ser tomadas providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados. As substâncias tóxicas e materiais inflamáveis devem ser guardados em locais de acesso restrito, conforme exigido pela legislação vigente.

14.45 O material residual não deve ser acumulado. Ele deve ser coletado em recipientes adequados, em local específico, devendo ser eliminado de forma segura e de acordo com as normas sanitária, a intervalos regulares e freqüentes.

Materiais diversos

14.46 Não deve ser permitido que os produtos raticidas, inseticidas, agentes fumigantes e materiais sanitizantes contaminem os equipamentos, as matérias-primas, os materiais de embalagem, os materiais em processo ou os produtos terminados.

15. Documentação

15.1 *Princípio.* A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e, deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF. Tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo. Além disso, tem a finalidade de garantir que a pessoa autorizada tenha todas as informações necessárias para decidir se libera ou não determinado lote de medicamento para venda, além de possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio de qualidade. Assegura a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística. Todos os documentos podem ser reunidos em uma única pasta, ou permanecerem separados, facilmente disponíveis.

Geral

15.2 Os documentos devem ser redigidos, revistos e distribuídos somente à pessoas designadas. Eles devem atender a todas as etapas de fabricação, autorizadas pelo registro.

15.3 Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização e aprovação prévias.

15.4 O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo: o título, a natureza e o seu objetivo devem ser apresentados de forma clara, precisa e correta. Além disso, devem ser dispostos de forma ordenada e serem de fácil verificação. Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e ter garantida a sua fidelidade em relação ao original.

15.5 Os documentos devem ser regularmente revistos e atualizados. Quando determinado documento for revisado, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão substituída. Os documentos obsoletos devem ser mantidos por um período específico de tempo definido em procedimento.

15.6 Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indelévels. Deve ser deixado espaço suficiente para cada entrada de dados.

15.7 Toda alteração efetuada em qualquer documento deve ser assinada e datada, a alteração deve possibilitar a leitura da informação original. Quando for o caso, deve ser registrado o motivo da alteração.

15.8 Deve ser mantido registro de todas as ações efetuadas ou terminadas, de tal forma que todas as atividades significativas referentes a fabricação de medicamentos, possam ser rastreadas. Todos os registros devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.

15.9 Os dados podem ser registrados através de sistema de processamento eletrônico ou por meios fotográficos ou outros meios confiáveis. As fórmulas mestras/fórmulas padrões e os Procedimentos Operacionais Padrão –POPs relativos ao sistema em uso, devem estar disponíveis, assim como a exatidão dos dados registrados conferidos. Se o registro dos dados for feito através de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados contidos nos computadores. Deve haver registro das alterações realizadas. O acesso aos computadores deve ser restrito por senhas ou outros meios. A entrada de dados considerados críticos deve ser conferida por outra pessoa designada. Os registros eletrônicos dos dados dos lotes, devem ser protegidos por transferência de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outros meios. É particularmente importante que, durante o período de retenção, os dados estejam prontamente disponíveis.

Documentos exigidos ***Rótulos***

15.10 A identificação afixada nos recipientes, nos equipamentos, nas instalações e nos produtos deve ser clara, sem ambigüidade e em formato aprovado pela empresa, contendo os dados necessários, podendo ser utilizados além do texto, cores diferenciadas, indicando sua condição (exemplo: em quarentena, aprovado, reprovado, limpo).

15.11 Todos os produtos terminados devem ser identificados, conforme exigido pela legislação vigente, indicando ao menos as seguintes informações:

- (a) nome do medicamento;
- (b) lista dos ingredientes ativos (se houver, com a DCB), com a quantidade e conteúdo líquido (por exemplo, número de unidades de dosagem, peso, volume);
- (c) número de lote dado pelo fabricante;
- (d) data de validade de forma não codificada;
- (e) quaisquer condições de armazenagem ou precauções de manuseio especiais que possam ser necessárias;
- (f) instruções de uso, bem como avisos e precauções que possam ser necessários;
- (g) nome e endereço da empresa fabricante e/ou terceirista e/ou detentora do registro e o Responsável Técnico do detentor de registro.

15.12 Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanhem, devem indicar a concentração, a data de fabricação e prazo de validade, a data em que o lacre foi aberto e as condições de armazenamento e número de controle, quando necessário.

Especificações e procedimentos de ensaios de controle de qualidade

15.13 Os procedimentos dos ensaios de controle de qualidade descritos no documento devem ser validados considerando as instalações e os equipamentos disponíveis, antes de serem adotados rotineiramente.

15.14 Todas as especificações devem estar devidamente autorizadas e datadas, em relação aos ensaios de identificação, do teor, da pureza e da qualidade, das matérias-primas, dos materiais de embalagem e dos produtos terminados. Além disso, devem ser realizados ensaios nos produtos intermediários e no produto a granel, quando apropriado. Devem existir especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.

15.15 Cada especificação deve ser aprovada, assinada e datada, bem como mantida pelo controle de qualidade, pela garantia de qualidade ou pelo centro de documentação.

15.16 Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme às novas edições da farmacopéia nacional, ou outros compêndios oficiais.

15.17 As farmacopéias, os padrões de referência, as referências de espectrometria e outros materiais de referência necessários devem estar à disposição no laboratório de controle de qualidade.

Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

15.18 As especificações das matérias-primas, dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos, devem possuir uma descrição, incluindo, no mínimo:

- (a) nome, se houver com a DCB, e o código interno de referência;
- (b) referência se existir, da monografia farmacopéica;
- (c) requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação.

Dependendo da prática adotada pela empresa, podem ser adicionados outros dados às especificações, tais como:

- (a) identificação do fornecedor e o produtor original dos materiais;
- (b) amostra do material impresso;
- (c) orientações sobre a amostragem, os testes de qualidade e a referência utilizada nos procedimentos de controle;
- (d) condições de armazenamento e as precauções;
- (e) período máximo de armazenamento antes que seja realizado novo exame.

Os materiais de embalagem devem atender às especificações, dando ênfase à compatibilidade dos mesmos com o medicamento que contêm. O material deve ser examinado com relação a presença de defeitos e marcas de identificação corretas, bem como quanto às especificações requeridas.

15.19 Os documentos com a descrição dos procedimentos de ensaio de controle devem indicar a frequência com que devem ser feitos novos ensaios de cada matéria-prima, conforme determinado por sua estabilidade.

Especificações para produtos intermediários e a granel

15.20 As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários tiverem de ser utilizados na avaliação do produto final. As especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos terminados.

Especificações para produtos terminados

15.21 As especificações para produtos terminados devem incluir:

- (a) nome genérico do produto e marca ou denominação comercial, quando for o caso;
- (b) nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s) com suas respectivas DCB ou DCI;
- (c) fórmula ou referência à mesma;
- (d) forma farmacêutica e detalhes de embalagem;
- (e) referências utilizadas na amostragem e nos ensaios de controle;
- (f) requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação;
- (g) condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o caso;
- (h) prazo de validade.

Fórmulas mestre/padrão

15.22 Deve existir uma fórmula mestre/padrão autorizada para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.

15.23 A fórmula mestre/padrão deve incluir:

- (a) o nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;
- (b) descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;
- (c) lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com suas respectivas DCB ou DCI); com a quantidade utilizada de cada uma, usando o nome genérico e referência que são exclusivos para cada material. Deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer no decorrer do processo;
- (d) declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;
- (e) indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;
- (f) os métodos (ou referência aos mesmos) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização;
- (g) instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção (verificação dos materiais, pré-tratamentos, a seqüência da adição de materiais, tempos de mistura, temperaturas);
- (h) instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;
- (i) exigências relativas ao acondicionamento dos produtos, inclusive sobre o recipiente, a rotulagem e quaisquer condições especiais de armazenamento;
- (j) quaisquer precauções especiais a serem observadas.

Instruções de embalagem

15.24 Deve haver instruções autorizadas quanto ao processo de embalagem, relativas a cada produto e ao tamanho e tipo de embalagem. Estas instruções devem incluir os seguintes dados:

- (a) nome do produto;
- (b) descrição de sua forma farmacêutica, sua concentração e via de administração, quando for o caso;
- (c) tamanho da embalagem, expressa em termos numéricos, o peso ou volume do produto contido no recipiente final;
- (d) listagem completa de todo material de embalagem necessário para um tamanho de lote padrão, incluindo as quantidades, os tamanhos e os tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material;
- (e) amostragem ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde tenham sido impressos ou gravados, o número do lote e sua data de vencimento;
- (f) precauções especiais devem ser observadas, como o exame cuidadoso dos equipamentos e da área onde se realizará a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem;
- (g) descrição das operações de embalagem, e dos equipamentos a serem utilizados;
- (h) detalhes dos controles em processo, juntamente com as instruções para a amostragem e os limites de aceitação.

Registros do processamento de lotes

15.25 Deve ser mantido registro da produção de cada lote. Esses registros devem se basear na fórmula mestra/padrão aprovada e em uso. Os registros devem ser documentados de forma a evitar erros. (Recomendam-se cópias ou sistemas informatizados validados. Deve ser evitada a transcrição a partir de documentos aprovados.)

15.26 Antes de iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, assim como os documentos e materiais necessários para o processo planejado. Além disso, deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso. Tais verificações devem ser registradas.

15.27 Durante o processo de produção, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação e, devidamente assinadas e datadas pelas pessoas responsáveis pela realização de cada etapa, ratificadas pelo supervisor da área. Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

- (a) nome do produto;
- (b) número do lote que estiver sendo fabricado;
- (c) datas e horários do início e de término das principais etapas intermediárias de produção;
- (d) nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;
- (e) identificação do(s) operador (es) das diferentes etapas de produção e, quando apropriado, da (s) pessoa (s) que verifica (m) cada uma dessas operações

(f) número dos lotes e/ou o número de controle analítico e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado que tenha sido adicionado;

(g) qualquer operação ou evento relevante observado na produção e, os principais equipamentos utilizados;

(h) controles em processo realizados, a identificação da (s) pessoa (s) que os tenha (m) executado e os resultados obtidos;

(i) quantidades obtidas de produto nas diferentes etapas da produção (rendimento), juntamente com os comentários ou explicações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado;

(j) observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração da fórmula de fabricação ou instruções de produção.

Registros de embalagem de lotes

15.28 Deve ser mantido um registro de embalagem de lote para cada lote processado, total ou parcialmente. Deve ser baseado nas partes relevantes das instruções de embalagem aprovadas e o método de preparação de tais registros deve ser planejado para evitar erros. (Recomendam-se cópias ou sistemas informatizados validados. Deve ser evitada a transcrição a partir de documentos aprovados.)

15.29 Devem ser mantidos registros da embalagem de cada lote ou parte de lote, de acordo com as instruções de embalagem. Os registros devem ser preparados de forma a evitar erros de transcrição.

15.30 Antes do início de qualquer operação de embalagem, devem ser feitas verificações de que os equipamentos e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não exigidos para as operações de embalagem planejadas, e que o equipamento está limpo e adequado para uso. Tais verificações devem ser registradas.

15.31 As seguintes informações devem ser registradas no momento em que cada ação ocorrer, e a data e a pessoa responsável devem ser claramente identificadas por assinatura ou senha eletrônica:

(a) o nome do produto, o número do lote e a quantidade de produto a granel a ser embalado, bem como o número do lote e a quantidade planejada de produto terminado que será obtida, a quantidade realmente obtida e a reconciliação;

(b) a(s) data(s) e o(s) horário(s) das operações de embalagem;

(c) o nome da pessoa responsável pela realização da operação de embalagem;

(d) a identificação dos operadores nas etapas principais;

(e) verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;

(f) detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências aos equipamentos e às linhas de embalagem utilizadas e, quando necessário, as instruções para manter o produto fora da embalagem ou registro de produtos devolvidos à área de armazenagem, sem que tenham sido embalados;

(g) amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo amostras contendo a aprovação para a impressão e verificação regular (quando apropriado), contendo o número de lote, a data de fabricação, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;

(h) observações sobre quaisquer problemas especiais, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das instruções fornecidas quanto ao processo de embalagem, com a autorização escrita da pessoa designada;

(i) as quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação, e dos produtos a granel entregues para serem embalados, utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.

Procedimentos operacionais padrão (POPs) e registros

15.32 Os procedimentos operacionais padrão e os registros associados a possíveis ações adotadas, quando apropriado, relacionadas aos resultados obtidos devem estar disponíveis quanto a:

(a) montagem e qualificação de equipamentos;

(b) aparato analítico e calibração;

(c) manutenção, limpeza e sanitização;

(d) pessoal, incluindo qualificação, treinamento, uniformes e higiene;

(e) monitoramento ambiental;

(f) controle de pestes;

(g) reclamações;

- (h) recolhimentos;
- (i) devoluções.

15.33 Deve haver procedimentos operacionais padrão e registros para o recebimento de matéria-prima e de materiais de embalagem primário e material impresso.

15.34 Os registros dos recebimentos devem incluir:

- (a) nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;
- (b) denominação interna e/ou código do material;
- (c) a data do recebimento;
- (d) o nome do fornecedor e do nome do fabricante;
- (e) o lote ou número de referência do fabricante;
- (f) a quantidade total e o número de recipientes recebidos;
- (g) o número atribuído ao lote após o recebimento;
- (h) qualquer comentário relevante (por exemplo, o estado dos recipientes).

15.35 Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão para a identificação interna dos produtos armazenados em quarentena e liberados (matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais).

15.36 Os procedimentos operacionais padrão devem estar disponíveis para cada instrumento e equipamento (por exemplo, uso, calibração, limpeza, manutenção) e colocados próximos aos equipamentos.

15.37 Deve haver procedimentos operacionais padrão para amostragem e ser definido o departamento responsável e as pessoas autorizadas pela coleta de amostras.

15.38 As instruções de amostragem devem incluir:

- (a) o método de amostragem e o plano de amostragem;
- (b) os equipamentos a serem utilizados;
- (c) quaisquer precauções a serem observadas para evitar contaminação do material ou qualquer deterioração em sua qualidade;
- (d) a(s) quantidade(s) da(s) amostra(s) a ser (em) coletada(s);
- (e) instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;
- (f) tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, rotulagem, bem como se o procedimento de amostragem deve ser realizado em condições assépticas ou não;
- (g) quaisquer precauções a serem observadas, principalmente quanto à amostragem de material estéril ou nocivo.

15.39 Deve haver um procedimento operacional padrão descrevendo os detalhes do sistema de numeração dos lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou terminado seja identificado com um número de lote específico.

15.40 Os Procedimentos Operacionais Padrão relativos a numeração de lotes que forem aplicados às etapas de embalagem devem estar relacionados uns aos outros.

15.41 O procedimento operacional padrão para numeração de lotes deve assegurar que os mesmos números de lotes não serão usados de forma repetida, o que também se aplica ao processamento.

15.42 A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada. O registro deve incluir a data em que o referido número foi atribuído, identificação do produto e o tamanho do lote. Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controle realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabricação, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados. Os ensaios realizados devem ser registrados.

15.43 Os registros de análises devem incluir ao menos os seguintes dados:

- (a) o nome do material ou produto e, quando aplicável, a forma farmacêutica;
- (b) o número do lote e, quando apropriado, o fabricante e/ou fornecedor;
- (c) referências às especificações relevantes e procedimentos de testes;
- (d) os resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a quaisquer especificações (limites);

- (e) data(s) e número(s) de referência do ensaio;
- (f) identificação das pessoas que tenham realizado os ensaios;
- (g) identificação das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos;
- (h) declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada pela pessoa responsável.

15.44 Devem estar disponíveis procedimentos escritos quanto a aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, quanto à liberação para venda do produto terminado através da pessoa autorizada.

15.45 Devem ser mantidos registros da distribuição de cada lote de um produto de forma a, por exemplo, facilitar o recolhimento do lote, se necessário.

15.46 Devem ser mantidos registros para equipamentos principais e críticos, tais como, de quaisquer qualificação, calibração, manutenção, limpeza ou reparos, incluindo data e identificação das pessoas que realizaram essas operações.

15.47 O registro do uso dos equipamentos, assim como as áreas onde os produtos estiverem sendo processados deve ser feito em ordem cronológica.

15.48 Deve haver procedimentos escritos atribuindo responsabilidade pela limpeza e pela sanitização, e descrevendo em detalhes a frequência, métodos, equipamentos e materiais de limpeza a serem usados, bem como as instalações e os equipamentos a serem limpos.

16. Boas práticas de produção

16.1 *Princípio.* As operações de produção devem seguir Procedimentos Operacionais Padrão –POPs claramente definidos e aprovados, em conformidade com o Relatório Técnico aprovado quando da concessão do registro junto ao órgão sanitário competente, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

Geral

16.2 Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como recebimento e limpeza, quarentena, amostragem, armazenagem, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritos e, quando necessário, registrados.

16.3 Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado. Caso ocorram desvios, os mesmos devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada para tal pertencente à Garantia da Qualidade, com a participação do departamento de controle de qualidade, quando aplicável.

16.4 Devem ser realizadas verificações sobre rendimentos e reconciliação de quantidades conforme necessário, para assegurar que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.

16.5 As operações com produtos distintos não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala ou área, a menos que não haja risco de mistura ou contaminação cruzada.

16.6 Durante o processamento, todos os materiais, recipientes com granel, equipamentos e as salas e linhas de embalagem utilizadas devem ser identificadas com a indicação do produto ou material processado, sua concentração (quando aplicável) e o número do lote. Esta indicação deve mencionar a etapa de produção. Quando aplicável, deve ser registrado também o nome do produto processado anteriormente.

16.7 O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

16.8 Os produtos não farmacêuticos, não devem ser produzidos em áreas ou com equipamentos destinados à produção de medicamentos.

16.9 Os controles em processo são, na maioria das vezes, realizados na área de produção. Eles não devem representar qualquer risco à qualidade do produto, com a finalidade de minimizar os riscos de contaminação cruzada ou mistura.

Prevenção de contaminação cruzada e contaminação bacteriana durante a produção

16.10 Quando são usados materiais e produtos em pó na produção, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a geração e disseminação de pós. Devem ser tomadas providências para o controle apropriado do ar (por exemplo, fornecimento e extração de ar de qualidade adequada).

16.11 A contaminação de uma matéria-prima ou de determinado produto por outro material ou produto deve ser evitada. O risco de contaminação cruzada acidental decorre da liberação descontrolada de pós, gases, vapores, aerossóis, ou organismos provenientes dos materiais e produtos em processo, de resíduos nos equipamentos, da introdução de insetos, da roupa dos operadores e de sua pele, etc. A significância desse risco varia com o tipo de contaminante e do produto que foi contaminado. Dentre os contaminantes mais perigosos, estão os materiais altamente sensibilizantes (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos), os preparados biológicos com organismos vivos, determinados hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente ativos. Os produtos cuja contaminação pode ocasionar maiores danos aos usuários são aqueles administrados por via parenteral ou aplicados em ferimentos abertos, assim como, os produtos administrados em grandes doses e/ou por longos períodos de tempo.

16.12 A ocorrência de contaminação cruzada deve ser evitada através de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como:

- (a) produção em áreas exclusivas e fechadas (o que pode ser exigido para produtos como penicilinas, vacinas vivas, preparações bacterianas vivas e determinados outros produtos biológicos);
- (b) produção em campanha (separação por tempo) seguidas por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado de limpeza;
- (c) utilização de antecâmaras, diferenciais de pressão e suprimento de ar e sistemas de exaustão;
- (d) redução do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou tratado de forma insuficiente;
- (e) uso de vestimentas de proteção onde os produtos ou materiais são manipulados;
- (f) utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;
- (g) utilização de “sistema fechado” de produção;
- (h) ensaios de resíduos;
- (i) utilização de rótulos indicando o estado de limpeza nos equipamentos.

16.13 Deve ser verificada periodicamente a eficácia das medidas adotadas para prevenir a contaminação cruzada. Essa verificação deve ser feita em conformidade com Procedimentos Operacionais Padrão.

16.14 As áreas de produção onde estiverem sendo processados produtos susceptíveis à contaminação por microrganismos devem ser monitoradas periodicamente, por exemplo, monitoramento microbiológico e de material particulado, quando apropriado.

Operações de produção

16.15 Antes que qualquer operação de produção seja iniciada, devem ser adotadas as providências necessárias para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.

16.16 Todos os controles em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.

16.17 Devem ser instituídos meios para indicar falhas nos equipamentos ou utilidades. Os equipamentos com defeito devem ser retirados de uso até que sejam consertados. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco, em uma área separada, ou de forma a evitar contaminação.

16.18 Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento pode permanecer antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso. Estes limites de tempo devem ser baseados em dados de validação.

16.19 Os recipientes utilizados no envase devem ser limpos antes da operação. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes, tais como, fragmentos de vidro e partículas de metal.

16.20 Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registrado.

16.21 Deve ser assegurado que a tubulação ou outros equipamentos utilizados para o transporte de produtos de uma área para outra estejam conectados de forma correta.

16.22 As tubulações utilizadas no transporte de água para injetáveis e purificada, ou qualquer outro tipo de água, devem ser limpas e sanitizadas, segundo procedimentos escritos que determinem os limites da contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas.

16.23 Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medidas, pesagens, registros e controles devem ser submetidos a manutenção e a calibração a intervalos preestabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidos. Para assegurar um funcionamento satisfatório, os instrumentos devem ser verificados diariamente ou antes de serem utilizados para ensaios analíticos. As datas de calibração, manutenção e de quando devem ser feitas as futuras calibrações, devem estar claramente estabelecidas e registradas, preferivelmente em uma etiqueta anexada ao instrumento ou equipamento.

16.24 As operações de reparos e manutenção não devem apresentar qualquer risco à qualidade dos produtos.

Operações de embalagem

16.25 Na programação das operações de embalagem deve ser dada atenção especial aos procedimentos que minimizam a ocorrência de risco de contaminação cruzada, de misturas ou de substituições. Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns dos outros, a menos que haja separação física ou um sistema alternativo que forneça garantia equivalente.

16.26 Antes de iniciar as operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos usados anteriormente e que não sejam necessários para a operação corrente. A liberação da linha deve ser realizada de acordo com procedimentos e lista de verificação. Tal verificação deve ser registrada.

16.27 O nome e o número de lote do produto em processo deve ser exibido em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem.

16.28 As etapas de envase e de fechamento devem ser imediatamente seguidas pela etapa de rotulagem. Se isto não for possível, devem ser aplicados procedimentos apropriados para assegurar que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.

16.29 Deve ser verificado e registrado o correto desempenho das operações de impressão, feitas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem. Deve ser dada maior atenção às impressões manuais, as quais devem ser conferidas em intervalos regulares.

16.30 A fim de se evitar mistura/troca deve ser tomado cuidado especial, quando forem utilizados rótulos avulsos ou quando forem feitas grandes quantidades de impressão fora da linha de embalagem, bem como quando forem adotadas operações de embalagem manual. São preferíveis rótulos de alimentação por rolos a rótulos avulsos, para ajudar a evitar misturas. A verificação na linha de todos os rótulos por meios eletrônicos pode ser útil para evitar misturas, mas devem ser feitas verificações para garantir que quaisquer leitores eletrônicos de códigos, contadores de rótulos ou aparelhos similares estão funcionando corretamente. Quando os rótulos são anexados manualmente, devem ser realizados controles em processo com mais frequência.

16.31 As informações impressas e gravadas em relevo nos materiais de embalagem devem ser nítidas e resistentes ao desgaste e adulteração.

16.32 A inspeção em linha do produto durante a embalagem deve incluir regularmente, pelo menos, as seguintes verificações:

- (a) aspecto geral das embalagens;
- (b) se as embalagens estão completas;
- (c) se estão sendo utilizados os produtos e os materiais de embalagem corretos;
- (d) se as impressões realizadas estão corretas;
- (e) o funcionamento correto dos monitores da linha de embalagem.

As amostras coletadas na linha de embalagem não devem ser devolvidas.

16.33 Os produtos envolvidos em ocorrências anormais durante o procedimento de embalagem, somente devem ser reintroduzidos ao mesmo, após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada. Deve ser mantido registro detalhado dessa operação.

16.34 Qualquer discrepância, significativa ou incomum, observada durante a reconciliação da quantidade do produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e o número de unidades embaladas, deve ser investigada e justificada satisfatoriamente antes de ser liberado o lote do produto.

16.35 Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificados com o número de lote que não forem utilizados devem ser destruídos, devendo o processo de destruição ser registrado. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao estoque, devem ser seguidos procedimentos escritos.

17. Boas práticas de controle de qualidade

17.1 O Controle de qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios necessários e essenciais sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos terminados liberados para venda ou fornecimento, até que sua qualidade tenha sido julgada satisfatória. O Controle de qualidade não deve resumir-se às operações laboratoriais, deve participar e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do produto.

17.2 A independência do controle de qualidade em relação à produção é considerada fundamental.

17.3 Cada fabricante (detentor de uma autorização de fabricação) deve possuir um departamento de controle de qualidade. Este deve ser independente de outros departamentos e estar sob a autoridade de uma pessoa com qualificação e experiência apropriada, que tenha um ou vários laboratórios de controle à sua disposição. Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as providências de controle de qualidade são realizadas com eficácia e confiabilidade. As exigências básicas para o controle de qualidade são as seguintes:

(a) instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem, inspeção e testes de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos intermediários, a granel e terminados. Quando necessário, devem existir procedimentos aprovados para o monitoramento ambiental;

(b) amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser coletados por meio de métodos aprovados e por pessoal qualificado do departamento de controle de qualidade;

(c) devem ser realizadas qualificações e validações necessárias;

(d) devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;

(e) os produtos terminados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa de acordo com o descrito no registro; os ingredientes devem ter a pureza exigida, devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;

(f) devem ser registrados os resultados de inspeção e testes realizados nos materiais e produtos intermediários, a granel e terminados; a avaliação de produtos deve incluir revisão e análise da documentação relevante da produção, assim como uma avaliação dos desvios dos procedimentos específicos;

(g) nenhum lote de produto deve ser liberado para venda ou distribuição antes da certificação por pessoa(s) autorizada(s), que esteja em consonância com as especificações constantes no registro;

(h) devem ser retidas amostras suficientes de matérias-primas e produtos para permitir uma análise futura do produto, se necessário; o produto retido deve ser mantido em sua embalagem final, a menos que a embalagem seja excepcionalmente grande.

17.4 O controle de qualidade tem como outras atribuições estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correta dos recipientes de materiais e produtos, garantir que a estabilidade dos ingredientes ativos e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e participar do monitoramento ambiental. Todas essas operações devem ser realizadas em consonância com procedimentos escritos e, quando necessário, registrados.

17.5 A avaliação de produtos terminados deve abranger todos os fatores relevantes, incluindo as condições de produção, os resultados de controle em processo, a documentação de fabricação (incluindo embalagem), cumprimento com as especificações para o produto terminado e uma análise da embalagem final.

17.6 O pessoal do controle de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação, caso necessário.

Controle de matérias-primas e produtos intermediários, a granel e terminados

17.7 Todos os ensaios devem seguir as instruções estabelecidas pelos procedimentos escritos e aprovadas para cada material ou produto. O resultado deve ser verificado pelo supervisor antes que os materiais ou produtos sejam liberados ou reprovados.

17.8 As amostras devem ser representativas do lote do material do qual foram retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados.

17.9 A amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após a amostragem.

17.10 Durante a amostragem deve ser tomado o cuidado de evitar contaminações ou misturas do material que está sendo amostrado. Todos os equipamentos utilizados no processo de amostragem que entrem em contato com os materiais devem estar limpos. Alguns materiais particularmente perigosos ou potentes podem requerer precauções especiais.

17.11 Os equipamentos utilizados na amostragem devem estar limpos e, se necessário, esterilizados antes e após cada uso e guardados separadamente dos demais equipamentos laboratoriais.

17.12 Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:

- (a) o nome do material amostrado;
- (b) o número do lote;
- (c) o número do recipiente amostrado;
- (d) o número da amostra;
- (e) a assinatura da pessoa que coletou a amostra; e
- (f) a data da amostragem.

17.13 Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado. As investigações devem ser concluídas e as medidas corretivas adotadas. Devem ser mantidos os registros.

Ensaio necessários

Matérias-primas e materiais de embalagem

17.14 Antes que as matérias-primas e os materiais de embalagem sejam liberados para uso, o responsável pelo Controle de qualidade deve garantir que os mesmos sejam testados quanto à conformidade com as especificações de identificação, potência, pureza e outros parâmetros de qualidade.

17.15 Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima.

17.15.1 É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento validado tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado. A validação deve levar em consideração ao menos os seguintes aspectos:

- a) a natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação;
- b) o sistema de garantia de qualidade do fabricante da matéria-prima;
- c) as condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas; e
- d) a natureza da matéria-prima e do medicamento no qual será utilizada.

Com tal sistema, é possível que um procedimento validado com vistas à isenção do teste de identificação em todos os recipientes de matérias-primas possa ser aceito nos seguintes casos:

- a) matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora; ou

b) matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacradas no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares de qualidade no sistema de garantia de qualidade do fabricante ou por um órgão com acreditação oficial.

Este procedimento não se aplica para os seguintes casos:

- a) matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores/distribuidores/fracionadores;
- b) matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.

17.16 A qualidade de um lote de matéria-prima deve ser avaliada através de testes em amostras representativas. As amostras retiradas para o teste de identificação podem ser utilizadas para este propósito. O número de amostras retiradas para o preparo de uma amostra representativa deve ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem. O número de amostras individuais que podem ser misturadas para formar uma amostra composta também deve ser definido levando em consideração a natureza do material, o conhecimento do fornecedor e a homogeneidade da composição da amostra.

17.17 Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado no ato do recebimento.

17.18 O fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida através da validação periódica dos resultados apresentados e através de auditorias às suas instalações o que não exclui a necessidade da realização do teste de identidade. Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais e sua autenticidade assegurada. Devem conter as seguintes informações:

- (a) identificação do fornecedor, assinatura do funcionário responsável;
- (b) nome e número de lote do material testado;
- (c) descrição das especificações e dos métodos utilizados; e
- (d) descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.

Controle em processo

17.19 Devem ser mantidos registros de controle em processo, os quais devem fazer parte do registro dos lotes.

Produtos terminados

17.20 Antes de serem liberados os lotes de produtos farmacêuticos deve ser assegurado, mediante ensaios laboratoriais, sua conformidade com as especificações estabelecidas.

17.21 Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas, devem ser reprovados.

Revisão do registro do lote

17.22 Os registros de produção e de controle devem ser revisados. Se determinado lote não atender às especificações ou apresentar qualquer divergência deve ser investigado. Se necessário, a investigação deve ser estendida aos demais lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter vinculação com o desvio detectado. Deve haver registro da investigação, o qual deve conter a conclusão a que se chegou e as ações de acompanhamento necessárias.

17.23 As amostras retidas de cada lote de produto terminado devem ser mantidas por, pelo menos, 12 (doze) meses após a data de vencimento do seu prazo de validade, exceto para Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV), que devem ser conservadas por, no mínimo, 30 (trinta) dias após o vencimento do prazo de validade. Em geral, os produtos terminados devem ser mantidos em suas embalagens finais e armazenados sob as condições recomendadas. Se o produto for embalado em embalagens grandes, excepcionalmente as amostras podem ser guardadas em recipientes menores com as mesmas características e armazenadas sob as condições recomendadas. As amostras de substâncias ativas devem ser retidas por, pelo menos, um ano após o vencimento dos prazos de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem. Amostras de outras matérias-primas (excipientes), exceto solventes, gases e água, devem ser retidas pelo período mínimo de dois anos, se assim permitirem os respectivos estudos de estabilidade efetuados pelo fabricante da matéria-prima. As quantidades de amostras de materiais e produtos retidos devem ser suficientes para possibilitar que sejam realizadas, pelo menos, duas reanálises completas.

Estudos de estabilidade

17.24 O Controle de qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel.

17.25 O controle de qualidade deve estabelecer datas e especificações de validade com base nos testes de estabilidade relativos a condições de armazenagem.

17.26 Deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo os seguintes elementos:

- (a) descrição completa do produto envolvido no estudo;
- (b) todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, de pureza e as características físicas, bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto;
- (c) previsão quanto a inclusão de um número suficiente de lotes;
- (d) cronograma de ensaio para cada produto;
- (e) instruções sobre condições especiais de armazenamento;
- (f) instruções quanto à retenção adequada de amostras; e
- (g) um resumo de todos os dados obtidos, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.

17.27 A estabilidade de um produto deve ser determinada antes da comercialização e deve ser repetidos após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem, etc.

ANEXO I

Produtos Estéreis

As diretrizes aqui apresentadas não substituem nenhuma seção anterior, mas reforçam pontos específicos sobre a fabricação de preparados estéreis, a fim de minimizar os riscos de contaminação por partículas viáveis ou não viáveis ou por substâncias pirogênicas.

1 Considerações gerais

1.1 A produção de preparações estéreis deve ser feita em áreas limpas, cuja entrada de pessoal e de materiais deve ser feita através de câmaras de passagem. As áreas devem ser mantidas dentro de padrões de limpeza apropriados e, devem conter sistemas de ventilação que utilizem filtros de eficiência comprovada.

1.2 As diversas operações envolvidas no preparo dos materiais (tais como: recipientes e tampas), no preparo do produto, no envase e na esterilização devem ser realizadas em áreas separadas dentro da área limpa. Estas áreas são classificadas em quatro diferentes classes (vide item 4.1 do Anexo I).

1.3 As operações de fabricação são divididas em duas categorias: a primeira, onde os produtos são esterilizados terminalmente e a segunda, onde parte ou todas as etapas do processo são conduzidas assepticamente.

2 Controle de Qualidade

2.1 As amostras coletadas para o ensaio de esterilidade devem ser representativas da totalidade do lote, devendo ser dada atenção especial nas partes do lote que representam maior risco de contaminação, como por exemplo:

- (a) produtos que tenham passado por processo de envase asséptico - as amostras devem incluir os recipientes do início e do fim do lote, e ainda após qualquer interrupção significativa do trabalho;
- (b) produtos que tenham sido esterilizados pelo calor na sua embalagem final - as amostras devem incluir embalagens das zonas potencialmente mais frias da carga.

2.2 O teste de esterilidade realizado no produto final deve ser considerado apenas como um dos últimos controles utilizados para assegurar a esterilidade do produto.

2.3 A esterilidade dos produtos terminados é assegurada por validação do ciclo de esterilização no caso dos produtos esterilizados terminalmente, e por meio de simulação com meios de cultura para produtos fabricados assepticamente. A documentação do lote e, no caso de processos assépticos, os registros de monitoramento ambiental, devem ser examinados em conjunto com os resultados dos testes de esterilidade. O procedimento do teste de esterilidade deve ser validado para cada produto. Os métodos farmacopéicos devem ser utilizados para a validação e desempenho do teste de esterilidade.

2.4 Para produtos injetáveis, a água para injetáveis e os produtos intermediários e terminados devem ser monitorados para endotoxinas, utilizando um método farmacopéico que tenha sido validado para cada

tipo de produto. Para soluções parenterais de grande volume, tal monitoramento de água ou intermediários também deve ser feito, além dos testes requeridos pela monografia aprovada do produto terminado. Quando uma amostra é reprovada em um teste, a causa da reprovação deve ser investigada e ações corretivas adotadas, quando necessário.

2.5 Os lotes que não foram aprovados no teste inicial de esterilidade, não podem ser aprovados com base em um segundo teste, salvo se for realizada uma investigação do tipo de microrganismo encontrado e dos registros sobre as condições ambientais e sobre o processamento dos lotes, e o resultado desta investigação demonstre que o teste inicial não era válido.

3 Sanitização

3.1 A sanitização das áreas limpas constitui um aspecto particularmente importante. Essas áreas devem ser limpas e sanitizadas freqüentemente de acordo com um programa específico aprovado pela Garantia da Qualidade. As áreas devem ser monitoradas regularmente para a detecção do surgimento de microorganismos resistentes. Tendo em vista, a limitada eficácia da radiação ultravioleta esta não deve ser utilizada como substituto nas operações de desinfecção química.

Tabela 1 – Limites para contaminação microbiológica

Classes	Amostra de ar (UFC/m ³)	Placas de Sedimentação (diâmetro 90mm) (UFC/4horas) ¹	Placas de contato (diâmetro de 55mm) (UFC/placa)	Teste de contato das luvas (5 dedos) (UFC/luva)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

¹As placas individuais de sedimentação podem ser expostas por menos de 4 horas

3.2 Os desinfetantes e os detergentes devem ser monitorados para detectar possível contaminação microbiana; as diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos e não devem ser guardadas por longos períodos de tempo, a menos que sejam esterilizadas. Os recipientes parcialmente esvaziados não devem ser completados. Os desinfetantes e detergentes utilizados nas classes A e B devem ser esterilizados antes do uso.

3.3 Deve ser realizado um controle microbiológico das diferentes classes das áreas limpas durante a operação. Quando forem realizadas operações assépticas, o monitoramento deve ser freqüente e os métodos, tais como placas de sedimentação, amostragem volumétrica de ar e de superfícies (ex. *swab* e placas de contato) devem ser usadas. As áreas não devem ser contaminadas pelos métodos de amostragem utilizados. Os resultados do monitoramento devem fazer parte da documentação do lote e revisados para fins de liberação do produto terminado. Superfícies e pessoal devem ser monitorados após a realização de operações críticas.

3.4 Devem ser estabelecidos limites de alerta e ação para a detecção de contaminação microbiológica, e para o monitoramento de tendência da qualidade do ar nas instalações. Os limites expressos em unidades formadoras de colônia (UFC) para o monitoramento microbiológico das áreas limpas em operação encontram-se descritos na Tabela 1.

4 Fabricação de preparações estéreis

4.1 As áreas limpas para a fabricação de produtos estéreis são classificadas de acordo com as suas condições ambientais. Cada operação de fabricação requer uma condição ambiental apropriada, em condição operacional, para minimizar o risco de contaminação microbiológica e por partículas do produto ou dos materiais utilizados.

Tabela 2 - Sistema de classificação do ar para a produção de produtos estéreis, segundo a norma ISO 14.644-1

Grau	Em repouso	Em operação
------	------------	-------------

	Número máximo de partículas permitido/m ³		Número máximo de partículas permitido/m ³	
	0,5 - 5,0 µm	Acima de 5,0 µm	0,5 - 5,0 µm	Acima de 5,0 µm
A	3 520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

Para alcançar as condições “em operação”, estas áreas devem ser desenhadas para atingir certos níveis especificados de pureza do ar na condição “em repouso”. A condição “em repouso” é definida como aquela onde a instalação está finalizada, os equipamentos de produção instalados e em funcionamento, mas não existem pessoas presentes. A condição “em operação” é definida como aquela em que a área está em funcionamento para uma operação definida e com um número especificado de pessoas presentes.

As áreas limpas utilizadas na fabricação de produtos estéreis são classificadas em quatro diferentes classes, sendo elas:

- Classe A: Zona de alto risco operacional, por exemplo, envase e conexões assépticas. Normalmente estas operações devem ser realizadas sob fluxo laminar. Os sistemas de fluxo laminar devem fornecer uma velocidade de ar homogênea de aproximadamente 0.45m/s ± 20% na posição de trabalho.
- Classe B: Para preparações assépticas e de envase, áreas circundantes à classe A.
- Classes C e D: Áreas limpas onde são realizadas etapas menos críticas na fabricação de produtos estéreis.

A classificação do ar para as quatro classes é dada na Tabela 2.

- Para alcançar as classes B, C e D, o número de trocas de ar deve ser apropriado ao tamanho da sala, aos equipamentos nela existentes e ao número de pessoas que trabalham na área. O número de trocas totais do ar da área deve ser no mínimo de 20 trocas/hora em uma sala com padrão apropriado de fluxo de ar com filtros HEPA.

Os diferentes sistemas de classificação de partículas para áreas limpas estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Comparação entre os diferentes sistemas de classificação para áreas limpas

<i>OMS (GMP)</i>	<i>Estados Unidos (209E)</i>	<i>Estados Unidos (habitual)</i>	<i>ISO/TC (209)</i>	<i>EEC (GMP)</i>
Classe A	M 3.5	Classe	ISO 5	Classe A
Classe B	M 3.5	100	ISO 5	Classe B
Classe C	M 5.5	Classe	ISO 7	Classe C
Classe D	M 6.5	100	ISO 8	Classe D
		Classe		
		10.000		
		Classe		
		100.000		

4.2 A condição “em repouso” descrita na Tabela 2 deve ser alcançada após a conclusão das operações, na ausência de pessoal e após um curto período de limpeza (cerca de 15-20 minutos). A condição “em operação” para a Classe A deve ser mantida nos arredores imediatos do produto sempre que ele estiver exposto ao ambiente. Pode haver dificuldade na demonstração de conformidade à classificação de ar no ponto de envase, durante esta operação, devido à formação de partículas/gotículas provenientes do próprio produto.

4.3 É necessário monitorar os níveis de partículas das áreas limpas durante as operações.

4.4 Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para o monitoramento de partículas e microbiológicos. Caso os limites sejam excedidos, ações corretivas devem ser tomadas, de acordo com o descrito nos procedimentos operacionais.

4.5 Os graus de cada área de produção são especificados nos itens a seguir e devem ser selecionados pelo fabricante com base no tipo de produto e nas validações correspondentes.

5 Produtos esterilizados terminalmente

5.1 Os materiais e a maioria dos produtos devem ser preparados em um ambiente no mínimo classe D para ser alcançada uma baixa contagem microbiana e de partículas, adequadas para filtração e esterilização. Quando o produto está sujeito a um alto risco de contaminação microbiana (ex. por ser altamente suscetível a crescimento microbiano, necessita ser mantido por um longo período de tempo antes da esterilização, ou não é necessariamente processado em recipientes fechados), a preparação deve ser feita em ambiente classe C.

5.2 O envase dos produtos esterilizados terminalmente deve ser feito em um ambiente, no mínimo, classe C.

5.3 Quando o produto está sujeito a um risco de contaminação pelo ambiente (ex. processo de envase lento, recipientes com uma grande abertura ou exposição destes por mais de alguns segundos antes do fechamento), o envase deve ser realizado em ambiente classe A, circundado por uma área, no mínimo, classe C.

5.4 O preparo de outros produtos estéreis, isto é, pomadas, cremes, suspensões e emulsões, assim como os enchimentos dos respectivos recipientes devem ser conduzidos, em geral, em ambiente de grau C, antes da esterilização final.

6 Preparação Asséptica

6.1 Os materiais devem ser manuseados em um ambiente no mínimo classe D após a lavagem. O manuseio de matérias-primas estéreis e materiais, a não ser que sujeitos a esterilização ou filtração esterilizante, deve ser realizado em um ambiente classe A circundado por um ambiente classe B.

6.2 A preparação de soluções que são esterilizadas por filtração durante o processo pode ser realizada em uma área classe C. Se as soluções não forem esterilizadas por filtração, a preparação dos materiais e produtos deve ser feita em um ambiente classe A circundado por um ambiente classe B.

6.3 O manuseio e envase de produtos preparados assepticamente, assim como o manuseio de equipamentos previamente esterilizados deve ser feito em um ambiente classe A, circundado por um ambiente classe B.

6.4 A transferência de recipientes parcialmente fechados, tais como os utilizados em liofilização, deve ser realizada em ambiente classe A circundado por ambiente classe B antes de completamente fechados, ou a transferência deve ocorrer em bandejas fechadas, em um ambiente classe B.

6.5 A preparação e envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis deve ser feita em ambiente classe A, circundado por ambiente classe B, quando o produto é exposto e posteriormente filtrado.

7 Produção

7.1 Devem ser tomadas precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todas as etapas de produção, incluindo as etapas anteriores à esterilização.

7.2 Os produtos de origem microbiológica com organismos vivos não podem ser produzidos ou envasados nas áreas utilizadas para a produção de outros medicamentos. Por outro lado, vacinas feitas com microrganismos inativados ou com extratos bacterianos podem ser envasadas, após sua inativação, nas mesmas instalações de outros medicamentos, desde que os procedimentos de inativação e limpeza sejam validados.

7.3 A validação dos processos assépticos deve incluir a simulação do processo utilizando meios de cultura. A forma do meio de cultura utilizado deve geralmente ser equivalente à forma farmacêutica do produto. O processo de simulação deve simular da forma mais fiel possível as operações de rotina, incluindo todas as etapas críticas subsequentes. Devem ser consideradas na simulação as condições de pior caso. A simulação deve ser repetida em intervalos regulares e sempre que houver alteração significativa nos equipamentos e processos. O número de recipientes utilizados em uma simulação com meio de cultura deve ser suficiente para validar a avaliação. Para pequenos lotes, o número de recipientes utilizados na simulação deve ser no mínimo igual ao tamanho do lote do produto.

7.4 Deve ser tomado cuidado para que os processos de validação, não influam negativamente nos processos de produção.

7.5 As fontes de provisão de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados regularmente, quanto à presença de contaminantes químicos e biológicos e, quando for o caso, deve também ser feito o controle para endotoxinas, a fim de que a água atenda às especificações apropriadas para seu uso. Devem ser mantidos registros dos resultados do monitoramento e das medidas adotadas.

7.6 As atividades desenvolvidas nas áreas limpas devem ser as mínimas possíveis, especialmente quando estiverem sendo realizadas operações assépticas. O movimento das pessoas deve ser metódico e controlado, com a finalidade de evitar um desprendimento excessivo de partículas e de microrganismos. A temperatura e a umidade do ambiente não devem ser desconfortavelmente altas devido à natureza dos uniformes utilizados.

7.7 A presença de recipientes e materiais que gerem partículas nas áreas limpas deve ser reduzida ao mínimo e evitadas completamente quando estiver sendo realizado um trabalho asséptico.

7.8 Após o processo final de limpeza ou de esterilização, o manuseio de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos deve ser efetuado de tal modo que não se contaminem novamente. Cada etapa do processamento dos componentes, recipientes de produto a granel e equipamentos deve ser identificada adequadamente.

7.9 O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos, bem como, o intervalo entre a esterilização e o uso, deve ser o menor possível e estar submetido a um limite de tempo apropriado às condições de armazenamento validadas.

7.10 O tempo entre o início do preparo de uma determinada solução e sua esterilização ou filtração através de filtro de retenção de bactérias, deve ser o menor possível. Deve ser estabelecido um tempo máximo permitido para cada produto, que leve em consideração sua composição e o método de armazenamento recomendado.

7.11 Todo gás destinado a auxiliar no processo de filtração ou envase de soluções deve passar através de filtro esterilizante.

7.12 A biocarga dos produtos deve ser monitorada antes da esterilização. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação antes da esterilização, que esteja relacionado com a eficiência do método que vai ser usado e com o risco de contaminação por substâncias pirogênicas. Todas as soluções, especialmente as soluções parenterais de grande volume devem ser filtradas, por filtros esterilizantes, se possível imediatamente antes do seu processo de enchimento. Quando soluções aquosas forem colocadas em recipientes selados, os orifícios compensadores de pressão devem estar protegidos, por exemplo, com filtros hidrofóbicos que impeçam a passagem de microrganismos.

7.13 Os componentes, recipientes de produtos a granel, equipamentos e/ou quaisquer outros artigos necessários na área limpa onde estiverem sendo desenvolvidas atividades assépticas, devem ser esterilizados e, sempre que possível, encaminhados para as áreas limpas através de esterilizadores dupla porta embutidos na parede. Outros procedimentos utilizados com o fim de não introdução de contaminantes na área limpa podem ser aceitos em algumas circunstâncias (por exemplo, invólucro triplo).

7.14 Qualquer procedimento novo de fabricação deve ser validado para comprovação de sua eficácia. A validação deve ser repetida a intervalos regulares ou quando forem feitas modificações significativas no processo ou nos equipamentos.

8 Esterilização

8.1 Quando possível, os produtos devem preferencialmente ser esterilizados por calor, em seu recipiente final. Quando a utilização do método de esterilização por calor não é possível devido à instabilidade da formulação, um método alternativo deve ser utilizado precedido de filtração e/ou processo asséptico.

8.2 A esterilização pode ser feita mediante a aplicação de calor seco ou úmido, por irradiação com radiação ionizante (mas não com radiação ultravioleta exceto se o processo for minuciosamente validado), outros agentes esterilizantes gasosos ou por filtração esterilizante com subsequente enchimento asséptico

dos recipientes finais estéreis. Cada método tem suas aplicações e limitações particulares. Quando for possível e praticável, a escolha do método deve ser a esterilização por calor.

8.3 A contaminação microbiológica das matérias-primas deve ser mínima e a biocarga deve ser monitorada antes da esterilização. As especificações devem incluir parâmetros para avaliação da qualidade microbiológica quando a necessidade para tal tenha sido indicada pelo monitoramento.

8.4 Todos os processos de esterilização devem ser validados, considerando as diferentes cargas. O processo de esterilização deve corresponder ao declarado no relatório técnico do Registro do Produto. Deve ser dada atenção especial quando forem utilizados métodos de esterilização que não estejam de acordo com aqueles descritos nas farmacopéias ou outros compêndios oficiais, ou quando forem utilizados para a esterilização de produtos que não sejam soluções aquosas ou oleosas simples.

8.5 Antes da adoção de qualquer processo de esterilização deve ser comprovada a sua eficácia e sua adequabilidade, por meio de medidas físicas e pelo uso de indicadores biológicos, no sentido de que sejam atingidas as condições de esterilização desejada em todos os pontos de cada tipo de carga a ser processada. Essa validação deve ser repetida em intervalos periódicos, pelo menos anualmente, e sempre que tiverem sido feitas mudanças significativas na carga a ser esterilizada ou no equipamento. Os resultados devem ser registrados.

8.6 Para uma esterilização efetiva, todo o material deve ser submetido ao tratamento requerido e o processo deve ser planejado, de forma a assegurar a efetiva esterilização.

8.7 Os indicadores biológicos devem ser considerados apenas como um método adicional de monitoramento dos processos de esterilização. Eles devem ser estocados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante e sua qualidade checada por controles positivos. Se forem utilizados, devem ser tomadas precauções estritas para evitar a contaminação microbiana a partir dos destes.

8.8 Devem ser estabelecidos meios claros para diferenciação dos produtos e materiais que tenham sido esterilizados daqueles que não o foram. Cada recipiente, bandeja ou outro tipo de transportador de produtos ou de materiais deve ser visivelmente identificado com o nome do material ou do produto, seu número de lote e a indicação se foram ou não esterilizados. Quando apropriado, podem ser utilizados indicadores tais como fita de autoclave, para indicar se determinado lote (ou sub-lote) foi ou não submetido ao processo de esterilização. Porém, estes tipos de indicadores não fornecem informações confiáveis que provem que o lote foi de fato esterilizado.

8.9 Devem ser mantidos os registros de cada ciclo de esterilização. Eles devem ser aprovados como parte do procedimento de liberação do lote.

9 Esterilização por calor

9.1 Cada ciclo de esterilização por calor deve ser registrado com equipamentos apropriados, com confiabilidade e precisão adequados, (por exemplo: um gráfico de tempo/temperatura com escala suficientemente ampla). A temperatura deve ser registrada a partir de uma sonda instalada no ponto mais frio da câmara de esterilização, ponto este, determinado durante o processo de qualificação. A temperatura deve ser conferida, preferencialmente contra um sensor de temperatura independente, localizado na mesma posição. Os registros do ciclo de esterilização devem fazer parte da documentação do lote. Podem também ser utilizados indicadores químicos e biológicos, não devendo estes substituir os controles físicos.

9.2 Deve ser dado tempo suficiente para que a totalidade da carga atinja a temperatura necessária, antes que sejam iniciadas as medições do tempo de esterilização. Esse tempo deve ser determinado para cada tipo de carga a ser processada.

9.3 Após a fase de temperatura máxima do ciclo de esterilização por calor, devem ser tomadas as precauções necessárias para impedir a contaminação da carga esterilizada, durante a fase de resfriamento. Qualquer fluido ou gás utilizado na fase de resfriamento que entre em contato com o produto deve ser esterilizado.

10 Esterilização por calor úmido

10.1 A esterilização por calor úmido é indicada no caso de materiais permeáveis ao vapor de água e a soluções aquosas. A temperatura e a pressão devem ser utilizadas para monitorar o processo. A sonda do registrador de temperatura deve ser independente da sonda utilizada pelo controlador da autoclave e deve

haver um indicador de temperatura, cuja leitura durante o processo de esterilização deve ser rotineiramente verificada, por comparação com os valores obtidos no gráfico. No caso de autoclaves que disponham de um dreno na parte inferior da câmara de esterilização, também é necessário registrar a temperatura nessa posição, durante todo o processo de esterilização. Quando uma fase de vácuo faz parte do ciclo de esterilização, devem ser feitos controles periódicos da hermeticidade da câmara.

10.2 Os materiais a serem esterilizados (quando não são produtos contidos em recipientes selados) devem ser embrulhados em materiais que permitam a remoção de ar e a penetração de vapor e ainda que evitem a recontaminação após a esterilização. Todas as partes da carga da autoclave devem estar em contato com o vapor saturado ou com a água, à temperatura exigida e durante todo o tempo estipulado.

10.3 Deve ser assegurado que o vapor utilizado na esterilização seja de qualidade adequada ao processo e que não contenha aditivos em quantidades que possam causar contaminação do produto ou do equipamento.

11 Esterilização por calor seco

11.1 A esterilização por calor seco pode ser adequada para líquidos não aquosos ou produtos em pó. O processo de esterilização por calor seco deve incluir a circulação forçada de ar dentro da câmara de esterilização e a manutenção de pressão positiva, a fim de evitar a entrada de ar não estéril. Se for inserido ar dentro da câmara, este deve ser filtrado através de filtro esterilizante. Quando o processo de esterilização por calor seco for também utilizado para remoção de pirogênicos, devem ser realizados ensaios que utilizem endotoxinas, como parte da validação.

12 Esterilização por radiação

12.1 A esterilização por radiação é utilizada principalmente com materiais e produtos sensíveis ao calor. Por outro lado, muitos medicamentos e alguns materiais de embalagem são sensíveis à radiação. Portanto, esse método somente deve ser aplicado quando não há efeitos nocivos ao produto, comprovados experimentalmente. A radiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização.

12.2 Se a esterilização por radiação for realizada por contrato com terceiros, o fabricante tem a responsabilidade de garantir que as exigências previstas no item anterior sejam cumpridas e que o processo de esterilização seja validado. As responsabilidades do operador da planta de radiação (ex. uso da dose correta) devem ser especificadas.

12.3 Durante o processo de esterilização as doses de radiação utilizadas devem ser medidas. Com esse propósito, devem ser utilizados dosímetros que sejam independentes da quantidade de dose aplicada e que indiquem a quantidade real das doses de radiação recebidas pelo produto. Os dosímetros devem ser incluídos na carga em número suficiente e tão próximos uns dos outros que permitam assegurar que há sempre um dosímetro na câmara de radiação. Quando forem utilizados dosímetros plásticos, devem ser usados dentro do limite de tempo estabelecido após suas calibrações. Igualmente as leituras dos valores devem ser feitas tão próximas quanto possível da incidência da radiação. Os indicadores biológicos somente podem ser utilizados como meio de controle adicional. Discos coloridos sensíveis à radiação podem ser utilizados para diferenciar as embalagens que foram submetidas à radiação, daquelas que não o foram; os mesmos não podem ser considerados como indicadores de garantia da esterilidade. Toda a informação obtida durante o processo deve ser registrada na documentação do lote.

12.4 Os métodos de validação dos processos utilizados devem assegurar que os efeitos das variações da densidade do material das embalagens foram considerados.

12.5 Os procedimentos para a manipulação dos materiais devem assegurar que não há possibilidade de se misturar os produtos irradiados com os não irradiados. Cada embalagem deve ter um indicador sensível às radiações que identifique aquelas que foram irradiadas.

12.6 A dose de radiação total deve ser aplicada por um período de tempo pré- estabelecido.

13 Esterilização por gases e fumigantes

13.1 Este método de esterilização somente deve ser usado quando não houver nenhum outro método viável.

13.2 Vários gases e fumigantes podem ser usados para esterilização (ex. óxido de etileno, vapores de peróxido de hidrogênio). O óxido de etileno deve ser usado somente quando nenhum outro método for aplicável. Durante a validação do processo, deve ser comprovado que não há efeitos nocivos para o produto e que o tempo de ventilação é suficiente para que os resíduos do gás e dos produtos reativos

estejam abaixo do limite definido como aceitável para o produto. Estes limites devem ser incorporados às especificações.

13.3 É essencial o contato direto entre o gás e os microorganismos. Precauções devem ser adotadas para evitar a presença de organismos que possam estar contidos em materiais tais como cristais ou proteínas secas. A natureza e a quantidade dos materiais de embalagem podem afetar significativamente o processo.

13.4 Antes de serem submetidos à ação do gás, os materiais devem alcançar e manter o equilíbrio com a temperatura e a umidade exigidas pelo processo. O tempo utilizado nesse processo deve ser considerado, de modo a minimizar o tempo anterior à esterilização.

13.5 Cada ciclo de esterilização deve ser monitorado com indicadores biológicos adequados, deve ser utilizado um número apropriado dos mesmos, distribuídos por toda a carga. A informação assim obtida deve fazer parte da documentação do lote.

13.6 Os indicadores biológicos devem ser conservados e utilizados conforme as instruções do fabricante e seus desempenhos devem ser conferidos através de controles positivos.

13.7 Para cada ciclo de esterilização, devem ser mantidos registros do tempo do ciclo de esterilização, da pressão, da temperatura e da umidade dentro da câmara durante o processo e da concentração do gás. A pressão e a temperatura devem ser registradas em gráfico durante todo o ciclo. Os registros devem fazer parte da documentação do lote.

13.8 Após a esterilização, a carga deve ser armazenada de forma controlada, sob condições de ventilação, para que a presença de gás residual e de produtos reativos decaia aos níveis aceitáveis. Este processo deve ser validado.

14 Processo asséptico e esterilização por filtração

14.1 O objetivo do processo asséptico é manter a esterilidade de um produto que é preparado a partir de componentes, os quais foram esterilizados por um dos métodos acima mencionados.

14.2 As condições de operação devem prevenir a contaminação microbiana.

14.3 Durante o processo asséptico deve ser dada atenção especial aos seguintes itens, de forma a manter a esterilidade dos componentes e produtos:

- (a) o ambiente;
- (b) o pessoal;
- (c) as superfícies críticas;
- (d) procedimentos de esterilização e transferência de recipientes/tampas
- (e) o período máximo de armazenamento do produto antes do envase e
- (f) o filtro esterilizante.

14.4 Determinadas soluções e líquidos que não podem ser esterilizados em seus recipientes finais, podem ser filtrados para recipientes previamente esterilizados, através de filtros estéreis, que possuam tamanho de poro nominal de 0,22 μm (ou menos) ou que tenham propriedades semelhantes para a retenção de microorganismos. Tais filtros podem remover bactérias e fungos, mas não todos os vírus ou micoplasmas. Deve ser considerada a possibilidade de se complementar o processo de filtração com algumas fases de aquecimento.

14.5 Devido aos potenciais riscos adicionais do método de filtração quando comparado com outros processos de filtração, é recomendável a utilização de um filtro de camada dupla ou uma filtração adicional imediatamente antes do envase. A filtração esterilizante final deve ser realizada o mais próximo possível do ponto de enchimento.

14.6 Não devem ser utilizados filtros que soltem fibras. A utilização de filtros de amianto deve ser absolutamente excluída.

14.7 A integridade do filtro deve ser conferida através de um método apropriado, tais como o ensaio de "ponto de bolha", fluxo difusivo ou teste de retenção da pressão, imediatamente após o uso. Recomenda-se, também, a realização do teste de integridade do filtro antes do uso. O tempo gasto para filtrar um volume conhecido de uma determinada solução e a diferença de pressão utilizada devem ser determinados durante a validação do processo. Quaisquer diferenças significativas em relação aos

parâmetros estabelecidos devem ser registradas e investigadas. Os resultados destas verificações devem ser anotados na documentação do lote. A integridade dos filtros críticos de gases e de ar deve ser confirmada após o uso. A integridade dos outros filtros deve ser confirmada em intervalos apropriados. Deve-se considerar o aumento do monitoramento da integridade dos filtros nos processos que envolvem condições drásticas, como por exemplo, a circulação de ar em alta temperatura.

14.8 O mesmo filtro não deve ser utilizado por mais que um dia de trabalho a menos que tal uso tenha sido validado.

14.9 O filtro não deve afetar o produto, removendo seus ingredientes ou acrescentando outras substâncias.

15 Pessoal

15.1 Somente o número mínimo de pessoas requerido deve estar presente nas áreas limpas; isto é particularmente importante durante os processos assépticos. Se possível, as inspeções e os controles devem ser realizados do lado de fora dessas áreas.

15.2 Todo pessoal (inclusive de limpeza e de manutenção) que desenvolva atividades nessas áreas deve receber treinamento inicial e regular em disciplinas relevantes à produção de produtos estéreis, incluindo referência a questões de higiene pessoal e a conceitos básicos de microbiologia. Caso seja necessário o ingresso nessas áreas de pessoas que não tenham recebido treinamento (ou seja, pessoas contratadas para construção ou para fazer manutenção), devem ser tomados cuidados específicos quanto à supervisão das mesmas.

15.3 Os funcionários que estiverem participando de atividades relacionadas à produção de produtos em substrato de tecido animal ou de culturas de microrganismos diferentes daqueles utilizados no processo de fabricação em curso, não devem entrar nas áreas de produção de produtos estéreis, a menos que sejam aplicados procedimentos de descontaminação previamente estabelecidos.

15.4 A adoção de altos padrões de higiene pessoal e de limpeza é essencial. As pessoas envolvidas na fabricação de medicamentos devem ser instruídas para comunicar a seu superior, qualquer alteração de sua condição de saúde, que possa contribuir na disseminação de contaminantes. É recomendável a realização de exames periódicos de saúde. As ações a serem tomadas com relação às pessoas que possam estar introduzindo riscos microbiológicos indevidos devem ser tomadas por pessoal competente designado para tal.

15.5 As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para dentro das áreas limpas. As pessoas que entrarem nos vestiários destas áreas já devem estar com os uniformes padrões da fábrica. Os processos de troca de roupa e de higienização devem seguir procedimentos escritos, elaborados para minimizar a contaminação da área limpa de paramentação, ou a condução de contaminantes para as áreas limpas.

15.6 Os relógios de pulso e as jóias não devem ser usados nas áreas limpas, bem como, produtos cosméticos que possam desprender partículas.

15.7 As roupas utilizadas devem ser apropriadas ao processo e à classificação da área limpa onde o pessoal estiver trabalhando, devendo ser observado:

Grau D: O cabelo, a barba e o bigode devem ser cobertos. Devem ser usadas vestimentas protetoras e sapatos próprios para a área ou protetores de calçados. Medidas apropriadas devem ser tomadas a fim de evitar qualquer contaminação proveniente das áreas externas.

Grau C: O cabelo, a barba e o bigode devem ser cobertos. Devem ser usadas vestimentas apropriadas, amarradas no pulso e com gola alta. A roupa não pode soltar fibras ou partículas. Além disso, devem ser usados sapatos próprios para a área ou protetores de calçados.

Graus A/B: Deve ser usado capuz que cubra totalmente o cabelo, a barba e o bigode, a borda inferior do mesmo deve ser colocada para dentro da vestimenta. Deve ser usada máscara de rosto, a fim de evitar que sejam espalhadas gotas de suor. Devem ser usadas luvas esterilizadas de borracha, sem pó, além de botas desinfetadas ou esterilizadas. As barras da calça devem ser colocadas para dentro das botas, assim como as mangas colocadas para dentro das luvas. A roupa protetora não deve soltar nenhuma fibra ou partícula e deve reter as partículas liberadas pelo corpo de quem a esteja utilizando.

15.8 As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para as áreas de paramentação que dão acesso às áreas de graus B e C. Todos os funcionários que estiverem trabalhando em salas do grau A e B devem receber roupas limpas e esterilizadas a cada sessão de trabalho. As luvas devem ser regulamente desinfetadas durante as operações, assim como as máscaras e luvas trocadas a cada sessão de trabalho. O uso de vestimentas descartáveis pode ser necessário.

15.9 As roupas utilizadas nas áreas limpas devem ser lavadas e limpas, de forma a evitar a liberação de contaminantes nas áreas onde vão ser utilizadas. É recomendável contar com uma lavanderia destinada exclusivamente para este tipo de roupa. Roupas danificadas pelo uso podem aumentar o risco de liberação de partículas. As operações de limpeza e esterilização devem seguir os Procedimentos Operacionais Padrão –POPs.

16 Instalações

16.1 Todas as instalações, sempre que possível, devem ser projetadas de modo a evitar a entrada desnecessária do pessoal de supervisão e de controle. As áreas de grau B devem ser projetadas de forma tal que todas as operações possam ser observadas do lado de fora.

16.2 Nas áreas limpas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis, a fim de minimizar o acúmulo ou a liberação de partículas ou microrganismos, permitindo a aplicação repetida de agentes de limpeza e desinfetantes, quando for o caso.

16.3 Para reduzir o acúmulo de poeira e facilitar a limpeza, nas áreas limpas não devem existir superfícies que não possam ser limpas. As instalações devem ter o mínimo de saliências, prateleiras, armários e equipamentos. As portas devem ser construídas, de forma a evitarem superfícies que não possam ser limpas; as portas corredeiras não devem ser utilizadas.

16.4 Os forros devem ser selados de forma que seja evitada a contaminação proveniente do espaço acima dos mesmos.

16.5 As tubulações, dutos e outras utilidades devem ser instalados de forma que não criem espaços de difícil limpeza.

16.6 As pias e os ralos sempre que possível, devem ser evitados e não devem existir nas áreas A/B onde estiverem sendo realizadas operações assépticas. Quando precisarem ser instaladas, devem ser projetadas, localizadas e mantidas de modo a minimizarem os riscos de contaminação microbiana, devem conter sifões eficientes, fáceis de serem limpos e que sejam adequados para evitarem refluxo de ar e líquidos. As canaletas no solo, caso presentes, devem ser abertas, de fácil limpeza e estar conectadas a ralos externos de modo que a introdução de contaminantes microbianos seja evitada.

16.7 Os vestiários das áreas limpas devem ser projetados sob a forma de antecâmaras fechadas e utilizados de modo a permitir a separação de diferentes estágios de mudanças de roupa, minimizando assim, a contaminação microbiana e de partículas oriundas das roupas protetoras. Além disso, os vestiários devem ser insuflados, de modo eficaz com ar filtrado. A utilização de vestiários separados de entrada e de saída das áreas limpas pode ser necessária em algumas ocasiões. As instalações destinadas à higienização das mãos devem ser localizadas somente nos vestiários, nunca nos lugares onde se efetuam operações assépticas.

16.8 As duas portas das antecâmaras não podem estar simultaneamente abertas, devendo haver um sistema que o impeça. Deve existir um sistema de alarme, sonoro e/ou luminoso, que alerte para a situação indicada.

16.9 As áreas limpas devem ter um sistema de ventilação que insufla ar filtrado e que mantenha uma pressão positiva da área em relação às zonas circundantes. A ventilação deve ser eficiente e adequada às condições exigidas. As salas adjacentes de diferentes graus devem possuir uma pressão diferencial de aproximadamente 10-15 pascais (valor de referência). Especial atenção deve ser dada as zonas de maior risco, onde o ar filtrado entra em contato com os produtos e os componentes limpos. Pode ser necessário que as diversas recomendações relativas ao suprimento de ar e aos diferenciais de pressão sejam modificadas no caso de ser necessária a contenção de materiais patogênicos, altamente tóxicos, radioativos ou materiais com vírus vivos ou bacterianos. Em alguns processos, pode ser necessária a utilização de instalações destinadas à descontaminação e ao tratamento do ar que estiver saindo da área limpa.

16.10 Deve ser demonstrado que o sistema de ar não constitui risco de contaminação. Deve ser assegurado que o mesmo não permita a disseminação de partículas originadas das pessoas, equipamentos ou operações, para as zonas de produção de maior risco.

16.11 Um sistema de alarme deve ser instalado para indicar a ocorrência de falhas no sistema de ventilação. Além disso, deve ser colocado um indicador de diferencial de pressão entre as áreas onde tal diferença for importante. As diferenças de pressão devem ser registradas regularmente.

16.12 Deve ser evitado o acesso desnecessário de materiais e pessoas às áreas críticas. Quando necessário o acesso deve ser realizado através de barreiras físicas.

17 Equipamentos

17.1 Não devem ser utilizadas esteiras transportadoras que interliguem áreas limpas de grau A ou B às áreas que apresentem grau de classificação de ar inferior, a menos que a própria esteira transportadora seja continuamente esterilizada (por exemplo: um túnel esterilizador).

17.2 Quando possível, os equipamentos utilizados na produção de produtos estéreis, devem ser escolhidos de forma que possam ser esterilizados por vapor, por calor seco ou por outro método.

17.3 Sempre que for possível, a disposição dos equipamentos e das utilidades deve ser projetada e instalada de modo que as operações de manutenção e de reparo possam ser feitas pelo lado de fora das áreas limpas. Os equipamentos que tiverem de ser removidos para manutenção devem ser novamente esterilizados depois de serem remontados.

17.4 Quando a manutenção dos equipamentos for feita dentro de áreas limpas, devem ser utilizados instrumentos e ferramentas também limpas/desinfetadas. Se os padrões de limpeza exigidos e/ou de assepsia das áreas não tiverem sido mantidos durante o serviço de manutenção, as áreas devem ser desinfetadas, para que a produção seja reiniciada.

17.5 Todos os equipamentos, incluindo os esterilizadores, os sistemas de filtração de ar e os sistemas de produção de água, devem ser submetidos a um plano de manutenção periódica, validação e monitoramento. A aprovação do uso dos equipamentos deve ser documentada, após o serviço de manutenção.

17.6 As instalações de tratamento e de distribuição de água devem ser projetadas, construídas e mantidas de forma a assegurar a produção confiável de água de qualidade apropriada. O sistema não deve ser operado além de sua capacidade instalada. Consideração deve ser dada, incluindo um programa de monitoramento na manutenção do sistema de água. A água para injetáveis deve ser produzida, estocada e distribuída de maneira a prevenir o crescimento de microorganismos, por exemplo, pela circulação constante à temperatura acima de 70°C ou não mais que 4°C.

18 Finalização das etapas de fabricação

18.1 Os recipientes devem ser selados mediante procedimentos adequados, devidamente validados. Amostras devem ser controladas em relação a sua integridade, segundo procedimentos estabelecidos. No caso de recipientes fechados a vácuo, as amostras devem ser controladas para verificar a manutenção do vácuo conforme período de tempo pré-determinado.

18.2 Os recipientes finais que contenham produtos parenterais devem ser inspecionados individualmente. Se a inspeção for visual, deve ser feita sob condições adequadas e controladas de luz e de contraste. Os operadores destinados a este trabalho devem ser submetidos a exames de acuidade visual periódicos, considerando as lentes corretivas, se for o caso, e ter intervalos de descanso freqüentes no período de trabalho. Se forem utilizados outros métodos de inspeção, o processo deve ser validado e a confiabilidade do equipamento deve ser verificada periodicamente. Os resultados devem ser registrados.

19 Tecnologia de Isoladores

19.1 A utilização da tecnologia de isoladores para minimizar as intervenções humanas nas áreas de produção pode resultar em um significativo decréscimo do risco de contaminação microbiológica proveniente do ambiente em produtos preparados assepticamente.

19.2 A entrada e a retirada de materiais do isolador é uma das principais fontes de contaminação.

19.3 A classificação do ar requerida para o ambiente circundante ao isolador depende do seu desenho e da sua aplicação. O ambiente circundante deve ser controlado e para processos assépticos deve haver uma classificação de no mínimo grau D.

19.4 Os isoladores somente devem ser utilizados após validação. A validação deve considerar todos os fatores críticos da tecnologia de isoladores como por exemplo, a qualidade interna e externa do isolador, sanitização, processo de transferência de materiais e integridade do isolador.

19.5 O monitoramento deve ser realizado rotineiramente e deve incluir testes de vazamento do isolador e das luvas/mangas.

20 Tecnologia de Sopros/Envase/Selagem (*Blow/fill/seal technology*)

20.1 As unidades de sopros/envase/selagem são equipamentos desenhados para em uma operação contínua formar recipientes a partir de granulados termoplásticos, envasar e selar. Equipamentos de sopros/envase/selagem usados para operações assépticas, os quais sejam dotados de um sistema de insuflamento de ar grau A, podem ser instalados em ambiente no mínimo grau C, desde que sejam utilizadas vestimentas para grau A/B. O ambiente deve cumprir com os limites de partículas viáveis e não viáveis. Os equipamentos de sopros/envase/selagem usados na produção de produtos esterilizados terminalmente devem ser instalados em ambiente no mínimo grau D.

20.2 Devem ser verificados no mínimo os seguintes parâmetros:

- desenho e qualificação de equipamentos;
- validação e reprodutibilidade da limpeza no local e esterilização no local;
- classificação de limpeza da área onde o equipamento está instalado;
- treinamento e vestimenta dos operadores;
- intervenções nas zonas críticas do equipamento, incluindo qualquer montagem asséptica anterior ao início do envase.

ANEXO II

Produtos biológicos

1 Alcance

1.1 O objetivo deste capítulo é complementar as "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos", reforçando os pontos específicos sobre a fabricação de produtos biológicos.

1.2 Os procedimentos regulamentares necessários para o controle de produtos biológicos são, em grande parte, determinados pela origem dos produtos e pelas tecnologias de fabricação utilizadas. Os procedimentos de fabricação contidos neste regulamento incluem: crescimento de cepas de microrganismos e de células eucarióticas; extração de substâncias a partir de tecidos ou fluidos biológicos de origem humana, animal ou vegetal (alergênicos); técnica de DNA recombinante (rDNA); técnica de hibridoma; multiplicação de microrganismos em embriões ou em animais.

1.3 Os produtos biológicos fabricados com estas tecnologias incluem alergênicos, antígenos, vacinas, hormônios, citocinas, enzimas, derivados de plasma humano, soros hiperimunes (heterólogos), imunoglobulinas (incluindo anticorpos monoclonais), produtos de fermentação (incluindo produtos derivados de rDNA) e agentes de diagnóstico para uso "in vitro".

2 Considerações gerais

2.1 A fabricação de produtos biológicos deve ser feita de acordo com os princípios básicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Em consequência, os pontos tratados neste Anexo são considerados complementares às normas gerais estabelecidas nas "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos" e relacionam-se especificamente com a produção e controle de qualidade de medicamentos biológicos.

2.2 A forma como se produzem, inspecionam e administram os produtos biológicos tornam necessárias certas precauções especiais. Ao contrário dos produtos farmacêuticos convencionais, que normalmente são fabricados e controlados por técnicas químicas e físicas reprodutíveis, os produtos biológicos são fabricados com tecnologias que envolvem processos e materiais biológicos nem sempre reprodutíveis.

2.3 Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca e portanto, a degradação e a natureza dos subprodutos não são constantes. Por esta razão, na fabricação de produtos

biológicos é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF, durante todas as fases de produção.

2.4 O controle de qualidade dos produtos biológicos quase sempre implica no emprego de técnicas biológicas que têm uma variabilidade maior que as determinações físico-químicas. O controle durante o processo adquire grande importância na produção dos produtos biológicos, porque certos desvios de qualidade não são detectados nos ensaios de controle de qualidade realizados no produto terminado.

3 Pessoal

3.1 Durante a jornada de trabalho, o pessoal não deve passar das áreas onde se manipulam microrganismos ou animais vivos para instalações onde se trabalha com outros produtos ou organismos, a menos que, se apliquem medidas de descontaminação definidas, inclusive a troca de uniforme e calçados.

3.2 O pessoal designado para a produção deve ser distinto do pessoal responsável pelos cuidados dos animais.

3.3 Todo pessoal envolvido direta ou indiretamente na produção, manutenção, controle e biotérios deve ser imunizado com vacinas específicas e, quando necessário, submetido a provas periódicas para detecção de sinais de doenças infecto-contagiosas.

3.4 Quando se fabricam vacinas BCG, o acesso às áreas de produção deve ser restrito ao pessoal cuidadosamente monitorado por exames médicos periódicos.

3.5 No caso da fabricação de derivados de sangue ou de plasma humano, deve-se imunizar o pessoal com a vacina contra a hepatite B.

4 Instalações e Equipamentos

4.1 Deve-se evitar a disseminação pelo ar, dos microrganismos patógenos manipulados na produção.

4.2 As áreas utilizadas no trabalho com tecidos animais e microrganismos não utilizados no processo de produção, assim como, onde são realizados os ensaios com animais ou microrganismos, devem ser separadas das instalações utilizadas na produção de produtos biológicos estéreis, com sistemas de ventilação independente e pessoal distinto.

4.3 Nas áreas utilizadas para a produção de produtos em campanha, o projeto das instalações e a disposição dos equipamentos devem permitir limpeza e sanitização rigorosas após a produção, e quando necessário, a descontaminação eficaz através de esterilização e/ou fumigação. Todos os processos utilizados devem ser validados.

4.4 Os microrganismos vivos devem ser manipulados em equipamentos e com procedimentos que assegurem a manutenção da pureza das culturas, bem como, proteja o operador da contaminação com o referido microrganismo.

4.5 Produtos biológicos, como vacinas com microrganismos mortos, toxóides, extratos de bactérias, inclusive os preparados pelas técnicas de DNA recombinante, podem, uma vez inativados, ser envasados nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos estéreis, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo, limpeza e esterilização.

4.6 Produtos biológicos provenientes de microrganismos esporulados devem ser manipulados em instalações exclusivas para este grupo de produtos, até que se termine o processo de inativação. Quando se tratar de *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*, devem ser utilizadas instalações isoladas e destinadas exclusivamente, para cada um desses produtos.

4.7 Quando em uma instalação ou conjunto de instalações se realizam preparações de microrganismos esporulados para produção em campanha, deve ser produzido somente um produto de cada vez.

4.8 As etapas até a inativação viral da fabricação de produtos derivados do sangue ou plasma humanos, devem ser realizadas em instalações e equipamentos destinados exclusivamente para esse propósito. Porém, uma vez inativados, podem, ser envasados nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos estéreis, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo, limpeza e esterilização. Todos os processos utilizados devem ser validados e o risco deve ser avaliado.

4.9 A contaminação cruzada deve ser evitada através da adoção das seguintes medidas, quando aplicável:

- (a) realizar a produção e o envase em áreas segregadas;
- (b) evitar a produção de diferentes produtos ao mesmo tempo; a menos que estejam efetivamente em áreas fisicamente separadas;
- (c) transferir os materiais biológicos com segurança;
- (d) trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes,
- (e) limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos;
- (f) tomar precauções contra os riscos de contaminação causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno acidental do ar eliminado;
- (g) utilizar "sistemas fechados" na produção;
- (h) tomar precauções para prevenir a formação de aerossóis (principalmente por centrifugação e misturas);
- (i) proibir a entrada de amostras de espécimes patológicas não utilizadas no processo de produção nas áreas utilizadas para a produção de substâncias biológicas;
- (j) utilizar recipientes esterilizados e, quando apropriado, recipientes com carga microbiana documentadamente baixa.

4.10 A preparação de produtos estéreis deve ser realizada em área limpa com pressão positiva de ar. Porém, todos os organismos considerados patógenos devem ser manipulados com pressão negativa de ar, em locais especialmente reservados para esse propósito, de acordo com as normas de isolamento para o produto em questão.

4.11 As áreas onde se manipulam microorganismos patógenos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar e este não deve ser recirculado. O ar deve ser eliminado através de filtros esterilizantes cujo funcionamento e eficiência devem ser verificados periodicamente. Os filtros utilizados devem ser incinerados após o descarte.

4.12 Quando forem utilizados na produção de produtos microorganismos patógenos, a área de produção deve possuir sistemas específicos de descontaminação dos efluentes.

4.13 As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos equipamentos devem ser projetados de forma a facilitar sua limpeza e esterilização.

4.14 Os filtros de ventilação devem ser hidrofóbicos e devem ser validados para seu uso proposto.

4.15 Pode-se conservar nas áreas de produção pequenas quantidades de substâncias a serem utilizadas durante o processo de produção, desde que não sejam devolvidas ao almoxarifado.

5 Instalações para os animais

5.1 Os animais empregados na produção e no controle de qualidade devem ser alojados em instalações independentes das demais áreas da empresa, com sistemas independentes de ventilação.

5.2 O projeto das instalações e os materiais de construção utilizados devem permitir a manutenção das áreas em condições higiênicas e possuir proteção contra entrada de insetos e de outros animais.

5.3 O pessoal que trabalha com animais deve utilizar vestimentas de uso exclusivo da área.

5.4 As instalações para o cuidado dos animais devem incluir área de isolamento para a quarentena de animais que ingressam e área para armazenar os alimentos.

5.5 A área de inoculação dos animais deve ser distinta daquela destinada à realização de necropsia.

5.6 Deve existir instalação para a desinfecção das gaiolas e, se possível, com esterilização por vapor.

5.7 É necessário controlar e registrar o estado de saúde dos animais utilizados.

5.8 São necessárias precauções especiais quando se utilizam macacos na produção ou no controle de qualidade.

5.9 Os dejetos e cadáveres de animais devem ser eliminados com segurança, descontaminados por esterilização e, se possível, incinerados.

ANEXO III

Validação

1. Introdução

A validação é uma parte essencial de Boas Práticas de Fabricação (BPF). Portanto, é um elemento da garantia da qualidade associado a um produto ou processo em particular. Os princípios básicos da garantia de qualidade têm como objetivo a produção de produtos adequados ao uso pretendido.

Estes princípios são:

- A qualidade, a segurança e a eficácia devem ser projetadas e definidas para o produto.
- A qualidade não pode ser inspecionada ou testada no produto.
- Cada etapa crítica do processo de fabricação deve ser validada. Outras etapas do processo devem estar sob controle para que os produtos sejam consistentemente produzidos e que atendam a todas as especificações definidas e requisitos de qualidade.

A validação de processos e sistemas é fundamental para se atingir os objetivos. É por meio do projeto e validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados irão consistentemente atender as suas especificações.

A documentação associada à validação inclui:

- procedimentos operacionais padrão (POP);
- especificações;
- Plano Mestre de Validação (PMV);
- Protocolos e relatórios de qualificação;
- Protocolos e relatórios de validação.

A implementação do trabalho de validação requer recursos consideráveis, tais como:

- Tempo: geralmente o trabalho de validação está sujeito a cronogramas rigorosos.
- Financeiro: a validação frequentemente requer o tempo de pessoal especializado e tecnologia de alto custo.
- Humano: a validação requer a colaboração de especialistas de diferentes áreas (ex. equipe multidisciplinar, compreendendo a garantia de qualidade, engenharia, produção e outras áreas, dependendo do produto e do processo a ser validado).

2. Relação entre validação e qualificação

A validação e a qualificação são componentes essencialmente de mesmo conceito. O termo qualificação é normalmente usado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação aplicada a processos. Assim, a qualificação constitui-se uma parte da validação.

3. Validação

3.1 Abordagens para validação

3.1.1 Existem duas abordagens básicas para a validação – uma baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação concorrente e prospectiva), e uma baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva). Sempre que possível, a validação prospectiva é preferível. A validação retrospectiva não é mais encorajada e não é aplicável à fabricação de produtos estéreis.

3.1.2 A validação concorrente e a validação prospectiva podem incluir:

- teste abrangente do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites de confiança para os resultados individuais) e a demonstração da homogeneidade intra e entre lotes.
- simulação das condições do processo;
- Testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo; e
- controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

3.2 Escopo da validação

3.2.1 Deve haver um sistema suficiente e apropriado, incluindo estrutura organizacional e da documentação, pessoal suficiente e recursos financeiros para a realização da validação no prazo previsto. A Gerência e as pessoas responsáveis pela Garantia de Qualidade devem estar envolvidas.

3.2.2 Pessoal com experiência e qualificação apropriada deve ser responsável pela realização da validação. Eles devem representar diferentes departamentos dependendo do trabalho de validação a ser realizado.

3.2.3 Deve haver uma boa preparação e planejamento antes da realização da validação. Deve haver um programa específico para as atividades de validação.

3.2.4 A validação deve ser realizada de um modo estruturado, de acordo com procedimentos e protocolos documentados.

3.2.5 A validação deve ser realizada:

- para novas instalações, equipamentos, utilidades e sistemas, processos e procedimentos;
- em intervalos periódicos; e
- quando mudanças maiores forem realizadas.

(A requalificação ou revalidação periódicas podem ser substituídas, onde apropriado, com avaliação periódica dos dados e informações para estabelecer se a requalificação ou revalidação é necessária).

3.2.6 A validação deve ser realizada de acordo com protocolos escritos. Ao final deve ser elaborado um relatório da validação

3.2.7 A Validação deve ser conduzida durante um espaço de tempo, por exemplo, no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) devem ser validados para demonstrar a consistência do processo. Situações de “pior caso” devem ser consideradas.

3.2.8 Deve haver uma clara distinção entre controle em processo e validação. Controle em processo são testes realizados durante a produção de cada lote de acordo com especificações e métodos estabelecidos na fase de desenvolvimento. O objetivo é monitorar o processo continuamente.

3.2.9 Quando uma nova formula ou método de fabricação é adotado, devem ser tomadas medidas para demonstrar a sua adequabilidade ao processo de rotina. O processo definido, utilizando materiais e equipamentos especificados, deve demonstrar resultar em rendimento consistente de um produto de qualidade requerida.

3.2.10 Os fabricantes devem identificar o que é necessário validar para provar que os aspectos críticos de suas operações estão sob controle. Mudanças significativas nas instalações, equipamentos e processos que possam afetar a qualidade do produto devem ser validadas. Uma avaliação de risco deve ser usada para determinar o escopo e a extensão da validação.

4. Qualificação

4.1 A qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de desenho das instalações, equipamentos e utilidades.

4.2 Dependendo da função e operação do equipamento, utilidade ou sistema, em determinadas situações, somente se fazem necessárias a qualificação de instalação (QI) e a qualificação de operação (QO), assim como a operação correta do equipamento, utilidades ou sistemas pode ser considerada um indicador suficiente de seu desempenho (QD). Os equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados, além de ser submetidos à manutenção preventiva.

4.3 Os principais equipamentos, bem como as utilidades e sistemas críticos, no entanto necessitam da qualificação de instalação (QI), de operação (QO) e de desempenho (QD).

5. Calibração e verificação

5.1 A calibração e verificação de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos, quando aplicável, utilizados na produção e controle de qualidade, devem ser realizadas em intervalos regulares.

5.2 O pessoal responsável pela realização da calibração e manutenção preventiva deve possuir treinamento e qualificação apropriados.

5.3 Um programa de calibração deve estar disponível e deve fornecer informações tais como padrões de calibração e limites, pessoas responsáveis, intervalos de calibração, registros e ações a serem adotadas quando forem identificados problemas.

5.4 Os padrões utilizados em calibração devem ser rastreáveis à Rede Brasileira de Calibração.

5.5 Os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos calibrados devem ser etiquetados, codificados ou de alguma forma identificados para indicar o status de calibração e a data da próxima recalibração.

5.6 Quando o equipamento, instrumento ou outro aparelho não for utilizado por um certo período de tempo, seu estado de funcionamento e calibração devem ser verificados e demonstrar serem satisfatórios antes do uso.

6. Plano Mestre de Validação

6.1 O PMV deve conter os elementos chave do programa de validação. Deve ser conciso e claro, bem como conter, no mínimo:

- Uma Política de Validação;
- Estrutura Organizacional das atividades de validação;
- Sumário/Relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser validados (situação atual e programação);
- Modelos de documentos (ex: modelo de protocolo e de relatório);
- Planejamento e Cronograma;
- Controle de Mudanças;
- Referências cruzadas.

7. Protocolos de qualificação e validação

7.1 Devem existir protocolos de qualificação e validação que descrevam os estudos a serem conduzidos.

7.2 Os protocolos devem incluir no mínimo as seguintes informações:

- os objetivos do estudo;
- o local/planta onde será conduzido o estudo;
- pessoas responsáveis;
- descrição dos procedimentos a serem seguidos;
- equipamentos a serem usados, padrões e critérios para produtos e processos relevantes;
- o tipo de validação;
- os processos e/ou parâmetros;
- amostragem, testes e requisitos de monitoramento;
- critérios de aceitação.

7.3 Deve haver uma descrição de como os resultados serão analisados.

7.4 O protocolo deve estar aprovado antes do início da validação propriamente dita. Qualquer mudança no protocolo deve ser aprovada antes de ser adotada.

8. Relatórios de qualificação e validação

8.1 Devem ser elaborados relatórios das qualificações e validações realizadas.

8.2 Os Relatórios devem refletir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo, o título, objetivo do estudo, bem como fazer referência ao protocolo, detalhes de materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados, e ainda os procedimentos e métodos que foram utilizados.

8.3 Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos. Os resultados devem atender os critérios de aceitação. Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados pela empresa. Se os desvios forem aceitos, devem ser justificados. Quando necessário, devem ser conduzidos estudos adicionais.

8.4 Os Departamentos responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação devem aprovar o relatório completo.

8.5 A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação e/ou validação foi considerada bem sucedida.

8.6 A Garantia de Qualidade deve aprovar o relatório depois da revisão final. A aprovação deve ser feita de acordo com o sistema de garantia de qualidade da empresa.

8.7 Quaisquer desvios encontrados durante o processo de validação devem ser investigados e documentados. Ações corretivas podem ser necessárias.

9. Estágios da Qualificação

9.1 Existem quatro estágios de qualificação:

- qualificação de projeto (QP);
- qualificação de instalação (QI);
- qualificação de operação (QO); e
- qualificação de desempenho (QD).

9.2 Todos os procedimentos para operação, manutenção e calibração devem ser preparados durante a qualificação.

9.3. Devem ser realizados treinamentos dos operadores e os registros devem ser mantidos.

Qualificação de Projeto

9.4 A qualificação de projeto deve fornecer evidências documentadas de que as especificações do projeto foram atendidas.

Qualificação de Instalação

9.5 A qualificação de instalação deve fornecer evidências documentadas de que a instalação foi finalizada de forma satisfatória.

9.6 As especificações de compra, desenhos, manuais, listas de partes dos equipamentos e detalhes do fornecedor devem ser verificados durante a qualificação de instalação.

9.7 Instrumentos de controle e medidas devem ser calibrados.

Qualificação de Operação

9.8 A qualificação operacional deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes operam de acordo com as especificações operacionais.

9.9 Os testes devem ser desenhados para demonstrar operação satisfatória nas faixas normais de operação, bem como nos limites de suas condições operacionais (incluindo condições de pior caso).

9.10 Os controles de operação, alarmes, interruptores, painéis e outros componentes operacionais devem ser testados.

9.11 As medidas realizadas de acordo com uma abordagem estatística devem ser minuciosamente descritas.

Qualificação de Desempenho

9.12 A qualificação de desempenho deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes podem demonstrar desempenho consistente de acordo com as especificações sob uso em rotina.

9.13 Os resultados dos testes devem ser coletados durante um período de tempo para demonstrar consistência.

Requalificação

9.14 A Requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido. A frequência de requalificação deve ser determinada com base em fatores como a análise de resultados relacionados com a calibração, verificação e manutenção.

9.15 Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em utilidades, sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos).

9.16 A requalificação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudanças.

Revalidação

9.17 Processos e procedimentos devem sofrer revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.

9.18 Deve haver revalidação periódica, bem como após mudanças.

9.19 A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido.

9.20 A frequência e a extensão da revalidação devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos.

Revalidação Periódica

9.21 Devem ser realizadas revalidações periódicas, para verificar mudanças no processo que podem ocorrer gradualmente ao longo de um período de tempo, ou pelo desgaste dos equipamentos.

9.22 Quando uma revalidação periódica é realizada, os seguintes documentos devem ser considerados:

- Fórmula Mestre e especificações;
- POPS;
- Registros (ex., registros de calibração, manutenção e limpeza);
- Métodos analíticos.

Revalidação após mudanças

9.23 A revalidação após mudança deve ser realizada quando a mudança puder afetar o processo, procedimento, qualidade do produto e/ou as características do produto. A revalidação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudança.

9.24 A extensão da revalidação depende da natureza e da significância da mudança.

9.25 As mudanças não devem afetar adversamente a qualidade do produto ou as características do processo.

9.26 As mudanças que requeiram revalidação devem ser definidas no plano de validação e podem incluir:

- Alteração de materiais de partida (incluindo propriedades físicas como densidade, viscosidade ou distribuição de tamanho de partículas, que afetem o processo ou produto);
- Alteração do fabricante de matérias-primas;
- Transferência de processo para outra planta (incluindo mudança de instalações que influenciem o processo);
- Alterações do material de embalagem primária (ex: substituição de plástico por vidro);
- Alterações no processo de fabricação (ex: tempos de mistura, temperaturas de secagem);
- Alterações no equipamento (ex: adição de sistemas de detecção automática, instalação de novo equipamento, revisões maiores do maquinário ou dos aparatos e avarias);
- Alterações na área de produção e sistemas de suporte (ex: rearranjo de áreas, novo método de tratamento de água);
- Aparecimento de tendências de qualidade negativas;
- Aparecimento de novas descobertas baseadas no conhecimento corrente (ex: novas tecnologias);
- Alterações em sistemas de suporte;

- Alterações de equipamentos que envolvam a substituição do equipamento por um equivalente normalmente não requerem revalidação. Por exemplo, uma bomba centrífuga nova que esteja substituindo um modelo mais antigo não necessariamente implica revalidação.

10. Controle de Mudanças

10.1 A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

10.2 O procedimento deve descrever as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade e a extensão da qualificação ou validação a serem realizadas.

10.3 As mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes da implementação. Os registros devem ser mantidos.

11. Pessoal

11.1 Deve ser demonstrado que o pessoal tem qualificação apropriada, onde relevante.

11.2 O pessoal que requer qualificação inclui, por exemplo:

- analistas de laboratório;
- pessoal responsável pela execução de procedimentos críticos;
- pessoal responsável por dar entrada em sistemas computadorizados; e
- avaliadores de risco.

ANEXO IV

Água para uso farmacêutico

1 Exigências gerais para sistemas de água para uso farmacêutico

1.1 Os sistemas de produção, armazenagem e distribuição de água para uso farmacêutico devem ser planejados, instalados, validados e mantidos de forma a garantir a produção de água de qualidade apropriada. Não devem ser operados além de sua capacidade planejada. A água deve ser produzida, armazenada e distribuída de forma que evite contaminação microbiológica, química ou física.

1.2 Qualquer manutenção ou modificação não planejada deve ser aprovada pelo departamento de Garantia de Qualidade.

1.3 As fontes de água e a água tratada devem ser monitoradas regularmente quanto à qualidade química e microbiológica e, quando necessário, para endotoxinas. O desempenho dos sistemas de purificação, armazenagem e distribuição deve ser monitorado. Os registros dos resultados do monitoramento e das ações tomadas devem ser mantidos por um período definido de tempo.

1.4 O grau de tratamento da água deve considerar a natureza e o uso pretendido do intermediário ou produto acabado, bem como a etapa no processo de produção na qual a água é utilizada.

1.5 A sanitização química dos sistemas de água faz parte do programa de controle de biocontaminação. Deve ser utilizado um procedimento validado para garantir que o agente sanitizante foi retirado com eficácia.

2 Especificações de qualidade da água

2.1 Água potável

2.1.1 A água potável deve ser fornecida sob pressão positiva contínua em um sistema de encanamento sem quaisquer defeitos que possam levar à contaminação de qualquer produto.

2.1.2 O tratamento típico inclui abrandamento, remoção de íons específicos, redução de partículas e tratamento antimicrobiano.

2.1.3 Devem ser realizados testes periodicamente para confirmar que a qualidade atende os padrões exigidos para água potável.

2.2 Água purificada

2.2.1 A água purificada deve cumprir as especificações da farmacopéia quanto à pureza química e microbiológica.

2.2.2 O sistema de purificação de água deve ser projetado de forma a evitar a contaminação e proliferação microbiológica.

2.3 Água para injetáveis

2.3.1 A água para injetáveis deve cumprir as especificações da farmacopéia quanto à pureza química e microbiológica.

2.3.2 A água para injetáveis deve ser usada em preparações de produtos estéreis. A água para injetáveis também deve ser usada no enxágüe final após limpeza de equipamentos e componentes que entram em contato com produtos estéreis.

2.3.3 O vapor, quando entra em contato com um produto estéril em seu recipiente final, ou em equipamentos para preparação de produtos estéreis, deve atender as especificações para água para injetáveis, quando condensado.

3 Métodos de purificação da água

3.1 Considerações gerais

3.1.1 O método escolhido de purificação da água, ou seqüência de etapas de purificação, deve ser apropriado à aplicação em questão. Os seguintes itens devem ser considerados ao selecionar o método de tratamento da água:

- a especificação da qualidade da água;
- o resultado ou eficiência do sistema de purificação;
- a qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais;
- a confiabilidade e robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento.

3.1.2 As especificações para os equipamentos de purificação da água, sistemas de armazenamento e distribuição devem considerar os seguintes itens:

- o risco de contaminação a partir de lixívias de materiais de contato;
- o impacto adverso de materiais de contato adsorvíveis;
- projeto que permita a sanitização do sistema, quando exigido;
- resistência à corrosão;
- ser livre de vazamentos;
- configuração para evitar a proliferação microbiológica;
- tolerância a agentes de limpeza e sanitização (térmicos e químicos);
- a capacidade do sistema e exigências de produção; e
- a instalação de todos os instrumentos, pontos de amostragem necessários para permitir que todos os parâmetros críticos do sistema sejam monitorados.

3.1.3 O projeto, a configuração e o layout dos equipamentos de purificação da água e dos sistemas de armazenamento e distribuição também devem considerar as seguintes considerações físicas:

- o espaço disponível para a instalação;
- cargas estruturais sobre os prédios;
- a possibilidade de acesso adequado para manutenção; e
- a capacidade de manusear produtos químicos de regeneração e sanitização química com segurança.

3.2 Produção de água potável

3.2.1 A qualidade da água potável deve ser monitorada de forma rotineira. Devem ser realizados testes adicionais, caso haja qualquer alteração na fonte da água bruta, nas técnicas de tratamento ou na configuração do sistema. Se a qualidade da água potável mudar significativamente, o uso direto dessa água em processos farmacêuticos, ou como água de alimentação para etapas posteriores de tratamento, deve ser revisto e o resultado da revisão deve ser documentado.

3.2.2 Nos casos em que a água potável for derivada de um sistema próprio para o tratamento de água bruta, as etapas de tratamento da água utilizados e a configuração do sistema devem ser documentados. As alterações no sistema ou em seu funcionamento não devem ser realizadas até que se conclua uma revisão e a alteração seja aprovada pelo departamento de Garantia de Qualidade.

3.2.3 Nos casos em que a água potável é armazenada e distribuída, os sistemas de armazenamento devem permitir a manutenção da qualidade da água antes do seu uso. Após qualquer armazenamento, devem ser realizados testes de acordo com uma metodologia definida. Quando a água é armazenada, a mesma deve ser mantida em movimento, evitando a estagnação.

3.2.4 O equipamento e os sistemas utilizados para produzir água potável devem permitir a drenagem e sanitização. Os tanques de armazenamento devem ser fechados com respiradouros protegidos adequadamente e devem permitir a inspeção visual, drenagem e sanitização. A tubulação de distribuição deve poder ser drenada e sanitizada.

3.2.5 Deve ser feita avaliação periódica de uma possível contaminação microbiológica de filtros de areia, leitos de carbono e abrandadores. Devem ser adotadas medidas para o controle das contaminações, como retrolavagem, sanitização química ou térmica e regeneração freqüente, de forma a evitar a contaminação do sistema e formação de biofilmes. Além disso, todos os componentes de tratamento da água devem ser mantidos com fluxo contínuo para inibir o crescimento de microorganismos.

3.3 Produção de água purificada

3.3.1 Os seguintes itens devem ser considerados ao configurar um sistema de purificação de água:

- a qualidade da água de alimentação e sua variação sazonal;
- a especificação exigida de qualidade da água;
- a seqüência exigida de etapas de purificação;
- a extensão exigida do pré-tratamento para proteger os passos finais de purificação;
- otimização do desempenho, incluindo rendimento e eficiência da unidade de tratamento;
- pontos de amostragem devem estar localizados adequadamente, planejados de tal forma a evitar contaminação; e
- as etapas do processo devem ser dotadas de instrumentos para medida de alguns parâmetros, tais como: fluxo, pressão, temperatura, condutividade, pH e carbono orgânico total.

3.3.2 Os sistemas de água purificada em temperatura ambiente são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos ficam estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água. Devem ser adotados mecanismos de controle microbiológico e sanitização. Devem ser consideradas as seguintes técnicas:

- manutenção do fluxo de água no sistema, por meio de recirculação;
- controle de temperatura no sistema utilizando-se trocador de calor na tubulação, ou resfriamento para reduzir o risco de crescimento microbiano (valor de orientação <25°C);
- utilização de desinfecção por ultravioleta;
- utilização de componentes de tratamento de água que possam ser sanitizados termicamente; e/ ou
- aplicação de sanitização química (incluindo agentes como o ozônio).

3.4 Produção de água para injetáveis

3.4.1 Os seguintes itens devem ser considerados no planejamento de um sistema de produção de água para injetáveis:

- a qualidade da água de alimentação;
- a especificação exigida de qualidade da água;
- otimização do tamanho do gerador de água a fim de evitar freqüentes inícios/paradas do sistema;
- funções de descarga e esvaziamento; e
- ventilação de resfriamento a fim de evitar o ingresso de contaminação.

4 Sistemas de purificação, armazenamento e distribuição de água

4.1 Geral

4.1.1 O sistema de armazenamento e distribuição deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitoramento *online* e *offline* para garantir que a especificação apropriada da água é mantida.

4.2 Materiais que entram em contato com sistemas de água para uso farmacêutico

4.2.1 Os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubulação, válvulas e armações, lacres, diafragmas e instrumentos, devem ser selecionados para satisfazer os seguintes objetivos:

- *Compatibilidade.* Todos os materiais usados devem ser compatíveis com a temperatura e as substâncias químicas usadas pelo sistema ou dentro dele.

- *Prevenção de vazamento.* Todos os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico não podem ter vazamentos dentro da faixa de temperatura de trabalho.

- *Resistência à corrosão.* A água purificada e a água para injetáveis são altamente corrosivas. Para evitar falha do sistema e contaminação da água, os materiais selecionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubulação utilizada. Plásticos apropriados com especificação sanitária e materiais de aço inoxidável são aceitáveis para sistemas de água para uso farmacêutico. Quando se usa aço inoxidável, deve ser ao menos de classe 316L. O sistema deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificação. Quando a passivação é realizada, o sistema deve ser totalmente limpo antes do uso, e o processo de passivação deve ser realizado em consonância com um procedimento documentado claramente definido.

- *Acabamento interno liso.* Uma vez que a água tenha sido purificada, é suscetível à contaminação microbiológica, e o sistema está sujeito à formação de biofilmes quando se aplicam armazenamento e distribuição a frio. Superfícies internas lisas ajudam a evitar aspereza e fissuras dentro do sistema de água para uso farmacêutico. Frequentemente, as fissuras são locais em que a corrosão pode começar. O acabamento interno deve ter uma aspereza média aritmética de superfície não maior que 0,8 micrômetro de aspereza média aritmética (Ra). Quando se usa aço inoxidável, técnicas mecânicas e de eletropolimento podem ser empregadas. O eletropolimento melhora a resistência do material de aço inoxidável à corrosão da superfície.

- *Soldagem.* Os materiais selecionados do sistema devem poder ser facilmente soldados de forma controlada. O controle do processo deve incluir, no mínimo, qualificação do operador, registros de todas as soldas e inspeção visual das soldas.

- *Desenho de flanges ou juntas.* Quando são utilizadas flanges ou juntas, devem ter *desenho* higiênico ou sanitário. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres corretos são usados e que estão encaixados e ajustados corretamente.

- *Documentação.* Todos os componentes do sistema devem ser plenamente documentados, com comprovação através dos originais ou cópias autenticadas dos certificados dos materiais.

- *Materiais.* Materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários do sistema incluem aço inoxidável 316L (baixo carbono), polipropileno, difluoreto de polivinilideno e perfluoroalcóxido. Outros materiais, como o cloreto de polivinil não plastificado (uPVC), podem ser usados para equipamentos de tratamento para água menos pura, como trocadores de íons e abrandadores.

4.3 Saneamento do sistema e controle de carga microbiológica

4.3.1 Os equipamentos de tratamento de água e os sistemas de armazenamento e distribuição usados para água purificada e água para injetáveis devem ser projetados a fim de evitar a contaminação microbiológica durante o uso, bem como o uso de técnicas de sanitização ou esterilização do sistema após a intervenção para manutenção ou modificação. As técnicas empregadas devem ser consideradas durante o planejamento projeto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as atividades de qualificação.

4.3.2 Sistemas que funcionam e são mantidos em temperaturas elevadas, na faixa de 70-80°C, em geral são menos suscetíveis à contaminação microbiológica do que sistemas mantidos em temperaturas mais baixas. Quando se exigem baixas temperaturas devido aos processos de tratamento de água empregados ou às exigências de temperatura para a água em uso, devem ser tomadas precauções especiais pra evitar o ingresso e a proliferação de contaminantes microbiológicos.

4.4 Exigências de recipientes para armazenamento

4.4.1 Capacidade

A capacidade do recipiente de armazenamento deve ser determinada com base nos seguintes requerimentos:

- É necessário estabelecer uma capacidade intermediária entre a capacidade de geração do sistema de água e o consumo nos diferentes pontos de uso.
- O equipamento de tratamento da água deve poder funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiências e desgaste do equipamento, que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com muita frequência.
- A capacidade deve ser suficiente para oferecer capacidade reserva de curto prazo no caso de falha do equipamento de tratamento da água ou de incapacidade de produzir água devido à sanitização ou ciclo de regeneração. Ao determinar o tamanho de tal capacidade de reserva, deve-se considerar o fornecimento de água suficiente para completar um lote de processo, um período de trabalho ou outra lógica de demanda.

4.4.2 Controle de contaminação

Os seguintes itens devem ser considerados para o controle eficiente de contaminação:

- O espaço entre a superfície da água e a tampa do reservatório é uma área de risco em que gotas de água e ar podem entrar em contato em temperaturas que incentivam a proliferação de microorganismos. O sistema de distribuição da água deve ser configurado para garantir que esse espaço do reservatório seja umedecido de forma eficiente. Deve-se considerar o uso de sistema de dispersão ou distribuidores para umedecer as superfícies.
- Bocais dentro dos reservatórios devem ser configurados para evitar zonas mortas em que possa haver contaminação microbiológica.
- Filtros de ventilação são colocados em reservatórios para permitir que o nível interno de líquido flutue. Os filtros devem reter bactérias, devem ser hidrofóbicos e devem ser configurados idealmente para permitir teste de integridade no local. Testes *offline* também são aceitáveis. O uso de filtros aquecidos de ventilação deve ser considerado para evitar condensação dentro da matriz do filtro, que pode levar ao bloqueio deste e crescimento microbiano que poderia contaminar os reservatórios.
- Quando são fornecidas válvulas de alívio de pressão e discos de ruptura em reservatórios para protegê-los contra pressurização excessiva, tais componentes devem ter desenho sanitário. Os discos de ruptura devem ser fornecidos com indicadores externos de ruptura para evitar a perda acidental da integridade do sistema.

4.5 Exigências para a tubulação de distribuição de água

A distribuição de água purificada e água para injeções deve ser realizada usando um ciclo de tubulação de circulação contínua. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e do ciclo de distribuição deve ser controlada.

A filtração não deve ser usada em ciclos de distribuição ou em pontos de uso para controlar a biocontaminação. Tais filtros podem mascarar a contaminação do sistema.

4.5.1 Controle de temperatura e trocadores de calor

4.5.1.1 Quando trocadores de calor são empregados para aquecer ou resfriar água para uso farmacêutico dentro de um sistema, devem ser tomadas precauções para evitar que o equipamento de aquecimento ou resfriamento contamine a água.

4.5.1.2 Quando a temperatura é reduzida para fins de processo, a redução deve ocorrer pelo tempo mínimo necessário. Os ciclos de resfriamento e sua duração devem ser comprovados como satisfatórios durante a qualificação do sistema.

4.5.2 Bombas de circulação

4.5.2.1 As bombas de circulação devem ter desenho sanitário que evitem a contaminação do sistema.

4.5.3 Controle de biocontaminação

4.5.3.1 As seguintes técnicas de controle podem ser utilizadas isoladamente ou em conjunto.

- A manutenção de circulação contínua com fluxo turbulento dentro dos sistemas de distribuição de água reduz a propensão à formação de biofilmes. O sistema deve ser mantido na velocidade especificada durante a qualificação. Durante o funcionamento de um sistema de distribuição, não é provável que flutuação de curto prazo na velocidade do fluxo cause problemas de contaminação, desde que não ocorra interrupção do fluxo, reversão do fluxo ou perda de pressão.

- O desenho do sistema deve assegurar o menor comprimento possível de tubulação.
- Para sistemas em temperatura ambiente, a tubulação deve ser isolada de tubos quentes adjacentes.
- Os pontos mortos na tubulação não devem ser maiores que 1,5 vezes o tamanho do diâmetro do trecho em que estão inseridos.
- Os calibradores de pressão devem ser separados do sistema por meio de membranas.
- Devem ser usadas válvulas sanitárias diafragmáticas.
- A tubulação deve ser colocada em declive para permitir a drenagem.
- O crescimento de microorganismos pode ser inibido por meio de:
 - fontes de radiação ultravioleta na tubulação;
 - manter o sistema aquecido (temperatura de orientação de 70-80°C);
 - sanitização periódica do sistema usando água quente (temperatura de orientação >70°C);
 - esterilização ou sanitização periódica do sistema usando água superaquecida ou vapor limpo; e
 - sanitização de rotina usando ozônio ou outros agentes químicos. Quando ocorrer sanitização química, é necessário provar que o agente foi retirado antes de usar a água. O ozônio pode ser retirado com eficácia usando radiação ultravioleta.

5. Considerações operacionais

5.1 Qualificação

Todos os sistemas de água para uso farmacêutico, água purificada e água para injetáveis são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto direto que devem ser qualificados.

Deve ser usada uma abordagem de três fases para satisfazer o objetivo de provar a confiabilidade e robustez do sistema em funcionamento por um período estendido.

Fase 1. Deve ser utilizado um período de testes de 2 a 4 semanas monitorando o sistema de forma intensiva. Durante esse período, o sistema deve funcionar continuamente sem falhas ou desvios de desempenho. Os seguintes itens devem ser incluídos na abordagem dos testes.

- Realização de testes químicos e microbiológicos de acordo com um plano definido.
- Verificação diária da qualidade da água de alimentação.
- Amostragem diária após cada passo do processo de purificação.
- Amostragem diária em cada ponto de uso e em outros pontos definidos de amostragem.
- Estabelecimento de faixas apropriadas de operação.
- Desenvolvimento e finalização de procedimentos de operação, limpeza, sanitização e manutenção.
- Demonstração de que a produção e liberação atendem aos requisitos de qualidade e quantidade.
- Uso e adequação dos procedimentos operacionais padrão (POPs) para operação, manutenção, sanitização e ações corretivas.
 - Verificação de limites de alerta e de ação.
 - Desenvolvimento e tratamento de procedimento de falha nos testes.

Fase 2. Um período adicional de testes de 2 a 4 semanas deve ser realizado, utilizando os POPs definidos após a conclusão satisfatória da fase 1. O esquema de amostragem deve ser o mesmo da fase 1. A água pode ser usada para fins de produção durante essa fase. A avaliação também deve demonstrar:

- operação consistente dentro de faixas estabelecidas; e
- produção consistente e fornecimento de água com a qualidade e na quantidade requeridas quando o sistema é utilizado de acordo com os POPs.

Fase 3. A fase 3 deve ser realizada por um ano após a conclusão satisfatória da fase 2. A água pode ser usada para fins de fabricação durante essa fase, que tem os seguintes objetivos e características:

- Demonstrar desempenho confiável.
- Garantir que sejam avaliadas as variações sazonais.
- Os locais, a frequência de amostragem e os testes podem ser reduzidos ao padrão normal de rotina, com base nos procedimentos estabelecidos durante as fases 1 e 2.

5.2 Monitoramento contínuo do sistema

5.2.1 Após a conclusão da fase 3 do programa de qualificação do sistema de água, deve ser realizada uma revisão do sistema. Após essa revisão, deve ser estabelecido um plano de monitoramento de rotina, com base nos resultados da fase 3.

5.2.2 O monitoramento deve incluir uma combinação de monitoramento *online* de parâmetros tais como fluxo, pressão, temperatura, condutividade e carbono orgânico total, bem como testes de amostras *offline* quanto a atributos físicos, químicos e microbiológicos. As amostras *offline* devem ser tiradas de pontos de uso e pontos específicos de amostragem. As amostras dos pontos de uso devem ser coletadas de forma similar à adotada quando a água está sendo utilizada.

5.2.3 Devem ser realizados testes para garantir o cumprimento da especificação farmacopéica.

5.2.4 Deve ser realizada análise de tendência dos dados de monitoramento.

6 Manutenção de sistemas de água

6.1 Deve ser estabelecido um programa de manutenção do sistema de água, que considere os seguintes itens:

- frequência definida para equipamentos e instrumentos do sistema;
- programa de calibração;
- POPs para tarefas específicas;
- controle das peças a serem utilizadas;
- cronograma e instruções de manutenção;
- registro, revisão e aprovação do serviço executado; e
- registro e revisão de problemas e falhas durante a manutenção.

7 Revisões do sistema

Os sistemas de água (água purificada e água para injetáveis) devem ser revisados em intervalos regulares adequados. A equipe de revisão deve incluir representantes das áreas de engenharia, garantia de qualidade, operações e manutenção. A revisão deve considerar tópicos tais como:

- mudanças realizadas desde a última revisão;
- desempenho do sistema;
- confiabilidade;
- tendências de qualidade;
- falhas;
- investigações;
- resultados fora de especificação obtidos durante monitoramento;
- alterações na instalação;
- atualização da documentação de instalação;
- livros de registros; e
- situação da lista atual de POPs.

ANEXO V

Sistemas Computadorizados

1 A introdução de um sistema computadorizado na cadeia produtiva, incluindo armazenagem, distribuição e controle de qualidade não exige a necessidade de atender a outros itens da norma. Quando sistemas computadorizados substituem operações manuais, estes não podem impactar na qualidade do

produto. Deve-se considerar o risco de perder aspectos de qualidade do sistema anterior pela redução do envolvimento dos operadores.

2 Deve existir cooperação entre o pessoal chave e as pessoas responsáveis pelo sistema informatizado. As pessoas que ocupam posições de responsabilidade devem ter treinamento para o gerenciamento e utilização dos sistemas que se encontram-se sob sua responsabilidade. Deve se assegurar que pessoas com conhecimento necessário estejam disponíveis para assessorar nos aspectos de projeto, validação e operação do sistema informatizado.

3 A extensão da validação depende uma série de fatores, incluindo o uso pretendido do sistema, o tipo de validação a ser realizada (retrospectiva , prospectiva) e inserção de novos elementos. A validação deve ser considerada parte do ciclo de vida de um sistema. Este ciclo compreende as etapas de planejamento, especificação, programação, teste, documentação, operação, monitoramento e mudança.

4 Os sistemas devem ser instalados em locais onde fatores externos não interfiram em seu funcionamento.

5 Deve existir uma descrição detalhada do sistema e a mesma deve se mantida atualizada. Esta descrição pode incluir diagramas do sistema. Devem estar descritos os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, interface com outros sistemas e procedimentos.

6 O software é um componente crítico do sistema informatizado. O usuário do sistema deve garantir que todos os passos de construção do software foram realizados de acordo com o sistema de garantia da qualidade.

7 O sistema deve incluir, quando aplicável, a verificação da entrada de dados e seu processamento.

8 Antes de iniciar a utilização de um sistema informatizado, deve se testar e confirmar a capacidade do sistema para armazenar os dados desejados. Quando houver substituição de um sistema manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelo como parte dos testes e validação.

9 As entradas e modificações de dados somente podem ser realizadas por pessoas autorizadas. Devem ser tomadas medidas que não permitam que pessoas não autorizadas incluam dados no sistema, podendo ser utilizadas medidas de segurança, tais como utilização de senhas, código pessoal, chaves ou acesso restrito aos terminais. Deve ser estabelecido um procedimento definindo como emitir, alterar e cancelar as senhas das pessoas que não são mais autorizadas a entrar ou alterar dados no sistema, incluindo a alteração da senha pessoal. Deve ser dada preferência a sistemas que permitam registrar a tentativa de acesso de pessoas não autorizadas.

10 Quando dados críticos são inseridos manualmente (exemplo valor pesado, número de lote de um insumo pesado) deve haver uma conferência adicional assegurando a precisão dos dados inseridos. Esta conferência pode ser realizada por um segundo operador ou meios eletrônicos validados.

11 O sistema deve registrar a identificação dos operadores que entrem ou confirmem dados críticos. A autorização para alteração de dados deve ser restrita. Qualquer alteração de dados críticos deve ser documentada, descrevendo a razão da alteração. Quando houver alteração de dados devem ser mantidos os registros de todas as entradas e alterações.

12 As alterações em sistemas ou programas devem ser realizadas de acordo com procedimentos. Estes devem definir a validação, verificação, aprovação e implementação da mudança. Uma alteração somente deve ser implementada com a concordância da pessoa responsável pela parte envolvida do sistema, e a alteração deve ser registrada. Qualquer alteração significativa deve ser validada.

13 Nos casos de auditorias de qualidade deve ser possível a obtenção de cópias impressas dos dados armazenados eletronicamente.

14 Os dados devem ser seguros por meios físicos ou eletrônicos contra danos acidentais ou intencionais. Os dados armazenados devem ser verificados quanto à acessibilidade, durabilidade e exatidão. Caso seja proposta mudança nos equipamentos ou programas, as verificações mencionadas devem ser realizadas em uma frequência apropriada para o meio de armazenamento em uso.

15 Os dados devem ser protegidos por meio de *back-up* em intervalos regulares. Os dados de *back-up* devem ser armazenados por um tempo definido e em local separado e seguro.

16 Devem existir alternativas para os sistemas que estejam em operação no caso de não funcionamento. O tempo necessário para implementar o uso destas alternativas deve estar relacionado com a possível urgência da necessidade em utilizá-los. Por exemplo, a informação necessária para efetuar um recolhimento deve estar disponível em um curto espaço de tempo.

17 Os procedimentos a serem seguidos no caso de falhas ou quedas do sistema devem ser definidos e validados. Quaisquer falhas e medidas corretivas adotadas devem ser registradas.

18 Devem ser estabelecidos procedimentos para registrar e analisar os erros e permitir que sejam adotadas as medidas corretivas.

19 No caso da contratação de serviços de sistemas computadorizados deve haver um contrato formal incluindo as responsabilidades do contratado.

20 Quando a liberação de lotes para a venda é realizada utilizando sistema computadorizado, o sistema deve reconhecer que somente a(s) pessoa(s) autorizada(s) pode(m) liberar os lotes e que seja registrado o responsável por efetuar esta operação.

ANEXO VI

Boas Práticas de Fabricação de Medicamento Fitoterápico

Este Anexo complementa as *Boas Práticas de Fabricação de Medicamento*, visto a necessidade de direcionamento específico do controle de Medicamento Fitoterápico.

Trata exclusivamente de medicamentos fitoterápicos. Não abrange a combinação de materiais de origem vegetal com os de origens animal e mineral, substâncias químicas, entre outras.

1. Considerações Gerais

Devido à complexidade inerente de plantas medicinais a produção e o processamento exercem influência direta sobre a qualidade dos medicamentos fitoterápicos. Por esse motivo, a aplicação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamento Fitoterápico é uma ferramenta essencial para garantir qualidade do produto.

2. Garantia de Qualidade

2.1 Além do uso de adequadas técnicas analíticas para caracterizar os medicamentos fitoterápicos, a garantia de qualidade também exige o controle das matérias-primas vegetais além dos processos validados e o uso de metodologias analíticas validadas para caracterizar os medicamentos. Portanto, um sistema apropriado de garantia de qualidade deve ser aplicado na fabricação de medicamentos fitoterápicos.

3. Sanitização e higiene

3.1 Devido à sua origem, os materiais vegetais podem conter contaminantes microbiológicos. Para evitar alterações e reduzir a contaminação é necessário um nível elevado de sanitização e higiene durante a fabricação.

4. Validação

4.1 A empresa deve apresentar justificativa científica para a determinação dos testes a serem utilizados durante a validação de limpeza e de processo.

5. Auto-inspeção

5.1 Ao menos um membro da equipe de auto-inspeção deve ter amplo conhecimento de medicamentos fitoterápicos.

6. Pessoal

6.1 A liberação de medicamentos fitoterápicos para o mercado deve ser autorizada por pessoa que tenha sido treinada nos aspectos específicos do processamento e do controle de qualidade de medicamento fitoterápicos.

7. Treinamento

7.1 O pessoal envolvido na fabricação, controle e garantia de qualidade deve ter treinamento adequado em áreas de conhecimento específico apropriadas a medicamentos fitoterápicos.

8. Higiene pessoal

8.1 O pessoal deve ser protegido do contato com matérias-primas vegetais potencialmente alergênicas por meio de roupas e equipamentos de proteção individual adequadas.

9. Equipamentos

9.1 São preferíveis métodos de limpeza a vácuo ou com líquido. Se for feita limpeza com líquido, o equipamento deve ser seco imediatamente após a limpeza para evitar o crescimento de microorganismos. A limpeza com ar comprimido e escovas deve ser feita com cuidado e, se possível, evitada, uma vez que esses métodos aumentam o risco de contaminação dos produtos.

10. Amostras e Padrões de Referência

10.1 O padrão de referência para um medicamento fitoterápico pode ser uma amostra da matéria-prima vegetal; ou uma substância definida quimicamente, por exemplo, um componente ativo conhecido, uma substância marcadora ou uma impureza conhecida. O padrão de referência deve ser de qualidade apropriada para seu fim. Todos os padrões de referência devem ser armazenados em condições apropriadas para evitar a degradação.

11. Documentação

Especificações

11.1 As especificações para matérias-prima vegetais e medicamento fitoterápicos têm o objetivo de definir a qualidade, e garantir a segurança e eficácia. As especificações devem incluir, ao menos, as seguintes informações:

Matéria-prima vegetal

1. A nomenclatura botânica oficial
2. Parte da planta utilizada
3. Testes de identificação para princípios ativos ou marcadores conhecidos. Uma amostra de padrão deve ser disponibilizada para fins de identificação.
4. Descrição do material da planta com base em exame visual (macroscópico) e/ou microscópico
5. Resultado de testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, pesquisa de matérias estranhas e metais pesados.
6. Testes quanto a contaminação microbiológica, resíduos de fumigantes (se aplicável), radioatividade (se aplicável) e seus limites aceitáveis.
7. Outros testes apropriados (solventes residuais)
8. Análises qualitativas e quantitativas sobre os princípios ativos e/ou marcadores quando conhecidos.

11.2 Os matérias-primas vegetais derivados ou contendo organismos geneticamente modificados devem cumprir as normas específicas vigentes.

Medicamentos fitoterápicos

1. Testes quanto à contaminação microbiológica e testes quanto a outros tóxicos (quando aplicável).
2. Uniformidade de peso, tempo de desintegração, dureza e friabilidade, viscosidade, consistência e dissolução, quando aplicável.
3. Caracterização organoléptica.
4. Perda por secagem.
5. Testes de identidade, determinação qualitativa de substâncias relevantes das plantas.
6. Quantificação dos princípios ativos e/ou marcadores quando conhecidos.
7. Testes de limite para solventes residuais.

12. Produção

12.1 Se forem especificados limites de tempo nas instruções principais de produção esses limites não devem ser excedidos para garantir a qualidade de matérias-primas vegetais e medicamentos fitoterápicos. Quanto menos se sabe sobre os componentes responsáveis pela atividade terapêutica, mais estritamente essa regra deve ser obedecida.

Mistura de lotes

12.2 Os lotes podem ser misturados apenas se puder ser garantido que a mistura será homogênea. Tais processos devem ser bem documentados.

12.3 A data de validade do lote misturado deve ser determinada de acordo com a data de fabricação do lote mais antigo na mistura.

13. Controle de Qualidade

13.1 O pessoal do controle de qualidade deve ter o conhecimento necessário em medicamentos fitoterápicos para realizar os testes de identificação e reconhecer adulteração e presença de crescimento microbiano.