

## ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



**Ministério da Saúde**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**RESOLUÇÃO-RDC Nº 210, DE 4 DE AGOSTO DE 2003**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da Anvisa, aprovado pelo Decreto no. 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria no. 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 30 de julho de 2003,

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, conforme ao Anexo I da presente Resolução .

Art. 2º Instituir e aprovar a Classificação e Critérios de Avaliação dos itens constantes do Roteiro de Inspeção para Empresas Fabricantes de Medicamentos, com base no risco potencial de qualidade e segurança, inerentes aos processos produtivos de medicamentos, conforme Anexo II desta Resolução.

Art. 3º Instituir como norma de inspeção para fins da verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, para os órgãos de vigilância sanitária do Sistema Único de Saúde, o Roteiro de Inspeção para Empresas Fabricantes de Medicamentos, conforme Anexo III desta Resolução.

Art. 4º As empresas fabricantes de medicamentos devem proceder auto-inspeções, conforme o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos e o Roteiro de Inspeção em Indústria Farmacêutica, previstos nesta Resolução, como parte das medidas necessárias à implementação das mesmas.

Parágrafo único. Os relatórios de auto-inspeções, de que trata este artigo, devem estar disponíveis, para serem entregues e/ou enviados imediatamente aos órgãos de fiscalização, sempre que solicitados por estes, formalmente.

Art. 5º Fica revogada a Resolução - RDC nº 134, de 13 de julho de 2001.

Art. 6º Fica revogada os Anexos A, B, I e L da Portaria - nº 500, de 9 de outubro de 1997.

Art. 7º 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. 8º 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. 9º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

**CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES**

ANEXO I

REGULAMENTO TÉCNICO DAS BOAS PRÁTICAS PARA A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os medicamentos registrados somente devem ser produzidos por fabricantes licenciados, detentores de Autorização para Fabricação, que tenham suas atividades regularmente inspecionadas pelas Autoridades Sanitárias Nacionais competentes. Este Regulamento de Boas Práticas de Fabricação (BPF), deve ser tomado como referência na inspeção de instalações da fábrica, dos processos de produção e controle de qualidade e como material de treinamento dos inspetores na área de medicamentos, assim como, no treinamento de profissionais responsáveis pelo processo de produção e de Controle de qualidade nas indústrias.

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 adaptadas ações alternativas de forma a atender necessidades específicas de determinado produto, desde que essas sejam validadas para garantir a qualidade do produto. As BPF não abrangem aspectos ligados à segurança do pessoal envolvido no processo de fabricação; tais aspectos são regulamentados por legislação específica. Entretanto, o fabricante deve garantir a segurança de seus trabalhadores.

Este documento está dividido em três partes:

B. Primeira Parte: "Gerenciamento da Qualidade na Fabricação de Medicamentos: filosofia e elementos essenciais" sintetiza os conceitos gerais de Garantia da Qualidade, bem como os principais componentes e subsistemas das BPF, determina as responsabilidades da administração superior, do gerenciamento de produção e do Controle de qualidade, dentre os quais incluem-se higiene, validação, auto-inspeção, pessoal, instalações, equipamentos, materiais e documentação.

C. Segunda Parte: "Boas Práticas na Produção e no Controle de qualidade", que serve como guia das ações a serem tomadas separadamente pelas pessoas responsáveis pela produção e pelo Controle de qualidade na implementação dos princípios gerais de Garantia da Qualidade.

D. Terceira Parte: Contém as diretrizes suplementares para a fabricação de medicamentos estéreis, produtos biológicos e validação, porém, não é uma seção concluída, porque prevê a inclusão de outros temas, como por exemplo, os referentes a fitoterápicos e ingredientes ativos farmacêuticos (APIs).

## 1. Glossário

As definições apresentadas abaixo se aplicam aos termos utilizados neste Regulamento. Elas podem ter significados diferentes em outros contextos.

### Ajuste

Operação destinada a fazer com que um instrumento de medição tenha desempenho compatível com o seu uso.

### Área

Espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sobre condições ambientais específicas.

### 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.

### 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 ou materiais.

### Amostra de referência

Amostra de matérias-primas e de produtos terminados conservados pelo fabricante, devidamente identificada, por um período definido após a data de vencimento do produto terminado. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro das unidades requeridas para efetuar todas as análises previstas em compêndios oficiais.

### Amostra representativa

Quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise para liberação do lote.

### Certificação

Verificação, mediante inspeção sanitária, do cumprimento integral das Boas Práticas de Fabricação em determinada linha de produção em funcionamento, por forma farmacêutica.

#### Calibração

Conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidas por padrões.

#### Certificado de registro do produto

Documento legal emitido pela Autoridade Sanitária competente, no qual consta a formulação qualitativa e quantitativa do produto incluindo detalhes sobre embalagem, rotulagem e prazo de validade.

#### Certificado de Boas Práticas de Fabricação

Documento legal emitido pela Autoridade Sanitária competente, atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação.

#### Concentração

Quantidade de substância(s) ativa(s) ou inativa(s) em determinada unidade de massa ou volume do produto.

#### 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, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo.

#### Componente

Qualquer substância ou material a ser utilizado na fabricação de um produto farmacêutico.

#### Desvio de qualidade

Afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.

#### Edificação

Conjunto de instalações arquiteturais que contém as áreas, instalações e recursos auxiliares.

#### 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 descrevendo em detalhes os requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. 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.

#### Instalação

Espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos.

#### Lote

Quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto terminado fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, o lote corresponde a uma fração definida da produção. Algumas vezes é necessário dividir o lote em sub-lotes que posteriormente serão misturados para formar um lote homogêneo final.

#### Matéria-prima

Qualquer substância ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos.

#### Material de embalagem

Qualquer material, empregado no processo de embalagem de determinado produto farmacêutico.

#### Medicamento

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

Número do lote Combinação definida de números e/ou letras que identificam um determinado lote.

#### Ordem de produção

Documento de referência para a produção de um lote de medicamento, que contemple as informações da fórmula mestre/fórmula padrão.

#### Pessoa Autorizada

Profissional habilitado na área de medicamentos, designado pela empresa, responsável pela liberação dos lotes de produtos terminados para sua distribuição e venda.

#### Potência

Atividade terapêutica do produto farmacêutico conforme indicado por ensaios de laboratório, ou por dados clínicos desenvolvidos e controlado adequadamente.

#### Prazo de Validade

Data limite para a utilização de um produto farmacêutico definida pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas pelo mesmo.

#### Procedimento Operacional Padrão (POP)

Procedimentos escritos e autorizados que dão instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção de produto farmacêutico e outras atividades de natureza geral.

#### Processo

Conjunto de procedimentos para realização de determinada operação, obedecendo a técnicas, normas e especificações.

#### Produção

Todas as operações envolvidas no preparo de determinado produto farmacêutico, 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 devolvido

Produto terminado, comercializado e expedido, devolvido ao fabricante.

Produto intermediário

Produto parcialmente processado, que deve sofrer subseqüentes etapas de produção.

Produto terminado

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

Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional:

Objetivo de promoção e preservação da saúde do conjunto dos trabalhadores. É a parte integrante do conjunto mais amplo de iniciativas da empresa no campo da saúde dos trabalhadores. Deverá considerar as questões incidentes sobre o indivíduo e a coletividade de trabalhadores, privilegiando o instrumental clínico-epidemiológico na abordagem da relação entre sua saúde e o trabalho. Deverá ter caráter de prevenção, rastreamento e diagnóstico precoce dos agravos à saúde relacionados ao trabalho, inclusive de natureza subclínica, além da constatação da existência de casos de doenças profissionais ou danos irreversíveis à saúde dos trabalhadores.

Qualificação

Operações documentadas de acordo com um plano de testes pré-determinados e critérios de aceitação definidos, garantindo que componentes, equipamentos e instalações estejam adequados ao uso pretendido.

Quarentena

Retenção temporária de matéria-prima, material de embalagem, produtos intermediários, a granel ou terminados, enquanto aguardam decisão de 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 outro lote, em uma etapa definida da produção.

Registro de lote

Conjunto de documentos relacionados à fabricação de um determinado lote de produto terminado. Tais documentos descrevem os procedimentos de produção e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote.

Reprocessamento

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.

Sistema

Padrão regulado de atividades e técnicas interativas reunidas para formar um todo organizado.

Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV)

Soluções em base aquosa, estéreis, apirogênicas, acondicionadas em recipiente único de 100 ml ou mais, com esterilização final.

Inclui-se nesta definição as soluções para administração endovenosa, soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal.

Substância ativa

Qualquer substância que apresente atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, alívio, tratamento ou prevenção de doenças, ou afete qualquer função do organismo humano.

## Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

B. PRIMEIRA PARTE: Gerenciamento da Qualidade na Fabricação 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 a estrutura organizacional, os procedimentos, os processos e os recursos;

- ações sistemáticas e precisas para assegurar que determinado produto (ou serviço) satisfaça as exigências quanto à sua qualidade. A totalidade dessas ações é chamada "Garantia da Qualidade".

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

Na fabricação e no fornecimento de medicamentos, o termo "Garantia da Qualidade" engloba elementos tais como a estrutura organizacional, os processos e os procedimentos.

Os conceitos de Garantia da Qualidade, de BPF e de 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 da Qualidade

1.1 "Garantia da Qualidade" é a 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 Um sistema apropriado da Garantia da Qualidade, aplicado à fabricação de medicamentos, deve assegurar que:

(a) os medicamentos sejam projetados e desenvolvidos considerando a necessidade do cumprimento das BPF e outros requisitos como Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas Clínicas (BPC);

(b) as operações de produção e controle estejam claramente especificadas por escrito e as exigências de BPF cumpridas;

(c) as responsabilidades gerenciais estejam claramente especificadas na descrição de cargos e funções;

(d) sejam tomadas providências quanto à fabricação, suprimento e utilização correta das matérias-primas e materiais de embalagem;

(e) sejam realizados todos os controles nas matérias-primas, produtos intermediários, produtos a granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações;

(f) o produto terminado seja corretamente processado e conferido, segundo procedimentos definidos;

(g) os medicamentos não sejam expedidos antes que as pessoas autorizadas tenham certificado que cada lote de produção foi produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro e outros regulamentos relevantes à produção, controle e liberação de produtos farmacêuticos;

(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 procedimento de auto-inspeção e/ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e a aplicação do sistema de Garantia da Qualidade.

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 inadequadas. 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.

### 2.2. 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) as etapas críticas dos processos de fabricação e quaisquer modificações significativas devem ser sistematicamente validadas;

(c) as áreas de produção devem ser providas de toda a infraestrutura necessária, o que inclui:

    pessoal qualificado e devidamente treinado;

    espaço e instalações adequadas;

    equipamentos e serviços adequados;

    materiais, recipientes e rótulos corretos;

    procedimentos e instruções aprovadas;

    armazenamento e transporte adequados;

    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. Controle de Qualidade

3.1 O controle de qualidade é a parte das BPF referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não são liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória.

O controle de qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais, deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto.

3.2 Todos os detentores de Autorização de Funcionamento para fabricar medicamentos devem ter um Controle de Qualidade. A independência do controle de qualidade em relação à produção é fundamental. O controle de qualidade deve ser independente dos demais departamentos e deve estar sob direção de pessoa qualificada e com experiência na área, que tenha a sua disposição um ou vários laboratórios de controle. Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as atividades do controle de qualidade sejam efetiva e confiavelmente realizadas.

Os requisitos mínimos para o controle de qualidade são os seguintes:

(a) instalações e equipamentos adequados, pessoal treinado e procedimentos operacionais aprovados devem estar disponíveis para que possam ser realizadas a amostragem, inspeção e ensaios das matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, produtos a granel e produtos terminados e, quando necessário, para o monitoramento das condições ambientais das áreas;

(b) as amostragens de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, produtos a granel e produtos terminados devem ser realizadas por métodos aprovados e por pessoal qualificado;

(c) os métodos de análise devem ser validados;

(d) os registros devem ser feitos (manualmente e/ou através de instrumentos de registro), de modo a demonstrar que todos os procedimentos de amostragem, inspeções e ensaios requeridos, tenham sido realmente executados e que quaisquer desvios tenham sido totalmente investigados e documentados;

(e) os produtos terminados devem conter insumos, que atendam à composição quantitativa e qualitativa descrita no registro do produto; as substâncias devem apresentar a pureza exigida, estarem acondicionadas em recipientes adequados, corretamente rotulados.

(f) devem ser registrados os resultados obtidos na inspeção e os ensaios de controle dos materiais, dos produtos intermediários, a granel e terminados, quanto ao atendimento das especificações. A avaliação dos lotes de produtos deve incluir a revisão e a avaliação da documentação de produção, bem como, a avaliação dos desvios aos procedimentos específicos;

(g) nenhum lote de produto pode ser liberado para expedição antes de ser aprovado pela pessoa autorizada que deve indicar que o mesmo está em conformidade com suas especificações;

(h) amostras suficientes das matérias-primas e dos produtos terminados devem ser retiradas, a fim de que, se necessário, possam ser feitos exames futuros do produto; as amostras retidas de produto terminado devem ser mantidas em suas embalagens finais, nas condições de armazenamento estabelecidas, a menos que as mesmas sejam excepcionalmente grandes;

3.3 O controle de qualidade tem ainda outras atribuições, tais como: estabelecer, validar e implementar seus procedimentos para avaliar, manter e armazenar os padrões de referência das substâncias ativas utilizadas; assegurar a correta rotulagem dos recipientes de materiais e produtos; garantir que a estabilidade das substâncias ativas e dos produtos seja monitorada; participar da investigação de reclamações relacionadas à qualidade do produto e participar no monitoramento ambiental. Todas estas operações devem ser realizadas de acordo com Procedimentos Operacionais Padrão (POP) aprovados e, quando necessário, registradas.

3.4 A avaliação dos produtos terminados deve englobar todos os fatores relevantes, incluindo as condições de produção, os resultados do controle em processo, os documentos de fabricação, o cumprimento das especificações do produto terminado e o exame da embalagem final.

3.5 O pessoal do Controle de Qualidade da empresa deve ter acesso às áreas de produção para realizar as atividades de amostragem e investigações, conforme apropriado.

#### 4. Sanitização e Higiene

4.1 A produção de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene que deve ser observado em todos os procedimentos de fabricação. 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.

#### 5. Validação

5.1 Os estudos de validação constituem parte essencial das BPF e devem, portanto ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos.

Deve ser mantido relatório escrito com o resumo dos resultados obtidos e as conclusões. Os processos e procedimentos devem



ser estabelecidos, de acordo com os resultados do estudo de validação e devem sofrer revalidações periódicas, para que seja assegurado que os mesmos permaneçam capazes de atingir os resultados planejados. Atenção especial deve ser dada à validação dos processos, dos ensaios de controle e dos procedimentos de limpeza.

5.2 Os processos considerados críticos devem ser validados, concorrente, prospectiva e/ou retrospectivamente.

5.3 Quando houver alterações na fórmula-mestra/fórmula padrão ou um novo método de preparação for introduzido aos processos normais de fabricação, deve demonstrar-se por validação, a adequação do novo método aos processos de rotina estabelecidos. O processo definido mediante a utilização dos materiais e dos equipamentos especificados, deve mostrar-se capaz de dar origem a produtos uniformes, dentro dos padrões de qualidade exigidos.

5.4 Devem também ser validados os processos de fabricação que tiveram quaisquer modificações significativas, incluindo qualquer mudança de equipamento ou de materiais que possa afetar a qualidade e/ou a reprodutibilidade do processo.

## 6. Reclamações

6.1 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.

6.2 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 do produto o mesmo deve ser informado.

6.3 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.

6.4 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.

6.5 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.

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

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

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

6.9 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 problema sério com a qualidade de algum produto.

## 7. Recolhimento de Produtos

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

7.2 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 se não for o Responsável Técnico do produto, deve o mesmo, ser informado de qualquer ação efetuada.

7.3 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.

7.4 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.

7.5 Os registros sobre a distribuição do lote que apresente ou esteja sob suspeita de desvio de qualidade devem ser prontamente colocados à disposição da pessoa responsável pelo recolhimento. Os registros devem conter informações suficientes sobre os distribuidores e sobre os compradores aos quais o produto tenha sido diretamente fornecido, incluindo em caso de produtos exportados informações sobre os compradores que tenham recebido amostras para realização de ensaios clínicos e amostras médicas, para que o produto em questão seja efetivamente retirado do mercado.

7.6 O progresso do processo de recolhimento deve ser registrado, incluindo a reconciliação entre as quantidades distribuídas e as quantidades resgatadas do produto em questão, bem como o relatório final.

7.7 As efetividades das atividades relativas ao recolhimento devem ser avaliadas periodicamente.

7.8 Deve ser incluída instrução indicando as condições de armazenamento dos produtos retirados do mercado, que devem ser mantidos em segurança, em áreas separadas, enquanto aguardam decisão sobre seu destino.

## 8. Contrato de Fabricação e/ou de Análise

8.1 O contrato de fabricação e/ou de análise deve ser mutuamente acordado e controlado entre as partes, de modo a evitar equívocos que possam resultar em um processo, produto ou análise de qualidade insatisfatória. Deve ser firmado um contrato escrito entre o contratante e o contratado, que estabeleça claramente as atribuições de cada parte. O contrato deve estabelecer o procedimento mediante o qual a pessoa autorizada deve exercer as suas responsabilidades, quanto à liberação de cada lote de produto para venda ou quanto à emissão de certificado de análise.

8.2 Todas as condições estabelecidas no contrato de fabricação e/ou de análise, devem incluir qualquer mudança proposta nos procedimentos técnicos que devem estar de acordo com o registro do respectivo produto.

8.3 O contrato escrito firmado deve estabelecer os procedimentos de fabricação e/ou de análise do produto com todas as atividades técnicas a ambos relacionadas.

8.4 O contrato deve estabelecer que o contratante pode fazer auditoria nas instalações do contratado.

8.5 Em caso de contratação de análise, a aprovação final para a liberação do produto terminado para comercialização, deve ser dada pela Pessoa autorizada do contratante.

8.6 O contratante é responsável pela avaliação da qualificação do contratado para realizar os serviços contratados. Além disso, deve ser assegurado, através do contrato firmado, que os princípios das BPF descritos neste Regulamento sejam cumpridos.

8.7 O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para que o mesmo realize as operações contratadas de acordo com o registro do produto bem como, quaisquer outras exigências legais. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto, serviço ou ensaios, que coloquem em risco suas instalações, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais ou outros produtos.

8.8 O contratante deve garantir que todos os produtos processados e materiais entregues pelo contratado, cumpram com suas especificações ou que o produto tenha sido liberado pela Pessoa Autorizada.

8.9 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.

8.10 O contratado não pode repassar para terceiros os serviços previstos no contrato, sem que o contratante avalie e aprove previamente tal modificação do contrato. Os acordos firmados entre o contratado e terceiros, devem prever a disponibilidade de informações analíticas e de informações sobre a fabricação, da mesma maneira que os acordos firmados entre o contratante e o contratado.

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

8.12 O contrato firmado entre o contratante e o contratado deve especificar as responsabilidades das respectivas partes quanto à fabricação e ao controle do produto. Aspectos técnicos do contrato devem ser redigidos por pessoas qualificadas, que detenham conhecimentos necessários em tecnologia farmacêutica, análise de controle de qualidade e BPF. Todas as providências relativas à produção e análise devem estar em conformidade com o registro do produto e devem ser acordadas por ambas as partes.

8.13 O contrato deve especificar o meio pelo qual a Pessoa Autorizada garanta que cada lote seja fabricado de acordo com o Registro do Produto.

8.14 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.

8.15 O contrato deve estabelecer que os registros de fabricação, os registros analíticos e as amostras de referência devem ser mantidos pelo contratante ou estar a sua disposição.

8.16 O contrato deve estabelecer que os registros de distribuição devem ser mantidos pelo contratante.

8.17 O contrato deve prever as ações a serem adotadas quando houver reprovação de matérias-primas, produtos intermediários, granel e terminados.

## 9. Auto-Inspeção e Auditoria da Qualidade

O objetivo da auto-inspeção é avaliar o cumprimento das BPF pelo fabricante em todos os aspectos da produção e do Controle de qualidade. O programa de auto-inspeção deve ser projetado de forma a detectar quaisquer deficiências na implementação das BPF e de recomendar as ações corretivas necessárias. A auto-inspeção deve ser realizada rotineiramente, nos casos de recolhimento de produtos ou de reprovações repetidas. A equipe responsável pela auto-inspeção deve estar constituída de profissionais que possam avaliar com objetividade o cumprimento das BPF. Todas as recomendações sobre medidas corretivas devem ser implementadas. Os procedimentos para a realização da auto-inspeção devem ser documentados e também possuir um programa efetivo de acompanhamento.

Devem ser elaborados procedimentos escritos sobre a autoinspeção, a fim de que haja uma padronização mínima e uniforme das exigências. Esses procedimentos devem englobar, pelo menos os seguintes aspectos:

- (a) pessoal;
- (b) instalações;
- (c) manutenção de prédios e equipamentos;
- (d) armazenamento de matéria-prima, material de embalagem e produto terminado;
- (e) equipamentos;
- (f) produção e controle em processo;
- (g) controle de qualidade;
- (h) documentação;
- (i) sanitização e higiene;
- (j) programas de validação e revalidação;
- (k) calibração de instrumentos e de sistemas de medidas;
- (l) procedimentos de recolhimento de produto do mercado;
- (m) gerenciamento de reclamações;
- (n) controle de rótulos;
- (o) descarte de resíduos.
- (p) resultados das auto-inspeções anteriores e quaisquer ações corretivas adotadas;

### 9.1 Equipe de auto-inspeção

9.1.1 A gerência da 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.

### 9.2 Frequência de auto-inspeção

9.2.1 A frequência das auto-inspeções deve ser, no mínimo, anual.

### 9.3 Relatório de auto-inspeção

9.3.1 Deve ser feito um relatório após o término da autoinspeção, que deve conter:

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

#### 9.4 Ações de acompanhamento

9.4.1 A Gerência da Empresa e da Garantia da Qualidade devem avaliar o relatório da auto-inspeção, quanto as ações corretivas recomendadas, se necessárias.

9.4.2 A verificação do cumprimento das ações corretivas, recomendadas no relatório de Auto-Inspeção, deve constar de um relatório específico.

#### 9.5 Auditoria da qualidade

9.5.1 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.

#### 9.6 Auditoria de fornecedores

9.6.1 A Garantia da Qualidade deve responsabilizar-se, juntamente com os departamentos envolvidos na fabricação, pela qualificação dos fornecedores de matérias-primas e de materiais de embalagem, para que atendam às especificações estabelecidas.

9.6.2 Antes que os fornecedores sejam aprovados e incluídos na lista de fornecedores da empresa, os mesmos devem ser avaliados, quando for o caso, por meio de auditorias, com vistas a verificação do cumprimento das BPF.

### 10. Pessoal

#### 10.1. Generalidades

10.1.1 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.

10.1.2 O fabricante deve ter um número suficiente de pessoas qualificadas. As responsabilidades atribuídas a cada funcionário não devem ser tão extensas de modo a colocar a qualidade do produto em risco.

10.1.3 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.

10.1.4 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.

10.1.5 Devem ser tomadas providências no sentido de evitar a entrada de pessoas não autorizadas nas áreas de produção, armazenamento e Controle de qualidade. As pessoas que não trabalham nestas áreas não devem utilizá-las como passagem.

#### 10.2 Pessoal Principal

10.2.1 Todo profissional na atividade de fabricação de medicamentos que ocupa postos principais na empresa e tem poder de decisão. O pessoal principal inclui o responsável pela produção, o responsável pela Garantia da Qualidade, o responsável pelo controle de qualidade, o responsável pela vendas e distribuição e o responsável técnico. Os responsáveis pela produção e Controle de qualidade devem ser independentes um do outro.

10.2.2 Os postos principais devem ser ocupados por pessoas que trabalhem em tempo integral na empresa. Em empresas de grande porte, pode haver necessidade de delegar algumas funções, entretanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

10.2.3 Os responsáveis pelos departamentos de produção, de controle e de Garantia da Qualidade dos medicamentos, devem possuir as qualificações de escolaridade previstas pela legislação vigente e experiência prática.

10.2.4 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) 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) arquivo de documentos/ registros;
- (j) monitoramento do cumprimento das BPF;
- (k) inspeção, investigação e amostragem, de modo a monitorar fatores que possam afetar a qualidade do produto.

10.2.5 O responsável pela produção detém geralmente as seguintes responsabilidades:

(a) assegurar que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com os procedimentos apropriados, com 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 pessoal designado, antes que sejam colocados à disposição do controle de qualidade;

(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.

10.2.6 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, previstas em 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.

### 10.3 Treinamento

10.3.1 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.

10.3.2 Além de treinamento básico sobre a teoria e a prática das BPF, o pessoal recentemente contratado deve participar do programa de integração e receber treinamento apropriado quanto às suas atribuições e ser treinado e avaliado continuamente. Os programas de treinamento devem ser colocados a disposição de todo pessoal, bem como aprovados pelos responsáveis da produção, do controle de qualidade e da Garantia da Qualidade, sendo mantidos registros.

10.3.3 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.

10.3.4 O conceito de Garantia da Qualidade e todas as medidas capazes de melhorar sua compreensão e sua implementação devem ser amplamente discutidos durante o treinamento.

#### 10.4 Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta

10.4.1 Todo o pessoal deve ser submetido a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, necessários às atividades desempenhadas, de acordo com procedimentos estabelecidos.

10.4.2 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.

10.4.3 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.

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

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

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

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

10.4.8 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.

10.4.9 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.

10.4.10 Os procedimentos de higiene pessoal, inclusive o uso de roupas apropriadas, devem ser utilizados por todas as pessoas que entrarem nas áreas de produção.

10.4.11 Visitantes e pessoas não treinadas, devem ser proibidas de entrarem nas áreas de produção. Se isso for inevitável, essas pessoas devem ser antecipadamente orientadas sobre a higiene pessoal e o uso de vestimentas apropriadas e devem ser acompanhadas por profissional designado.

### 11. Instalações

#### 11.1 Generalidades

11.1.1 As instalações devem ser localizadas, projetadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem executadas. 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.

11.1.2 As instalações devem possuir ambientes que quando considerados em conjunto com as medidas destinadas a proteger as operações de fabricação, apresentem risco mínimo de contaminação dos materiais ou produtos neles manipulados.

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

11.1.4 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.

11.1.5 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.

11.1.6 As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a permitirem a máxima proteção contra a entrada de insetos e outros animais.

## 11.2. Áreas auxiliares

11.2.1 As salas de descanso e refeitório devem ser separadas das demais áreas.

11.2.2 Os vestiários, lavatórios e os sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados para o número de usuários. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento.

11.2.3 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.

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

## 11.3. Áreas de armazenamento

11.3.1 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.

11.3.2 As áreas de armazenamento devem ser projetadas de forma que assegurem condições ideais de estocagem. Devem ser limpas, secas e mantidas em temperaturas compatíveis com os materiais armazenados. Quando forem exigidas condições especiais de armazenamento, temperatura e umidade, tais condições devem ser providenciadas, verificadas, monitoradas e registradas.

11.3.3 Nas áreas de recepção e expedição os materiais devem ser protegidos das variações climáticas. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas de forma a permitir que os recipientes de materiais recebidos sejam limpos antes de serem estocados.

11.3.4 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 a mesma segurança, garantindo sua liberação para comercialização.

11.3.5 Deve haver uma área separada para a coleta de amostras das matérias-primas. Se a amostragem for feita na área de armazenamento, a mesma deve ser realizada em ambiente específico para essa finalidade, de forma que não haja possibilidade de contaminação microbiológica e/ou contaminação cruzada.

11.3.6. O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área separada e identificada.

11.3.7 Os materiais altamente ativos, substâncias que apresentam riscos de dependência, incêndio ou explosão e outras substâncias perigosas devem ser estocados em áreas seguras e protegidas, devidamente segregados e identificados, de acordo com legislação específica vigente.

11.3.8 O armazenamento de materiais impressos deve ser efetuado de forma segura, com acesso restrito, evitando misturas e desvios, devendo ser manuseado por pessoal designado, seguindo procedimentos definidos e escritos.

## 11.4. Área de pesagem

11.4.1 As áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção, devendo as mesmas serem projetadas e separadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado, que evite a ocorrência de contaminação cruzada.

## 11.5. Área de produção

11.5.1 Para minimizar a probabilidade de ocorrência de contaminação cruzada, devem existir instalações exclusivas e separadas para a produção de determinados medicamentos como preparações biológicas (microrganismos vivos), hormônios e substâncias citotóxicas.

É recomendável a existência de edifícios separados para substâncias altamente sensibilizantes (penicilina, cefalosporina e seus respectivos derivados).

11.5.2 A produção de determinados medicamentos, como alguns antibióticos e produtos altamente ativos, não deve ser realizada nas mesmas instalações. 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 conduzido, desde que sejam tomadas todas as precauções específicas e conduzidas as validações necessárias.

11.5.3 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.

11.5.4 As áreas de produção e de armazenamento 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.

11.5.5 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.

11.5.6 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.

11.5.7 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 canaletas abertas. Se necessários, devem ser rasos para facilitar a limpeza e a desinfecção.

11.5.8 As áreas de produção devem possuir sistema de ventilação efetivo, com unidades de controle de ar incluindo o controle de temperatura e, quando necessário, de umidade e filtração apropriados aos produtos nela manipulados, às operações realizadas e às condições do ambiente. Essas áreas devem ser regularmente monitoradas durante o período de produção e em repouso, a fim de assegurar o cumprimento das especificações da área.

11.5.9 As instalações físicas para a embalagem dos medicamentos devem ser projetadas de forma a evitar a ocorrência de misturas ou contaminações cruzadas.

11.5.10 As áreas de produção devem ser iluminadas, de acordo com a necessidade de cada operação, especialmente nos locais onde for realizado o controle visual na linha de produção.

## 11.6 Área de Controle de qualidade

11.6.1 Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção. As áreas onde forem realizados os ensaios microbiológicos, biológicos ou com radioisótopos devem ser independentes e separadas e contar com instalações independentes, especialmente o sistema de ar.

11.6.2 Os laboratórios de controle devem ser projetados de forma a facilitar as operações neles realizadas. Devem dispor de espaço suficiente para evitar a ocorrência de misturas e de contaminação cruzada. Além disso, deve haver espaço suficiente e adequado para o armazenamento de amostras de referência, padrões de referência e documentação dos registros dos lotes.

11.6.3 O laboratório deve ser projetado considerando a utilização de materiais de construção adequados e deve possuir sistema de ar para prevenir a formação de vapores nocivos.

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

## 12. Equipamentos

12.1 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.



12.2 As tubulações fixas destinadas à condução de fluidos, devem ser devidamente identificadas, conforme legislação vigente e quando aplicável, a direção do fluxo deve ser indicada. Quando se tratar de gases e líquidos perigosos, devem ser empregados conexões ou adaptadores que não sejam trocados entre si.

12.3 Todos os instrumentos utilizados devem ser devidamente identificados.

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

12.5 Os instrumentos e os equipamentos do laboratório de controle devem ser adequados aos procedimentos de análises previstos e em número suficiente ao volume das operações.

12.6 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.

12.7 Os processos de limpeza e lavagem dos equipamentos não devem constituir fonte de contaminação

12.8 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.

## Materiais

### 13.1 Generalidades

13.1.1 Todos os materiais e produtos devem ser postos em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados pelo controle de qualidade, para uso ou distribuição.

13.1.2 Todos os materiais e produtos devem ser armazenados sob condições apropriadas de acordo com os procedimentos estabelecidos pelo fabricante. A separação dos lotes e a rotatividade do estoque devem obedecer à regra: primeiro que expira, primeiro que sai (PEPS).

### 13.2 Matérias-primas

13.2.1 A aquisição das matérias-primas deve ser realizada por funcionários qualificados e treinados.

13.2.2 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.

13.2.3. Para cada entrega de recipientes com matéria-prima, devem ser verificadas a integridade das embalagens recebidas e do lacre e a correspondência entre o pedido, a nota de entrega do fornecedor e os rótulos do produto, que devem estar no corpo do recipiente.

13.2.4 Todas as matérias primas recebidas devem ser verificadas de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido. As embalagens devem ser limpas externamente e, quando necessário, rotuladas com os dados correspondentes.

13.2.5 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.

13.2.6 Se uma única remessa de matéria-prima contiver lotes distintos, cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem e ensaios de liberação.

13.2.7 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, caso a empresa tenha estabelecido o sistema;

(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);

(d) data de fabricação, o prazo de validade e quando aplicável, a data de reanálise;

(e) produtor, origem e procedência da matéria-prima.

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

13.2.9 Devem ser utilizados procedimentos que garantam a identificação do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima. Os recipientes dos quais tenham sido retiradas amostras, devem ser identificados.

13.2.10 Somente as matérias-primas liberadas pelo departamento de controle de qualidade e que estejam dentro dos respectivos prazos de validade devem ser utilizadas.

13.2.11 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.

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

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

### 13.3 Materiais de embalagem

13.3.1 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.

13.3.2 Os materiais impressos devem ser estocados em condições seguras, para que a possibilidade de acesso não autorizado seja evitada. Os rótulos e os demais materiais impressos reprovados devem ser guardados e transportados, de forma segura e devidamente identificados, antes de serem destruídos. Deve haver registro da destruição dos materiais impressos.

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

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

13.3.5 Todos os materiais de embalagem a serem utilizados devem ser conferidos em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem, no momento em que forem entregues.

### 13.4 Produtos intermediários e produtos a granel

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

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

### 13.5 Produtos terminados

13.5.1 A introdução da totalidade ou de parte de lotes anteriores produzidos que atendam aos padrões de qualidade exigidos, a outro lote do mesmo produto, em determinado estágio da fabricação, deve ser previamente autorizada e realizada de acordo com procedimentos definidos, após a avaliação dos riscos envolvidos, inclusive qualquer possível efeito sobre o prazo de validade. O processo deve ser registrado.

13.5.2 Os produtos terminados devem ser mantidos em quarentena até que sejam finalmente liberados pelo controle de qualidade.

Em seguida, devem ser armazenados como estoque disponível, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

### 13.6 Materiais e produtos reprovados e devolvidos

13.6.1 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.

13.6.2 O reprocessamento de produtos reprovados somente pode ser permitido se a qualidade do produto terminado não for afetada, se as especificações forem atendidas e se a operação for realizada de acordo com procedimentos autorizados e definidos após a avaliação dos riscos envolvidos. Deve ser mantido registro do reprocessamento. Qualquer lote reprocessado deve receber identificação que permita sua rastreabilidade.

13.6.3 O Controle de Qualidade deve realizar ensaios adicionais para qualquer produto terminado que tenha sido reprocessado, ou ao qual tenha sido incorporado determinado produto recuperado.

### 13.7 Produtos recolhidos

13.7.1 Os produtos recolhidos do mercado devem ser identificados e armazenados separadamente em área segura, até que seja definido seu destino. A decisão final deve ser tomada mais rápido possível.

### 13.8 Produtos devolvidos

13.8.1 Os produtos devolvidos pelo mercado devem ser identificados e armazenados separadamente em área segura até que seja definido seu destino. Somente podem ser considerados para revenda, re-embalados ou incorporados em outro granel de um lote subsequente, após terem sido criticamente avaliados pelo Controle de qualidade, de acordo com procedimentos escritos. A natureza do produto, assim como quaisquer condições especiais de armazenamento exigidas, suas condições, seu histórico e, o tempo decorrido desde sua expedição até a devolução, deve ser levado em consideração na referida avaliação.

13.8.2 Quando surgir qualquer dúvida quanto à qualidade do produto, este não deve ser considerado adequado para ser incorporado ou reutilizado, entretanto, se possível, pode ser efetuado um reprocessamento químico para recuperação da substância ativa. Toda ação deve ser devidamente registrada.

### 13.9 Reagentes e meios de cultura

13.9.1 Todos os reagentes e meios de cultura devem ser registrados ao serem recebidos ou preparados.

13.9.2 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.

13.9.3 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.

### 13.10 Padrões de referência

13.10.1 Os padrões de referência podem estar disponíveis sob a forma de padrões oficiais de referência. As referências secundárias, referências de trabalho, preparadas pelo produtor devem ser conferidas e liberadas e em seguida guardadas da mesma forma que os padrões oficiais. Além disso, devem ser mantidas sob responsabilidade de pessoa designada para tal, em área segura.

13.10.2 Os padrões oficiais de referência somente devem ser utilizados para os fins descritos na monografia.

13.10.3 Os padrões secundários ou de trabalho podem ser conferidos mediante ensaios de verificações apropriados, a intervalos regulares, de forma a assegurar a padronização. Todos os padrões de referência secundários devem ser baseados em padrões de referências oficiais.

13.10.4 Todos os padrões de referência devem ser guardados e utilizados de maneira que não tenham sua qualidade afetada.

### 13.11 Materiais residuais

13.11.1 Devem ser tomadas providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados. As substâncias tóxicas devem ser guardadas em locais de acesso restrito.

Os materiais inflamáveis devem ser guardados em locais separados e projetados para esse fim, conforme exigido pela legislação vigente.

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

### 13.12 Materiais diversos

13.12.1 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.

## Documentação

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. Todos os documentos podem ser reunidos em uma única pasta, ou permanecerem separados, facilmente disponíveis, constituindo o registro do lote de fabricação.

### 14.1 Aspectos Gerais

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

14.1.2 Os documentos originais devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização prévia.

14.1.3 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.

14.1.4 Os documentos devem ser regularmente revistos e atualizados. Quando determinado documento for revisto, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão substituída.

14.1.5 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.

14.1.6 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.

14.1.7 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, incluindo os referentes aos Procedimentos Operacionais Padrão (POP) devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.

14.1.8 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.

### 14.2 Rótulos

14.2.1 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).

14.2.2 Todos os produtos terminados devem ser identificados por rótulo, conforme exigido pela legislação sanitária vigente.

14.2.3 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, quando necessário.

### 14.3 Especificações e procedimentos de ensaio de controle de qualidade

14.3.1 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.

14.3.2 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. Devem existir especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.

14.3.3 Os procedimentos dos ensaios devem ser aprovados e mantidos pelo Controle de Qualidade e estarem disponíveis nas unidades responsáveis pela execução dos ensaios.

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

14.3.5 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.

#### 14.4 Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

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

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

14.4.2 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) modelo do material impresso;
- (c) orientações sobre a amostragem, os ensaios 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.

14.4.3 Os materiais de embalagem devem atender às especificações, dando ênfase à compatibilidade dos mesmos com o produto farmacêutico que contêm. O material deve ser examinado com relação a defeitos físicos visíveis e críticos, bem como quanto às especificações requeridas.

14.4.4 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.

#### 14.5 Especificações para produtos intermediários e produtos a granel

14.5.1 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.

#### 14.6 Especificações para os produtos terminados

14.6.1 As especificações 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.

#### 14.7 Fórmula mestra / Fórmula padrão

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

14.7.2 A fórmula mestra/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.

#### 14.8 Instruções de embalagem

14.8.1 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: nome do produto;

(b) descrição de sua forma farmacêutica, sua concentração e via de aplicação, quando for o caso;

(c) dimensões da embalagem, expressam 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.

#### 14.9 Registros dos lotes de produção

14.9.1 Deve ser mantido registro da produção de cada lote.

Esses registros devem se basear na fórmula mestra/padrão aprovada e em uso, evitando erros de transcrição.

14.9.2 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. As verificações desses itens devem ser registradas.

14.9.3 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, ratificada pelo supervisor da área. Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações: 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 devolvido 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.

#### 14.10 Registros de embalagem dos lotes

14.10.1 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.

14.10.2 Antes que qualquer processo seja iniciado, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão isentos de produtos e de documentos utilizados anteriormente, se os equipamentos estão limpos e são adequados para uso. A verificação destes aspectos deve ser registrada.

14.10.3 Durante o processo de embalagem, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, datadas e assinadas pelos responsáveis e pelo supervisor da área, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação. Os registros dos lotes de fabricação devem conter :

(a) nome do produto, o número do lote do produto a granel e a quantidade a ser embalada, bem como o número de lote do produto terminado, a quantidade planejada de produto final, a quantidade real obtida e a reconciliação;

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

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

(d) identificação dos operadores nas principais etapas;

(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, incluindo referências aos equipamentos, às linhas de embalagens utilizadas e, quando necessário, as instruções e registros relativos ao armazenamento dos produtos não embalados;

(g) amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, contendo o número de lote, a data de fabricação, quando aplicável, 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.

#### 14.11 Procedimentos Operacionais Padrão -POPs e seus registros

14.11.1 Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão e registros sobre o recebimento de matérias-primas e dos materiais de embalagem .

14.11.1.1 Dentre os registros feitos no recebimento, devem estar incluídos :

(a) nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;

(b) denominação interna e/ou código do material;

(c) data de recebimento;

(d) nome do fornecedor e do fabricante;

- (e) número de referência ou o número de lote atribuído pelo fabricante;
- (f) quantidade total e o número de recipientes recebidos;
- (g) número atribuído ao lote após o recebimento;
- (h) qualquer comentário relevante (o estado dos recipientes, por exemplo).

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

14.11.3 Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão para cada instrumento ou equipamento, os quais devem estar disponíveis próximos aos respectivos equipamentos e instrumentos.

14.11.4. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão relativos à amostragem e que especifiquem as pessoas designadas a coletar amostras.

14.11.4.1 As instruções relativas à amostragem devem incluir:

- (a) método e plano de amostragem;
- (b) equipamento a ser utilizado;
- (c) quaisquer precauções a serem observadas no sentido de evitar que haja contaminação do material ou qualquer deterioração em sua qualidade;
- (d) a quantidade de amostra (s) a ser retirada;
- (e) instruções quanto à necessidade de qualquer subdivisão da amostra;
- (f) tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, bem como se o procedimento de amostragem deve ser realizado em condições assépticas ou não;
- (g) quaisquer precauções específicas a serem observadas, especialmente em relação à amostragem de materiais estéreis ou nocivos;

14.11.5 Deve haver um Procedimento Operacional Padrão que descreva os detalhes do sistema de numeração de lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou acabado seja identificado com um número de lote específico.

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

14.11.5.2 O Procedimento Operacional Padrão relativo à numeração dos lotes deve garantir que não sejam reutilizados os mesmos números de lote, o que também se aplica ao reprocessamento.

14.11.5.3 A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada. O registro deve incluir a data em que o referido número tenha sido atribuído, a identificação do produto e o tamanho do lote.

14.11.6 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.

14.11.6.1 Os registros de análise devem incluir, pelo menos, os seguintes dados:

- (a) nome do material ou do produto e, quando for o caso a forma farmacêutica;
- (b) número do lote e, quando for o caso, o fabricante e/ou fornecedor;
- (c) referências para procedimentos de análise;
- (d) resultados analíticos, incluindo observações, cálculos, referências utilizadas e as especificações (limites);
- (e) data em que são realizados os ensaios;
- (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.



14.11.7 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.

14.11.8 Devem ser mantidos registros sobre a distribuição de cada lote de determinado produto, a fim de facilitar o recolhimento dos mesmos, se necessário.

14.11.9 Devem estar disponíveis Procedimentos Operacionais Padrão e registros das ações desenvolvidas para as atividades de fabricação e quando apropriado, das conclusões dos seguintes aspectos:

- montagem e validação de equipamento;
- aparelhos analíticos e calibração;
- manutenção, limpeza e sanitização;
- dados pessoais, inclusive qualificação, treinamento, vestuário e higiene;
- monitoramento ambiental;
- controle de pragas;
- reclamações;
- recolhimento;
- devoluções;

14.11.10. Os livros de registros diários devem ser mantidos junto aos principais equipamentos, e devem registrar sua utilização, validação, calibração, manutenção, limpeza ou operações de reparo, inclusive as datas e a identificação da pessoa que os tenha realizado.

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

14.11.12 Devem existir procedimentos escritos que atribuam as responsabilidades relacionadas à sanitização e que descrevam com detalhes os cronogramas, os métodos, os equipamentos e os materiais de limpeza a serem utilizados, bem como as instalações a serem limpas. Os procedimentos descritos devem ser cumpridos.

## B.- SEGUNDA PARTE: Boas Práticas na Produção e Controle de Qualidade

### 15. Boas práticas de produção

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.

#### 15.1 Aspectos Gerais

15.1.1 Todo o manuseio de materiais e de produtos, tais como: recebimento, quarentena, amostragem, armazenamento, suprimento, processamento, rotulagem, e embalagem deve ser realizado de acordo com os procedimentos e instruções estabelecidos e registrados.

15.1.2 Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado. Caso ocorram desvios, os mesmos devem ser aprovados por escrito por pessoa designada para tal, com a participação da Garantia da Qualidade.

15.1.3. Devem ser realizadas conferências quanto ao procedimento e reconciliação, de forma a assegurar que não haja discrepância além dos limites aceitáveis.

15.1.4 As operações realizadas em produtos distintos não devem ser executadas de forma simultânea ou consecutiva na mesma sala, a não ser que se comprove ausência de risco de mistura ou de contaminação cruzada.

15.1.5 Durante todo o tempo de produção, os materiais, recipientes com produtos, os equipamentos principais e as salas utilizadas devem estar devidamente identificadas, constando o produto ou o material que está sendo processado, sua concentração (quando aplicável), e o número do lote. Quando necessário, a indicação deve também mencionar o estágio de produção.

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

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

15.1.8 Os controles em processo são, na maioria das vezes, realizados na área de produção. Eles não devem representar qualquer risco à qualidade do produto.

## 15.2 Prevenção de contaminação cruzada e de contaminação microbiana na produção

15.2.1 Quando forem utilizados materiais e produtos em pó, devem ser tomadas precauções especiais no sentido de que sejam evitadas a formação e a disseminação de partículas.

15.2.2 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.

15.2.3 Dentre os contaminantes mais perigosos, estão os materiais altamente sensibilizadores, 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.

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

(a) produção em instalações exclusivas e separadas (que podem ser necessárias para produtos como vacinas, preparados bacteriológicos vivos), edifícios separados (penicilâmicos e cefalosporínicos), em campanha (separação no tempo) no caso da ocorrência de sinistros (incêndio, inundação, etc) e em situações de emergência (guerra, etc), nesse caso acompanhadas de processos de limpeza e descontaminação, devidamente validados;

(b) utilização de antecâmaras, com diferenciais de pressão de ar;

(c) redução ao mínimo do risco de contaminação causada pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou insuficientemente tratado;

(d) utilização de roupas protetoras nas áreas onde estejam sendo processados produtos que apresentem risco de contaminação cruzada;

(e) utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;

(f) utilização de um "sistema fechado de produção";

(g) ensaios de resíduos;

(h) utilização de rótulos indicando o estado de limpeza nos equipamentos.

15.2.5 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.

15.2.6 As áreas de produção onde estiverem sendo processados produtos susceptíveis a contaminação por microrganismos devem ser monitoradas periodicamente.

## 15.3 Operações de produção: produtos intermediários e a granel

15.3.1 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.

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

15.3.3 Devem ser adotados procedimentos destinados a detectar falhas nos equipamentos ou instalações (por exemplo, água, gás). Os equipamentos defeituosos devem ser identificados como tal e não utilizados até que seus defeitos sejam corrigidos. Os equipamentos utilizados na produção devem ser limpos de acordo com os procedimentos estabelecidos.

15.3.4 Os recipientes utilizados no processo de envase devem ser previamente limpos e esterilizados, quando for caso. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes.

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

15.3.6 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.

15.3.7 As tubulações utilizadas no transporte de água para injetáveis e purificada devem ser limpas e descontaminadas, segundo procedimentos escritos que determinem os limites da contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas.

15.3.8 Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medidas, pesagens, registros e controles devem ser submetidos a manutenção e a calibração a intervalos pré-estabelecidos 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.

15.3.9 As operações de reparo e manutenção não devem representar risco à qualidade dos produtos.

#### 15.4 Operações de embalagem

15.4.1 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 sejam aplicados controles eletrônicos.

15.4.2 Antes das operações de embalagem serem iniciadas, devem ser adotadas medidas no sentido de garantir que as áreas de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e os demais equipamentos estejam limpos e liberados de quaisquer produtos ou materiais anteriormente utilizados e que não sejam mais necessários para a nova operação a ser iniciada. A liberação da linha de embalagem deve ser feita mediante uma inspeção apropriada e ser registrada.

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

15.4.4 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.

15.4.5 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.

15.4.6 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. A conferência de todos os rótulos dentro da linha de embalagem mediante a utilização de controles eletrônicos pode ser útil para que seja evitada a ocorrência de misturas. Porém, devem ser feitas conferências para saber se os leitores eletrônicos de códigos, os contadores de rótulos e instrumentos similares estão operando corretamente.

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

15.4.8 A inspeção em linha do produto durante a embalagem deve incluir, 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.

15.4.9 As amostras retiradas para a inspeção em linha não devem retornar ao processo de embalagem, sem a devida avaliação.

15.4.10 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.

15.4.11 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.

15.4.12 Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificado 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.

## 16. Boas práticas de controle de qualidade

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

### 16.1 Controle das matérias-primas, dos produtos intermediários, a granel e terminados

16.1.1 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.

16.1.2 As amostras devem ser retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados e serem representativas do lote.

16.1.3 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.

16.1.4 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 entrarem em contato com os materiais devem estar limpos. Alguns materiais particularmente perigosos ou potentes podem requerer precauções especiais.

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

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

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

### 16.2 Ensaio necessários

#### 16.2.1 Matérias-primas e materiais de embalagem

16.2.1.1 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.

16.2.1.2 Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima. No caso de produtores de SPGV, deve ser realizado o teste de identificação do conteúdo em uma amostra estatística dos excipientes, desde que o fornecedor seja qualificado.

16.2.1.3 Cada lote de material impresso a ser utilizado no processo de embalagem deve ser examinado após o recebimento.

16.2.1.4 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.

### 16.3 Controle em processo

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

### 16.4 Produtos terminados

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

16.4.2 Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas, devem ser reprovados. Se viável, podem ser reprocessados.

Porém, os produtos reprocessados devem atender a todas as especificações e critérios de qualidade antes de serem aprovados e liberados.

### 16.5 Revisão dos registros de produção

16.5.1 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.

16.5.2 A amostra retida de cada lote de produto terminado deve ser mantida 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.

16.5.3 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.

### 16.6 Estudo de estabilidade

16.6.1 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.

16.6.2 O Controle de qualidade deve fixar as datas de vencimento e as especificações quanto ao prazo de validade, tendo como base os ensaios de estabilidade realizados de acordo com as condições de armazenamento.

16.6.3 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.

16.6.4 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.

## C.- TERCEIRA PARTE: Diretrizes suplementares

## 17. Produtos estéreis

As diretrizes aqui apresentadas não substituem nenhuma seção da primeira ou da segunda parte, 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.

## 17.1 Considerações gerais

17.1.1 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.

17.1.2 As diversas operações envolvidas no preparo dos materiais (tais como: recipientes e tampas), no preparo do produto, no enchimento e na esterilização devem ser realizadas em áreas separadas dentro da área limpa.

17.1.3 As áreas limpas utilizadas na fabricação de produtos estéreis são classificadas, segundo as características exigidas para a qualidade do ar, em graus A, B, C e D (ver Tabela 1).

TABELA 1

Sistema de classificação do ar para a produção de produtos estéreis a

Grau	Em descanso		Em operação	
	Número máximo permitido de partículas/m <sup>3</sup>		Número máximo permitido de partículas/m <sup>3</sup>	
	0,5-5,0 µm	Acima de 5,0 µm	0,5-5,0 µm	Acima de 5,0 µm
A*	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Não definido	Não definido

a Fonte: WHO Technical Report Series, No. 902, 2002

17.1.4. Para obter o ar com as características exigidas, devem ser utilizados métodos específicos e ser observado que:

(a) os sistemas de fluxo laminar de ar devem ter velocidade homogênea de cerca de 0,30 m/s em caso de fluxo vertical, e de 0,45 m/s em caso de fluxo horizontal. A precisão da velocidade do fluxo de ar depende do tipo de equipamento;

(b) para que os graus B, C e D sejam alcançados, o número de trocas totais do ar da área, geralmente deve ser superior a 20 trocas por hora, em uma sala com padrão apropriado de fluxo de ar com filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air);

(c) para que a determinação de baixa contaminação do ar seja confiável, o tamanho das amostras de ar deve ser grande e suficiente.

(d) Os diferentes sistemas de classificação de partículas no ar para áreas limpas estão apresentados na Tabela 2.

(e) Pode haver dificuldade na demonstração de conformidade à classificação de ar no ponto de envase, durante esta operação, devido a formação de partículas/gotículas provenientes do próprio produto.

17.1.5 Cada operação de produção requer um nível determinado de pureza do ar para que sejam minimizados os riscos de contaminação por partículas ou de microrganismos nos produtos ou materiais que estiverem sendo manipulados. Os níveis de partículas e de microrganismos apresentados na Tabela 1 devem ser mantidos nos arredores imediatos do produto, sempre que ele estiver exposto ao ambiente. Estas condições devem também ser respeitadas em todas as áreas circundantes.

17.1.6 Se, por qualquer motivo, as condições do ar na área de trabalho não forem mantidas de acordo com as condições préestabelecidas, deve ser realizado procedimento de limpeza/sanitização para se atingir as condições adequadas.

17.1.7 A utilização da tecnologia de barreira absoluta (sistemas fechados) e de sistemas automatizados para minimizar a intervenção humana nas áreas de produção pode trazer vantagens à manutenção da esterilidade dos produtos fabricados. Quando forem utilizadas tais técnicas, as recomendações quanto à qualidade do ar e seu monitoramento devem ser aplicadas e feita a interpretação apropriada dos termos "local de trabalho" e "ambiente".

## 17.2. Produção de produtos estéreis

### 17.2.1. As operações de produção estão aqui divididas em três categorias;

Primeira - quando o produto é envasado e fechado em seu recipiente primário e em seguida esterilizado;

Segunda - quando o produto é esterilizado através de filtração e envasado em recipientes previamente esterilizados;

Terceira - quando o produto não pode ser esterilizado por filtração nem por esterilização final e conseqüentemente tenha que ser produzido a partir de matérias-primas estéreis e envasado de forma asséptica em recipientes previamente esterilizados.

17.2.2 Os graus de cada área de produção são especificados nos item 17.3, 17.4 e 17.5 e devem ser selecionados pelo fabricante com base no tipo de produto e nas validações correspondentes.

## 17.3 Produtos com esterilização final

17.3.1 Em geral, as soluções devem ser preparadas em áreas que apresentem grau C, para que haja baixa contagem inicial de microorganismos e de partículas, criando assim, condições adequadas para a filtração e esterilização imediata. O preparo de soluções pode ser realizado em ambientes de grau D, caso sejam tomadas medidas adicionais no sentido de minimizar a contaminação, tal como a utilização de recipientes fechados.

17.3.2 No caso das soluções parenterais, o envase deve ser feito sob um fluxo laminar de ar (grau A), instalado em uma área de grau C. 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.

## 17.4 Produtos esterilizados por filtração

17.4.1 O manuseio das matérias-primas e o preparo de soluções devem ser feitos em áreas com grau C. Se forem tomadas medidas adicionais para minimizar a contaminação, tal como o uso de recipientes fechados antes da filtração, essas atividades podem ser realizadas em ambiente de grau D. Após a filtração estéril, o produto deve ser manuseado em área de grau A ou B, circundada por grau B ou C, respectivamente.

## 17.5 Produtos estéreis preparados a partir de matérias-primas estéreis, em condições assépticas

17.5.1 O manuseio de matérias-primas e todo processamento adicional devem ser feitos em áreas com grau A ou B, circundada por grau B ou C, respectivamente.

## 17.6 Pessoal

17.6.1 Durante o desenvolvimento dos processos assépticos, é fundamental que o mínimo de pessoal necessário permaneça nas áreas limpas. Se possível, as inspeções e os controles devem ser realizados, do lado de fora dessas áreas.

17.6.2 Todo pessoal (inclusive de limpeza e de manutenção) que desenvolva atividades nessas áreas deve receber treinamento 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.

17.6.3 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.

17.6.4 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 conveniente 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.

17.6.5 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.

17.6.6 A roupa e sua qualidade devem ser adaptadas ao processo e ao local de trabalho. Além disso, deve ser vestida de forma a proteger o produto de contaminações.

17.6.7 Os relógios de pulso e as jóias não devem ser usados nas áreas limpas, bem como, produtos cosméticos.

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

Grau D: O cabelo e a barba 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 e a barba 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.

Grau B: Deve ser usado capuz que cubra totalmente o cabelo e a barba, 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, sem talco, 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.

17.6.9 Todos os funcionários que estiverem trabalhando em salas do grau B e C 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.

17.6.10 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 conveniente, 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.

## 17.7 Instalações

17.7.1 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.

17.7.2 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.

17.7.3 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 corrediças não devem ser utilizadas.

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

17.7.5 As tubulações e dutos devem ser instalados de forma que não criem espaços de difícil limpeza.

17.7.6 As pias e os ralos sempre que possível, devem ser evitados e não devem existir nas áreas 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.

17.7.7 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 a higienização das mãos, devem ser localizadas somente nos vestiários, nunca nos lugares onde se efetuam operações assépticas.

17.7.8 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.

## 17.8 Equipamentos



17.8.1 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. Especial atenção deve ser dada às zonas de maior risco, onde o ar filtrado entra em contato com os produtos e os componentes limpos.

17.8.2 Pode ser necessário que as diversas recomendações relativas ao suprimento de ar e aos diferenciais de pressão sejam modificadas no caso de ser necessário a contenção de materiais patogênicos, altamente tóxicos, radioativos ou materiais com vírus vivos ou bacterianos.

17.8.3 Em alguns processos, pode ser necessária a utilização de instalações destinadas a descontaminação e ao tratamento do ar que estiver saindo da área limpa.

17.8.4 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.

17.8.5 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.

17.8.6 O acesso desnecessário de materiais e pessoas às áreas críticas (grau B e C), deve ser evitado. Quando necessário deve ser realizado através de barreiras físicas.

17.8.7 Não devem ser utilizadas esteiras transportadoras que interliguem áreas limpas de grau 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).

17.8.8 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.

17.8.9 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.

17.8.10 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.

17.8.11 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 manutenções periódicas, validação e monitoramento. A aprovação do uso dos equipamentos deve ser documentada, após o serviço de manutenção.

17.8.12 As instalações a serem utilizadas na produção de água purificada e de qualidade injetável devem ser projetadas 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. A água purificada e de qualidade injetável deve ser produzida, estocada e distribuída, segundo procedimentos que assegurem a manutenção de suas características, evitando a proliferação de microrganismos.

## 17.9 Sanitização

17.9.1 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. Quando forem utilizados desinfetantes, deve ser empregado mais de um tipo, realizando trocas freqüentes. Periodicamente deve ser feito o monitoramento dos desinfetantes usados, de forma a comprovar que não está havendo desenvolvimento de microrganismos resistentes. Tendo em vista, a limitada eficácia da radiação ultravioleta esta não deve ser utilizada como substituto nas operações de desinfecção químicas.

17.9.2 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.

17.9.3 A fumigação das áreas limpas pode ser útil para reduzir a contaminação microbiana em locais inacessíveis.

17.9.4 As condições das áreas limpas devem ser monitoradas a intervalos pré-estabelecidos durante as operações de produção, através de contagem de partículas viáveis no ar e nas superfícies (microbiológico).

Quando forem desenvolvidas operações assépticas, o monitoramento deve ser realizado com maior freqüência de modo a assegurar que o ambiente esteja dentro das especificações.

17.9.5 Os resultados do monitoramento devem ser levados em consideração no momento em que os lotes forem avaliados para sua aprovação. A qualidade do ar em relação ao número de partículas também deve ser regularmente avaliada. Em determinados momentos, quando não houver operações de produção (após a manutenção, processos de validação, de limpeza ou fumigação) pode haver necessidade de monitoramento adicional.

#### 17.10 Produção

17.10.1 Devem ser tomadas precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todas as etapas de produção.

17.10.2 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.

17.10.3 A utilização de meios de cultura que favorecem o crescimento microbiano em ensaios para simular operações assépticas (enchimentos com meios estéreis) constitui um procedimento importante na validação de um processo de envase asséptico. Esses ensaios devem ter as seguintes características:

(a) devem simular da forma mais fiel possível as operações reais, levando em consideração fatores tais como: a complexidade das operações, o número de pessoas envolvidas na operação e o tempo de duração do envase;

(b) o (s) meio (s) selecionado(s) deve(m) ser capaz(es) de promover o crescimento de um grande espectro de microorganismos, incluindo aqueles prováveis de serem encontrados no ambiente em que o processo de enchimento é realizado;

(c) devem incluir um número suficiente de unidades de produção para conferir um elevado grau de segurança em detectar níveis mais baixos de contaminação. Recomenda-se a inclusão de pelo menos 3.000 unidades de produção em cada ensaio de enchimento com caldo nutriente. O percentual ideal de crescimento é 0%; e nunca deve ser superior a 0,1% de unidades contaminadas. Toda contaminação deve ser investigada;

(d) os enchimentos com meios de cultura devem ser repetidos a intervalos regulares e sempre que houver alteração significativa nas instalações, nos equipamentos ou no processo, deve ser feita nova validação.

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

17.10.5 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.

17.10.6 As especificações das matérias-primas devem incluir também exigências quanto à qualidade microbiana. A contaminação microbiana das matérias-primas deve ser mínima, devendo a biocarga ser monitorada antes da esterilização.

17.10.7 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.

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

17.10.9 O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização dos componentes, dos recipientes de produtos a granel e dos 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.

17.10.10 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.

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

17.10.12 A contaminação microbiológica de produtos (biocarga) deve ser mínima antes do processo de 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.

17.10.13 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.

17.10.14 Quando soluções aquosas forem colocadas em recipientes selados, os orifícios compensadores de pressão devem estar protegidos com filtros hidrofóbicos que impeçam a passagem de microrganismos.

17.10.15 Os componentes, os recipientes de produtos a granel, os equipamentos e/ou quaisquer outros artigos necessários na área limpa, onde estiverem sendo desenvolvidas atividades assépticas, devem ser esterilizados e, sempre que possível, através de esterilizadores de 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).

17.10.16 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.

17.10.17 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 microbianos e, quando for o caso, deve também ser feito o controle para endotoxinas (contaminação biológica), 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.

## 17.11 Esterilização

17.11.1 A esterilização pode ser feita mediante a aplicação de calor seco ou úmido, agentes gasosos, por filtração esterilizante com subsequente enchimento asséptico dos recipientes finais estéreis, ou através de irradiação com radiações ionizantes. Cada método tem suas aplicações e limitações particulares. Quando for possível e praticável, a escolha do método deve ser a esterilização por calor.

17.11.2 Todos os processos de esterilização devem ser validados. O processo de esterilização deve corresponder ao declarado no relatório técnico do Registro do Produto.

17.11.3 Antes que qualquer processo de esterilização seja adotado, deve ser comprovada a sua eficácia e sua adequabilidade, 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.

17.11.4 Os indicadores biológicos devem ser considerados apenas como um método adicional de monitoramento dos processos de esterilização. Se forem utilizados, devem ser tomadas precauções estritas para evitar a transferência de contaminação microbiana a partir dos mesmos.

17.11.5 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 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.

## 17.12 Esterilização por calor

17.12.1 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 validação.

O sistema de registro adotado para o ciclo de esterilização deve fazer parte da documentação do lote. Podem também ser utilizados indicadores químicos e biológicos, não devendo os mesmos porém substituir os controles físicos.

17.12.2 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.

17.12.3 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.

17.12.4 Nenhum fluido ou gás utilizado na fase de resfriamento pode estar em contato com o produto esterilizado, a menos que seja demonstrado que, qualquer recipiente que apresente furos ou micro-furos não será aprovado para uso.

## 17.13 Esterilização por calor úmido

17.13.1 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 dessa 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.

17.13.2 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.

17.13.3 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.

#### 17.14 Esterilização por calor seco

17.14.1 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 pirogênios, devem ser realizados ensaios que utilizem endotoxinas, como parte da validação.

#### 17.15 Esterilização por radiação

17.15.1 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.

17.15.2 Se a esterilização por radiação for realizada por contrato com terceiros, o fabricante tem a responsabilidade de garantir que as exigências previstas no contrato sejam cumpridas e que o processo de esterilização seja validado.

17.15.3 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 suficientes 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.

17.15.4 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.

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

17.15.5 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.

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

#### 17.16 Esterilização por óxido de etileno

17.16.1 O método de esterilização utilizando óxido de etileno só deve ser usado quando nenhum outro método for viável. 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.

17.16.2 É essencial o contato direto entre o gás e as células microbianas. A natureza e a quantidade dos materiais de embalagem podem afetar significativamente o processo.

17.16.3 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.

17.16.4 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.

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

17.16.6 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.

17.16.7 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.

#### 17.17 Filtração de medicamentos que não podem ser esterilizados em seus recipientes finais

17.17.1 Sempre que possível, os produtos devem ser esterilizados nos recipientes finais, preferencialmente por esterilização por calor úmido. 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 poros de 0,22 µm (ou menos) ou que tenham propriedades semelhantes, para a retenção de microrganismos. Deve ser considerados a possibilidade de se complementar o processo de filtração com algumas fases de aquecimento.

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

17.17.3 A integridade do filtro deve ser conferida através de um método apropriado (como exemplo, aplicação do ensaio de "ponto de bolha" ), antes da sua utilização e imediatamente após sua utilização.

O tempo gasto para filtrar um volume conhecido de uma determinada solução e a diferença de pressão utilizada deve ser determinados durante a validação do processo. Quaisquer diferenças significativas em relação aos parâmetros estabelecidos devem ser registradas e investigados. Os resultados destas verificações devem ser anotados na documentação do lote.

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

#### 17.18 Finalização das etapas de fabricação

17.18.1 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 à vácuo, as amostras devem ser controladas para verificar a manutenção do vácuo conforme período de tempo pré determinado.

17.18.2 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.

#### 17.19 Controle de qualidade

17.19.1 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 enchimento 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.

17.19.2 O ensaio de esterilidade aplicado ao produto final deve ser considerado como a última de uma série de medidas de controle, através da qual é garantida a esterilidade. O resultado do ensaio somente pode ser interpretado em conjunto com os registros sobre as condições ambientais e os registros relativos à fabricação do lote.

17.19.3 Os lotes que não foram aprovados no teste inicial de esterilidade, não podem ser aprovados com base em um segundo teste, salvo ser 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.

17.19.4 No caso de produtos injetáveis, deve ser controlada a presença de endotoxinas na água utilizada, nos produtos intermediários e terminados, utilizando um método farmacopéico que tenha sido validado para cada tipo de produto.

## 18. Produtos biológicos

### 18.1 Alcance

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

18.1.2 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 princípios ativos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou vegetal (alergênicos); técnica de DNA recombinante (rDNA); técnica de hibridoma; multiplicação de microrganismos em embriões ou em órgãos de animais.

18.1.3 Os produtos biológicos fabricados com estas tecnologias incluem antígenos, vacinas, hormônios, citocinas, enzimas, derivados de plasma humano, soros hiperimunes (heterólogos), produtos de biotecnologia e anticorpos monoclonais

### 18.2 Glossário

As definições apresentadas abaixo se aplicam aos termos usados neste Regulamento, os quais podem apresentar significados diferentes, em outros contextos.

#### Área limpa

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

#### Banco de Células de Fabricação (BCF)

Ampolas contendo células, obtidas a partir de uma ampola de Célula Semente, conservadas a temperatura menor ou igual a -70 0 C, utilizadas para a produção de Cultivos Celulares.

#### Célula Semente

Ampolas contendo células de origem animal, de procedência conhecida, conservadas a temperatura menor ou igual a -70 0 C.

#### Coleta Individual

Suspensão de microrganismos obtida a partir de um Inóculo de Produção que tenha sido inoculada e coletada em um único ciclo de produção.

#### Cultivo Celular de Produção

Suspensão de células, obtida a partir de uma ou mais ampolas do Banco de Células de Fabricação, que tenha sido inoculada e coletada em um único ciclo de produção.

#### Inóculo de Produção

Suspensão de microrganismos, de composição uniforme, obtida a partir de uma ou mais ampolas do Lote-Secundário.

#### Lote-semente

Ampolas contendo microrganismos preservados, de composição uniforme, obtida a partir de uma cepa preservada e de procedência conhecida.

#### Lote-secundário (Trabalho)

Ampolas contendo microrganismos preservados, de composição uniforme, obtido a partir de um Lote-semente.

#### Registro de lote

Conjunto de documentos relacionados à fabricação de um determinado lote de produto terminado. Tais documentos descrevem os procedimentos de produção e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote, incluindo o Certificado de Liberação do Lote.

### 18.3 Considerações gerais

18.3.1 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 capítulo 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.

18.3.2 A forma como se produzem, inspecionam e administram os produtos biológicos tornam necessárias certas precauções especiais. Ao contrário dos medicamentos quimicamente definidos, 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 reproduzíveis.

18.3.3 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.

18.3.4 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.

18.3.5 Este Regulamento não estabelece normas detalhadas para classes específicas de produtos biológicos e, por conseguinte, deve-se considerar a orientação pertinente contida nas Normas de Produção e Controle de Qualidade específica para cada produto, quando existentes.

### 18.4 Pessoal

18.4.1 A fabricação de medicamentos biológicos deve ser dirigida por pessoa que domine as técnicas de fabricação e que conheça os princípios científicos nos quais se fundamentam essas técnicas. O quadro de pessoal deve incluir especialistas com formação específica para os produtos produzidos nas instalações.

18.4.2 Deve-se selecionar cuidadosamente o pessoal que trabalha em áreas limpas, para assegurar o cumprimento dos requerimentos das Boas Práticas de Fabricação. Os funcionários selecionados não devem apresentar qualquer distúrbio de saúde que possa comprometer a integridade do produto.

18.4.3 O pessoal deve cumprir rigorosamente com os procedimentos de limpeza e higiene pessoal.

18.4.4 O pessoal deve ser orientado para informar qualquer distúrbio de saúde (diarréia, tosse, resfriados, pele contaminada, feridas e febre de origem desconhecida) que possa provocar contaminação de microrganismos no ambiente de trabalho, diferente aos utilizados na produção.

18.4.5 Devem ser realizados exames médicos de admissão e periódicos no pessoal para detectar qualquer distúrbio de saúde.

18.4.6 Toda alteração do estado de saúde que possa afetar a qualidade do produto implica na exclusão da pessoa das áreas de produção.

18.4.7 Quando se trabalha em áreas limpas, devem estar presentes somente os mínimos de pessoas necessários. Na medida do possível, os procedimentos de inspeção e controle devem ser realizados externamente a essas áreas.

18.4.8 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.

18.4.9 Não devem entrar nas áreas de produção pessoas estranhas exceto para fins específicos e, em último caso, devem estar vestidas com roupas apropriadas e esterilizadas.

18.4.10 O pessoal designado para a produção deve ser distinto do pessoal responsável pelo cuidados dos animais.

18.4.11 Para garantir a qualidade dos produtos fabricados, o pessoal deve ser treinado nas Boas Práticas de Fabricação e ter formação e conhecimentos das áreas específicas, de acordo com o produto fabricado.

18.4.12 Devem existir registros dos treinamentos. Os programas de treinamentos devem ser avaliados periodicamente para comprovação de sua eficácia.

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

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

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

## 18.5 Instalações e Equipamentos

18.5.1 Como princípio geral, as instalações devem estar localizadas, projetadas, construídas, adaptadas e conservadas para adequarem-se às operações que nelas se realizam. As áreas utilizadas na produção, os laboratórios de controle de qualidade e todas as demais áreas (inclusive aquelas destinadas aos animais utilizados para a fabricação de produtos biológicos) devem ser projetadas de maneira a reunir as melhores condições de higiene e proteção contra pó, insetos e roedores e construídas com materiais apropriados para o fim ao qual se destinam.

18.5.2 As superfícies internas (paredes, piso e teto) devem ser lisas sem rachaduras; não devem soltar material e devem ser de fácil limpeza e desinfecção.

18.5.3 Deve-se evitar os ralos nas áreas de produção para eliminação de resíduos, a menos que sejam necessários, e quando existirem, estes devem possuir sifões de fácil limpeza e desinfecção, com válvulas para evitar o contra fluxo.

18.5.4 Nas áreas limpas não deve haver ralos.

18.5.5 Se existir canaleta para escoamento de líquidos, no piso, o mesmo deve ser aberto, com pouca profundidade, de fácil limpeza, e estar conectado à drenagem, de modo a evitar a entrada de contaminantes na área.

18.5.6 Não devem ser instalados lavatórios em áreas limpas classes A, B e C. Os lavatórios instalados em outras áreas limpas devem ser de material de fácil limpeza, como aço inoxidável.

18.5.7 Devem ser tomados cuidados especiais para evitar a contaminação do sistema de eliminação de resíduos, com efluentes perigosos.

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

18.5.9 Deve-se evitar a contaminação do produto por outros microrganismos e substâncias, inclusive os provenientes do pessoal envolvido no processo de produção.

18.5.10 A iluminação, calefação, ventilação e, quando necessário, o sistema de ar condicionado, devem ser projetados para manter a temperatura e a umidade relativa do ar nas condições apropriadas para cada produto; reduzir ao mínimo a contaminação e deve-se também levar em consideração o conforto do pessoal que trabalha com vestimenta protetora.

18.5.11 Os edifícios devem estar em boas condições de conservação e devem ser inspecionados com regularidade para identificar a necessidade de efetuar os reparos.

18.5.12 Deve-se tomar cuidados especiais para assegurar que as operações de reparo ou manutenção dos edifícios não afetem os produtos.

18.5.13 As instalações devem proporcionar espaço suficiente para que as operações sejam realizadas de forma segura e permitir a continuidade e eficiência do trabalho.

18.5.14. Todos os edifícios e demais áreas devem estar em condições satisfatórias de limpeza e higiene em tempo integral.

18.5.15 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.

18.5.16 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.

18.5.17 O lote semente e o banco de célula, utilizados na fabricação de produtos biológicos devem ser armazenados separados de outros materiais. O acesso a tais materiais deve ser restrito a pessoal autorizada.

18.5.18 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.



18.5.19 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 biológicos estéreis, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo, limpeza e esterilização.

Todos os processos utilizados devem ser validados.

18.5.20 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.

18.5.21 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.

18.5.22 A fabricação de produtos derivados do sangue ou plasma humanos, deve-se realizar em instalações e equipamentos destinados exclusivamente para esse propósito.

18.5.23 Todos os recipientes que contêm substâncias biológicas, de qualquer etapa de produção, devem estar identificados com etiquetas firmemente aderidas.

18.5.24 A contaminação cruzada deve ser evitada através da adoção de qualquer uma das seguintes medidas ou de todas elas:

18.5.24.1 realizar a produção e o envase em áreas específicas;

18.5.24.2 evitar a produção de diferentes produtos ao mesmo tempo; a menos que estejam efetivamente em áreas fisicamente separadas;

18.5.24.3 transferir os materiais biológicos com segurança;

18.5.24.4 trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes,

18.5.24.5 limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos;

18.5.24.6 tomar precauções contra os riscos de contaminação causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno acidental do ar eliminado;

18.5.24.7 utilizar "sistemas fechados" na produção;

18.5.24.8 evitar a formação de aerossóis (principalmente por centrifugação e misturas);

18.5.24.9 proibir a entrada de amostras patológicas nas áreas utilizadas para a produção de substâncias biológicas;

18.5.24.10 utilizar recipientes esterilizados e, quando necessário, recipientes despirogenizados.

18.5.25 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.

18.5.26 As áreas onde se manipulam microrganismos patógenos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar. 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.

18.5.27 Quando forem utilizados na produção de produtos microrganismos patógenos, a área de produção deve possuir sistemas específicos de descontaminação dos efluentes,

18.5.28 As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos equipamentos devem ser projetados de forma a facilitar sua limpeza e esterilização. As válvulas dos recipientes de fermentação devem ser esterilizáveis e apropriadas para o uso.

18.5.29 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.

18.5.30 As matérias-primas em pó, utilizadas na preparação de meios de cultura, tampões, etc., devem ser manipuladas fora das áreas limpas e de purificação, visando reduzir ao mínimo a contaminação do produto com partículas.

## 18.6 Produção

18.6.1 Em todas as operações de fabricação devem seguir os Procedimentos Operacionais Padrão (POP), devidamente atualizados.

18.6.2 As especificações das matérias-primas devem incluir detalhes, tais como: fabricante, procedência, processo de produção e análises de controle de qualidade realizado. A liberação das matérias-primas para uso na produção está condicionada a sua prévia aprovação pelo controle de qualidade da empresa.

18.6.3 O meio de cultura deve ser adicionado ao tanque de fermentação ou a outro recipiente sob condições controladas para evitar contaminação. Deve-se ter cuidado para assegurar que os recipientes estejam corretamente conectados durante a transferência do meio de cultura.

18.6.4 Se possível, os meios de cultura devem ser esterilizados "in situ".

18.6.5 Se possível, devem ser utilizados filtros estéreis instalados e esterilizados em linha, para a adição de gases, meios de culturas, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes, etc., aos recipientes de fermentação.

18.6.6 O processo de esterilização deve ser validado.

18.6.7 Quando for realizado um processo de inativação durante a produção, devem ser tomadas medidas para evitar o risco de contaminação cruzadas entre os produtos ativos e inativos.

18.6.8 A coluna de cromatografia utilizada na produção de produtos biológicos, deve ser dedicada à purificação de um único produto, devendo ser esterilizada ou sanitizada após cada ciclo de processo. Deve-se definir a vida útil da resina utilizada e o método de sua esterilização e/ou sanitização utilizado. Deve-se estabelecer limites máximos de carga microbiana e de endotoxinas da coluna.

18.6.9 Na produção de Hemoderivados, o plasma humano utilizado como matéria-prima, deve ser proveniente de unidades de sangue total e/ou de plasmaférese que tenham sido submetidas, individualmente aos controles sorológicos obrigatórios estabelecidos pelas Normas Nacionais. Cada unidade de plasma testado deve ser não reagente aos controles sorológicos realizados.

## 18.7 Rotulagem

18.7.1 Todos os produtos devem ser claramente identificados.

Os rótulos utilizados devem manter-se bem aderidos ao corpo dos recipientes, quaisquer que sejam as condições de armazenamento.

Se o recipiente de envase definitivo não permitir a colocação de um rótulo, este deve ser acondicionado em uma embalagem rotulada.

## 18.8 Registros de lote

18.8.1 Os registros dos lotes, devem fornecer os dados completos do histórico de fabricação de cada lote e mostrar que estes foram produzidos, envasados e controlados de acordo com os procedimentos aprovados.

18.8.2 Deve existir uma ordem de produção para cada tamanho de lote, que seja cópia fiel da fórmula padrão/mestre.

18.8.3 Todos os dados necessários para o acompanhamento das diferentes etapas do processo de produção e dos testes de controle de qualidade de cada lote devem ser registrados.

18.8.4 O registro de cada lote de produto fabricado devem ser mantidos pelo fabricante por, no mínimo, dois anos após o vencimento do prazo de validade do lote.

## 18.9 Garantia da qualidade

18.9.1 A Garantia da Qualidade e/ou o Controle de Qualidade têm as seguintes responsabilidades, entre outras:

18.9.1.1 Aprovar os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) para cada processo de produção e de controle de qualidade;

18.9.1.2 assegurar que as amostras utilizadas nos testes estejam identificadas e acondicionadas de modo a manterem sua integridade;

18.9.1.3 assegurar que sejam realizados monitoramentos constantes das condições ambientais;

18.9.1.4 assegurar o perfeito funcionamento dos equipamentos e instrumentos utilizados nas etapas de produção e controle de qualidade;

18.9.1.5 avaliar e aprovar matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e acabado;

18.9.1.6 assegurar as condições adequadas de armazenamento de matérias primas, produtos intermediários e terminados;

18.9.1.7 determinar a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, produtos intermediários e a granel;

18.9.1.8 estabelecer prazo de validade para cada produto em função das condições específicas de estabilidade;

18.9.1.9 estabelecer as especificações dos materiais, os procedimentos de produção e controle de qualidade e a data de suas revisões.

#### 18.10 Controle de qualidade

18.10.1 O Controle de Qualidade deve ser independente da produção.

18.10.2 O Controle de Qualidade deve ter área e equipamentos necessários e suficientes para operar como uma unidade completa, com áreas apropriadas para arquivar documentos, manter amostras de referência e realizar os testes de controle de qualidade.

18.10.3 Os ensaios de controle de qualidade, que não podem ser realizados no produto terminado, devem ser realizados em uma etapa definida da produção.

18.10.4 Determinadas etapas de produção devem ser monitoradas e registradas continuamente, pelo controle de qualidade, durante o processo de produção.

18.10.5 Deve-se ter especial cuidado nos procedimentos de controle de qualidade quando se utilizam linhagens de células contínuas para a obtenção de produto biológico.

#### 18.11 Instalações para os animais

18.11.1. 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.

18.11.2. 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.

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

18.11.4. 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

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

18.11.6. Deve existir instalação para a desinfecção das gaiolas, se possível, esterilização com vapor.

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

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

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

### 19. Validação dos Processos de Fabricação

#### 19.1. Alcance

19.1.1 O objetivo deste capítulo é estabelecer os princípios e conceitos dos procedimentos de validação de forma complementar as "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos", reforçando os pontos específicos sobre validação dos processos de fabricação de medicamentos.

19.1.2 Validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

19.1.3 A validação dos processos é um requerimento adicional as "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos", portanto, é de aplicação geral para todos os medicamentos.

19.1.4 Qualquer procedimento diferente dos princípios gerais descritos neste capítulo não é reconhecido, a menos que, seja demonstrada sua validade.

19.1.5 O cumprimento das "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos" requer a validação dos processos de produção, como também, a validação de qualquer alteração ou mudança introduzida nos processos produtivos, que possam afetar a qualidade do produto.

19.1.6 Deve-se realizar a validação de todos os processos de fabricação e atividades de suporte, incluindo as operações de limpeza.

19.1.7 A validação dos procedimentos analíticos tem por objetivo demonstrar que os métodos de ensaios utilizados apresentam resultados que permitem avaliar objetivamente a qualidade dos medicamentos, conforme os parâmetros especificados. Cada novo procedimento analítico deve ser validado.

19.1.7 Os equipamentos, instrumentos e vidrarias utilizados nos ensaios analíticos devem estar qualificados e ou certificados. Os instrumentos de medição usados para esta qualificação, devem estar calibrados.

## 19.2.- Glossário

As definições apresentadas abaixo se aplicam aos termos usados neste Regulamento. Os mesmos podem apresentar significados diferentes, em outros contextos.

### Calibração

Conjunto de operações que estabelecem, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento de medida, sistema, ou valores apresentados por um material de medida, comparados àqueles obtidos com um padrão de referência, correspondente.

### Critério de aceitação

Critério que estabelece os limites de aceitação das especificações de matérias-primas, produto ou processos/sistemas, necessários para se tomar a decisão de aceitar ou não, em relação a determinado plano de amostragem, quando aplicável.

### Especificações

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

### Plano Mestre de Validação (PMV)

Planejamento de todas as atividades de validação com os objetivos, procedimentos, prazos e responsabilidades definidos.

### Processo de Produção

Produção de medicamentos a partir de matérias-primas definidas, em processo único ou em seqüência de processos, envolvendo as instalações, pessoal, documentação e ambiente.

### Protocolo de Validação

Documento da empresa específico para cada atividade que descreve os procedimentos a serem realizados na validação, incluindo os critérios de aceitação para a aprovação de um processo de produção ou de parte do mesmo.

### Qualificação de equipamentos (QE)

Conjunto de operações que estabelece sob condições especificadas, que os resultados dos testes de determinado equipamento demonstram que o mesmo apresenta o desempenho previsto. Os instrumentos e sistemas de medição devem estar calibrados.

### Qualificação de instalação (QI)

Conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que a instalação dos equipamentos, utilidades, instrumentos de pesagem e medidas e áreas de produção; na fabricação de medicamentos, foram selecionados adequadamente e encontram-se corretamente instalados, de acordo com as especificações estabelecidas.

### Qualificação operacional (QO)

Conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou sub-sistema 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.

## Relatório de validação

Documento no qual encontram-se reunidos os registros, resultados e avaliação de um processo ou sistema de validação concluído.

### Revalidação

Repetição do processo de validação aprovado, que fornece a garantia de que as mudanças introduzidas no processo/equipamento, de acordo com as mudanças dos procedimentos, ou repetição periódica realizada a intervalos programados, não afetam adversamente as características do processo nem a qualidade do produto.

### Testes de escolha / pior caso

Uma condição ou conjunto de condições abrangendo os limites superior e inferior de processamento e as respectivas circunstâncias, dentro das especificações dos Procedimentos Operacionais Padrão, que apresentam as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais.

### Validação

Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema, realmente conduz aos resultados esperados.

#### 19.3.- Considerações gerais

##### 19.3.1 A validação é parte integrante da Garantia da Qualidade.

A validação, envolve o estudo sistemático das instalações, sistemas e processos com o objetivo de determinar se os mesmos desempenham suas funções de forma adequada e consistente, conforme especificado. Uma operação validada assegura a produção de lotes uniformes que atendem às especificações requeridas.

19.3.2 Ao contrário de muitos outros requisitos das BPF, a validação por si só, não melhora os processos. Ela apenas pode confirmar ou não, dependendo do caso, que o processo foi adequadamente desenvolvido e que se encontra sob controle.

19.3.3 Todas as atividades de desenvolvimento de produtos devem ser concluídas com uma fase de validação, isto inclui, especialmente, a fabricação de produtos sob pesquisa clínica e quando for iniciada a produção em escala industrial de produtos desenvolvidos em plantas piloto.

19.3.4 As validações realizadas durante a fase de desenvolvimento dos produtos, não garantem que todos os processos produtivos tenham sido adequadamente validados. Em consequência, a validação deve ser discutida dentro de um contexto mais amplo, como uma atividade iniciada durante o desenvolvimento e que, continua até o estágio da produção industrial.

19.3.5 Os processos de validação requerem a colaboração mútua de todos os setores envolvidos tais como: desenvolvimento, produção, engenharia, manutenção, garantia da qualidade e controle de qualidade.

##### 19.3.5 A validação permite:

19.3.5.1 Aperfeiçoar os conhecimentos dos processos produtivos e desta forma assegurar que os processos encontram-se sob controle.

19.3.5.2 Diminuir os riscos de desvio de qualidade.

19.3.5.3 Diminuir os riscos da não conformidade aos requisitos estabelecidos.

19.3.5.4 Diminuir a quantidade de testes de controle de qualidade nas etapas de controle em processo e no produto terminado.

#### 19.4 Tipos de validação de processo

##### 19.4.1 Validação prospectiva

A validação prospectiva é um ato documentado, baseado na execução de um plano de testes previamente definidos, que demonstre que um novo sistema, processo, equipamento ou instrumento, ainda não operacionalizado, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho.

19.4.1.1 A validação prospectiva é realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, através da análise dos riscos do processo de fabricação, o qual é detalhado em passos individuais; estes, por sua vez, são definidos com base na experiência passada para determinar se os mesmos podem ocasionar situações críticas.

19.4.1.2 Devem ser identificados os pontos críticos, avaliados quanto a sua probabilidade e extensão, e suas causas pesquisadas.

Os planos de pesquisa, são definidos, estabelecendo as prioridades e sua avaliação final.

19.4.1.3 Se, ao final do processo de validação, os resultados são aceitáveis, o processo é satisfatório. Se os resultados forem insatisfatórios deve-se buscar modificação no processo até que o mesmo apresente resultados aceitáveis. Esta forma de validação é essencial para limitar o risco de erros que ocorrem em escala de produção industrial.

#### 19.4.2 Validação concorrente ou simultânea

A validação concorrente é realizada durante a produção de rotina. Este método somente é eficaz caso no estágio de desenvolvimento do produto tenha resultado no conhecimento adequado das bases do processo. Os primeiros lotes de produção industrial devem ser monitorados da forma mais abrangente possível. A natureza e as especificações dos testes subseqüentes em processo e finais estão baseados na avaliação dos resultados do referido monitoramento.

19.4.2.1 A validação concorrente, junto com uma análise de tendência incluindo os estudos de estabilidade, deve ser realizada com a extensão adequada ao longo da vida do produto.

#### 19.4.3 Validação retrospectiva

Validação retrospectiva é um ato documentado, baseado na revisão e análise de registros históricos, atestando que um sistema, processo, equipamento ou instrumento, já em uso, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho.

19.4.3.1 A validação retrospectiva envolve a verificação da experiência passada de produção, assumindo-se que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados; a referida experiência e os resultados dos testes de controle em processo e final são avaliados. As dificuldades e defeitos registrados na produção são analisados para determinar os limites dos parâmetros do processo.

Pode ser realizada uma análise de tendência para determinar a extensão na qual os parâmetros do processo encontram-se dentro da faixa permissível.

19.4.3.2 Obviamente, a qualificação retrospectiva não é uma medição da garantia da qualidade em si própria, e nunca deve ser aplicada a novos processos ou produtos. Somente pode ser considerada em circunstâncias especiais, p. ex., quando os requisitos de validação são estabelecidos pela primeira vez dentro da empresa.

Neste caso a validação retrospectiva pode ser útil para estabelecer as prioridades do programa de validação. Caso os resultados da validação retrospectiva sejam positivos, isto indica que o processo não tem necessidade de atenção imediata e pode ser validado de acordo com a programação normal.

#### 19.4.4 Revalidação

A revalidação é necessária para assegurar que as mudanças intencionais ou não, no processo de produção, equipamentos e no ambiente, não afetam adversamente as características do processo e qualidade do produto. A revalidação pode ser dividida em duas amplas categorias:

19.4.4.1.- Revalidação após qualquer mudança que pode alterar a qualidade do produto.

19.4.4.1.1 A revalidação deve ser realizada por ocasião da introdução de quaisquer mudanças que afetem a fabricação e/ou o procedimento padrão, com influência sobre as características de desempenho estabelecidas para o produto.

19.4.4.1.2 Cada mudança de matéria-prima, material de embalagem, processo de fabricação, equipamento, controles em processo, áreas de fabricação e utilidades (água, vapor, etc.), deve ser avaliada pelo grupo de validação da empresa, que decide se a mesma é suficientemente significativa para justificar a revalidação e, sua abrangência.

19.4.4.1.3 A revalidação após as mudanças pode estar baseada no desempenho dos mesmos testes e atividades realizados durante a validação original, incluindo os testes em processo e àqueles referentes aos equipamentos.

Algumas mudanças típicas que requerem revalidação:

Da matéria-prima: mudanças das propriedades físicas como: densidade, viscosidade, granulometria e tipo de cristal, que podem afetar adversamente o processo ou o produto.

Do material de embalagem: qualquer mudança do procedimento de embalagem que possa afetar a estabilidade do produto, por exemplo, substituição do material de envase de plástico por vidro.

Do processo: qualquer mudança que pode afetar os passos subseqüentes do processo e a qualidade do produto, por exemplo, tempo de mistura, temperatura de secagem e processo de resfriamento.

Do equipamento, incluindo instrumentos de medição: qualquer substituição, reparo e manutenção que possam afetar tanto o processo como o produto;

Na área de produção e utilidades: qualquer substituição, reparo e manutenção que possam afetar tanto o processo como o produto, por exemplo: o reparo e manutenção do sistema de ventilação podem mudar as condições ambientais e em consequência, pode ser necessária sua revalidação, principalmente na fabricação de produtos estéreis.

Quando são detectados desvios durante uma auto-inspeção ou auditoria, ou durante a análise contínua da tendência dos dados de processo.

#### 19.4.4.2 Revalidação periódica:

As mudanças do processo podem ocorrer gradualmente, mesmo quando operadores experientes trabalham corretamente, de acordo com métodos estabelecidos. De forma semelhante, o desgaste do equipamento também pode causar mudanças graduais. A revalidação em intervalos programados é recomendável, inclusive em caso onde não tenham sido efetuadas mudanças, considerando os desgastes dos equipamentos e possíveis erros humanos.

19.4.4.2.1 A decisão de implementar a revalidação periódica deve estar baseada principalmente na revisão de dados históricos, gerados durante os testes em processo e do produto terminado, após a última validação, tendo por objetivo verificar se o processo se encontra sob controle. Durante a revisão dos referidos dados históricos, deve ser avaliada qualquer tendência dos dados coletados.

19.4.4.2.2 Em alguns processos produtivos, os seguintes pontos devem ser verificados por ocasião da revalidação:

19.4.4.2.2.1 Se ocorreram qualquer mudança da fórmula, procedimentos, tamanho do lote, etc. Em caso positivo, se foi avaliado seu impacto sobre o produto.

19.4.4.2.2.2 Se as calibrações foram realizadas de acordo com a programação estabelecida.

19.4.4.2.2.3 Se a manutenção preventiva foi realizada de acordo com a programação estabelecida.

19.4.4.2.2.4 Se os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) foram adequadamente atualizados.

19.4.4.2.2.5 Se os POPs foram implementados.

19.4.4.2.2.6 Se foram realizados os programas de limpeza e higiene.

19.4.4.2.2.7 Se foi realizada qualquer mudança dos métodos analíticos de controle.

#### 19.5 Pré-requisitos para a validação de um processo produtivo

19.5.1 Antes de iniciar a validação do processo, os equipamentos utilizados na produção e os instrumentos de controle, como também a formulação deve ser qualificada. A formulação do medicamento deve ser estudada detalhadamente e qualificada no estágio de desenvolvimento. Isto envolve estudos de pré-formulação, estudos sobre a compatibilidade dos princípios ativos e excipientes, assim como do produto terminado e material de embalagem, estudos de estabilidade, etc.

19.5.2 Outros aspectos da produção devem ser validados, incluindo as utilidades (água, ar, nitrogênio, energia elétrica, etc.) além das operações de suporte, como limpeza e sanitização de equipamentos e instalações. O treinamento adequado e motivação do pessoal são pré-requisitos para uma validação bem sucedida.

#### 19.6 Abordagens

19.6 Existem duas abordagens básicas para a validação do processo:

19.6.1. A abordagem experimental, que é aplicável às validações prospectiva e concorrente:

19.6.1.1.- Teste abrangente do produto.

19.6.1.1 Uma das formas mais práticas de validação de processo, principalmente para produtos não estéreis, é o teste final do produto com extensão maior do que a requerida pelo controle de qualidade de rotina. Pode envolver amostragem abrangente, muito além da usada para controle de qualidade de rotina e de testes de acordo com as especificações normais de controle de qualidade, e freqüentemente apenas para alguns parâmetros. Desta forma, por exemplo, podem ser pesadas algumas centenas de comprimidos por lote para determinar a uniformidade da dose. A seguir, os resultados são tratados estatisticamente para verificar a normalidade da distribuição e para determinar o desvio padrão do peso médio. Os limites de confiança para os resultados individuais e para a homogeneidade do lote também são estimados. É fornecida ampla segurança de que as amostras coletadas de forma aleatória atendem os requisitos da regulamentação caso os limites de confiabilidade se encontrem dentro das especificações dos compêndios.

19.6.1.1.2 De forma semelhante, amostragem e testes abrangentes podem ser realizados em relação a quaisquer requisitos de qualidade. Adicionalmente, os estágios intermediários podem ser validados da mesma forma, amostras podem ser ensaiadas individualmente para validar os estágios de mistura ou granulação na produção de comprimidos de baixa dose, usando-se o teste de uniformidade do conteúdo. A partícula não visível, em preparações parenteral, pode ser detectada através de dispositivos eletrônicos.

#### 19.6.1.2. Simulação das condições do processo.

19.6.1.2.1 As características de simulação do processo são usadas principalmente para validar o enchimento asséptico dos produtos parenterais que não podem ser esterilizados em sua forma final.

Isto envolve o enchimento de ampolas ou frascos-ampola com meio de cultura sob condições normais, seguido de incubação e controle do crescimento microbiano, o número de ampolas ou frascos-ampola contaminados deve ser inferior a 0,1%

#### 19.6.1.3. Condições de escolha / pior caso.

19.6.1.3.1 A escolha do procedimento a validar deve priorizar as atividades relacionadas à capacidade do processo, por ex., a capacidade do processo pode operar sem dificuldades quando os parâmetros se aproximam de limites aceitáveis. O uso de faixas de aceitação para a qualidade das matérias-primas em lotes experimentais pode tornar possível estimar a extensão na qual o processo ainda continua sendo capaz de produzir um produto final que atende às especificações.

#### 19.6.1.4. Controle dos parâmetros do processo.

19.6.1.4.1 Os parâmetros físicos do processo são monitorados em corridas normais de produção para se obter informação adicional sobre o processo e sua confiabilidade. Dispositivos adicionais sensíveis à temperatura, instalados em uma autoclave ou em uma estufa de esterilização/despirogenização, permitem realizar um estudo detalhado sobre a distribuição do calor para diversas cargas.

Deve-se efetuar medições de penetração de calor para os produtos injetáveis de maior viscosidade ou com volumes superiores a 5 ml. O equipamento para compressão e produção de comprimidos equipados com células sensíveis à pressão é útil para a coleta de dados estatísticos sobre a uniformidade da compressão, e, portanto, sobre a uniformidade do peso.

#### 19.6.2 Abordagem baseada na análise dos dados históricos

19.6.2.1 Na abordagem baseada na análise dos dados históricos não são realizadas experiências de validação retrospectiva mas, ao contrário, todos os dados históricos disponíveis referentes a um número de lotes são combinados e analisados em conjunto. Caso a produção esteja sendo desenvolvida sem dificuldades durante o período precedente à validação, os dados dos testes em processo e dos testes finais do produto devem ser compilados e avaliados estatisticamente.

Os resultados, incluindo os estudos de capacidade do processo, análise de tendência, etc., indicam se o processo se encontra sob controle ou não.

19.6.2.2 Podem ser usados os resultados e os registros de controle de qualidade e de processo, para a validação retrospectiva.

Uma revisão cuidadosa dos gráficos permite estimar a confiabilidade do processo. Um processo pode ser considerado confiável se os dados registrados encontram-se dentro dos limites de controle e a variabilidade dos resultados individuais se encontra estável.

19.6.2.3 Adicionalmente, a informação sobre problemas relacionados ao produto também é analisada. A confiabilidade do processo é demonstrada se, durante um tempo considerável, não há rejeições, reclamações, devoluções, reações adversas imprevistas, etc.

O processo pode ser certificado como validado retrospectivamente se os resultados das análises estatísticas são satisfatórios, sendo documentada a ausência de desvio de qualidade. Porém, deve ser enfatizado que esta abordagem não é aplicável a fabricação de produtos estéreis.

#### 19.6.3 Exemplo de prioridades para um programa de validação de processo produtivo

Tabela 1

Tipo de processo	Requisitos de validação
Processo Novo	Todo novo processo deve ser validado antes de ser aprovado para produção de rotina.
Processo rotineiro para a produção de produto Estéril	Todos os processos que afetam a esterilidade e o ambiente de fabricação devem ser validados; especialmente o processo de esterilização.



Produção rotineira para a produção de produto Não Estéril	Comprimidos de baixa dose e cápsulas contendo substâncias altamente ativas: validação da mistura e granulação em relação à uniformidade do conteúdo. Outros comprimidos e cápsulas: validação da operação de compressão dos comprimidos e enchimento das cápsulas em relação à uniformidade do peso.
---	--

19.6.4 Pode ser notado que, uma vez preparados os gráficos de controle dos lotes anteriores, os mesmos se tornam uma ferramenta potente para o gerenciamento prospectivo da qualidade. Os dados para os novos lotes são registrados sobre os mesmos gráficos e, para cada resultado que se encontra fora dos limites de controle, é procurada a razão deste desvio e uma vez encontrada deve ser eliminada.

Aplicando-se esta abordagem, de forma consistente durante determinado período de tempo, o processo pode ser considerado satisfatório.

## 19.7 Organização

19.7.1 No Organograma da empresa devem estar estabelecidas as responsabilidades para as atividades de validação. Para esta finalidade, a Diretoria da empresa, deve definir uma pessoa responsável pelas atividades de validação (chefe da validação), que institui um grupo de validação (equipe, comitê). Este grupo deve ter representantes de todos os principais setores: Desenvolvimento, Produção, Engenharia, Manutenção, Garantia e Controle de qualidade. A composição do grupo deve ser renovada periodicamente, para proporcionar a oportunidade a outras pessoas de contribuírem com novas idéias e para que as mesmas ganhem experiência. O grupo prepara um programa de validação definindo suas prioridades, a programação, os recursos necessários, etc. O programa deve ser revisado e aprovado pelos setores envolvidos. A revisão final e aprovação são de responsabilidade do chefe de validação.

## 19.8 Escopo de um programa de validação de processo

As prioridades sugeridas para um programa de validação estão relacionadas na Tabela 1. Para novos processos, recomenda-se que os 03 (três) primeiros lotes de produção industrial não sejam liberados da quarentena após sua aprovação pelo controle de qualidade, até que a validação tenha sido concluída, os resultados apresentados e revisados e o processo aprovado.

## 19.9 Plano Mestre de Validação

O Plano Mestre de Validação de um processo específico, deve conter, no mínimo, os seguintes tópicos:

1. Objetivo (e os requisitos prévios).
2. Apresentação da totalidade do processo e dos sub-processos, fluxograma, pontos críticos / riscos.
3. Estrutura organizacional das atividades de validação
4. Motivo para inclusão ou exclusão de determinada validação
5. Sistema de rastreabilidade para referências e revisões
6. Treinamentos necessários para o programa de validação
7. Tipo de validação definido para cada sistema ou processo
8. Planejamento e cronograma das atividades a serem realizadas
9. Referência cruzada a outros documentos

O Plano Mestre de Validação deve incluir a validação dos procedimentos de limpeza e dos métodos analíticos.

## ANEXO II

Classificação e Critérios de Avaliação para os Itens do Roteiro de Inspeção para as Empresas Fabricantes de Medicamentos O critério estabelecido para a classificação está baseado no risco potencial inerente a cada item em relação à qualidade e segurança do produto e a segurança do trabalhador em sua interação com os produtos e processos durante a fabricação.

### IMPREScindível - I

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

Define-se por SIM ou NÃO

### NECESSÁRIO - N

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

Define-se por SIM ou NÃO

O item **NECESSÁRIO**, não cumprido em uma inspeção, conseqüentemente, será classificado como **IMPRESINDÍVEL** nas inspeções seguintes.

#### RECOMENDÁVEL - R

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

Define-se por SIM ou NÃO.

O item **RECOMENDÁVEL**, não cumprido em uma inspeção, conseqüentemente, será classificado como **NECESSÁRIO** nas inspeções seguintes. Não obstante, nunca será tratado como **IMPRESINDÍVEL**.

#### INFORMATIVO - INF

Considera-se como item **INFORMATIVO** aquele que apresenta uma informação descritiva, que não afeta a qualidade e a segurança dos produtos e a segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a fabricação.

Poderá ser respondido opcionalmente por SIM ou NÃO, ou sob forma descritiva.

### [ANEXO III](#)