



BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

Convenção Farmacêutica Internacional e Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)

Prof. Marco Antonio Stephano
stephano@usp.br

Introdução

Breve histórico

BPF no Brasil

Conceito

Objetivo

Abrangência

As Diretrizes da RDC 301



Breve História

- 1900 Pure Food and Drug Act
12 crianças morrem com vacina anti-difteria

- 1930 107 pessoas morrem com dietileno glicol
Federal Food, Drug and Cosmetic Act 1938

- 1940 300 pessoas morrem com Sulfatiazol (contaminado com Fenobarbital) - Public Health Services Act, 1944

- 1950 60 crianças contraem polio de uma vacina mal inativa

- 1960 Taledomida
É criado definitivamente o FDA

- 1970 21 CFR (Code Federal Regulation) GMP para fármacos
GMP para equipamentos médicos.
GLP (Good Laboratory Practice)

Breve História

- 1980 - Envenenamento por Acetaminofeno (Tylenol) com Cianúrico - Federal Anti-Tampering Act
Publicação de Guidelines

- 1990 - Síndrome miálgica-eosinofílica causada por L-triptofano (1500 casos com 37 mortes)
 - Controle de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (APIs)
 - ICH International Conference on Harmonization entre Europa, América do Norte e Japão para qualidade, segurança e eficiência da documentação.
 - Surge as normas para o CQ e a necessidade da QA.

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO
ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

No Brasil

Lei 6437 de 20/08/1977 regulamenta a inspeção sanitária e suas infrações

Portaria SVS/MS 16 de 06031995 – primeira regulamentação nacional sobre BPF substituída pela Resolução RDC n.º 134 de 13/17/2001.

Em 1997 adota a Resolução WHO – Práticas Adequadas para a fabricação de produtos farmacêuticos da 47^a Assembléia Mundial da Saúde.

ANVISA RDC 134 de 13 de julho de 2001

ANVISA RDC 210 de 4 de agosto de 2003

ANVISA RDC 17 de 16 de abril de 2010

ANVISA RDC 301 de 21 de agosto de 2019

Conceito

A BPF é uma ferramenta do Sistema de Garantia de Qualidade, que consiste em estabelecer normas que padronizem e definam procedimentos e métodos que regulamentam todas as atividades de fabricação de um produto e/ou execução de um serviço.

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

Seu conceito envolve:

A participação das pessoas

O processo de produção

Uso dos equipamentos

Matéria – Prima

Embalagens e Rótulos

Manutenção

Segurança e proteção ambiental

Armazenamento dos insumos e produtos

Expedição e Recolhimento de Produtos

Distribuição e transporte

Contratos

Validações

Reclamações

Auditorias

Documentos

Sistemas de Informação Computadorizados

Objetivos

A BPF possui três objetivos básicos, que não devem ser confundidos com os alvos principais para o conhecimento de sua função. Temos que entender que a razão de sua existência está em ser uma ferramenta para combater, minimizar e sanar as contaminações microbiológicas, físicas e químicas.

1° Unificação da linguagem dos princípios básicos de como ter BPF.

2° Comprovar para quem tem BPF os produtos já estão num grau superior de qualidade.

3° Proporcionar o cumprimento em toda a sua amplitude da qualidade assegurada dos produtos acabados.

ABRANGÊNCIA

Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais.

Boas Práticas de Fabricação e Garantia de Qualidade

Os conceitos de Garantia da Qualidade, de BPF e de Controle de Qualidade são aspectos inter-relacionados do gerenciamento da qualidade. Suas relações são de fundamental importância para a fabricação de medicamentos.

A GARANTIA DE QUALIDADE DE ASSEGURAR QUE:

- a) medicamentos sejam projetados e desenvolvidos cumprindo a BPF
- b) Operações de produção e controle sejam claramente especificadas por escrito e as exigências das BPF cumpridas.
- c) Responsabilidades gerencias sejam claramente especificadas.

A GARANTIA DE QUALIDADE DE ASSEGURAR QUE:

- a) Sejam tomadas providências quanto à fabricação, suprimentos e a utilização correta das matérias-primas e materiais de embalagem.
- b) Todos os controles sejam realizados nas matérias-primas, produtos intermediários, produtos a granel e produtos terminados.
- c) Produto terminado seja corretamente processado e conferido

A GARANTIA DE QUALIDADE TEM COM RESPONSABILIDADE:

- a) Aprovar Procedimentos Operacionais Padrão para cada processo de produção e controle
- b) Assegurar que sejam realizados monitoramento constante das condições ambientais
- c) Assegurar o perfeito funcionamento dos equipamentos e instrumentos utilizados nas etapas de produção e controle.

A GARANTIA DE QUALIDADE TEM COMO RESPONSABILIDADE:

- a) Avaliar e aprovar matérias-primas, material de embalagem, produtos intermediários a granel e acabado.
- b) Assegurar as condições adequadas de armazenamento das matérias-primas, material de embalagem, produtos intermediários a granel e acabado.
- c) Determinar a estabilidade dos produtos;

A GARANTIA DE QUALIDADE TEM COMO RESPONSABILIDADE:

- a) Estabelecer prazo de validade
- b) Estabelecer as especificações dos materiais, os procedimentos de produção e controle de qualidade e a data de suas revisões.

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022



BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

Sanitização e Higiene:

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.



Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta:

Saúde:

Exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, necessários às atividades desempenhadas, de acordo com procedimentos estabelecidos;

Higiene:

Lavar as mãos, barbear-se, tomar banhos, cortar as unhas, etc;

Pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta devem ser realocadas ou afastadas;

Saúde, Higiene, Vestuário e Conduta:

Vestimenta:

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;

O fornecimento e lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa;

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022



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.

Proteção Coletiva (EPC) Ex: capela de exaustão, capela de fluxo laminar, chuveiro de emergência, lava olhos.

Proteção Individual (EPI) Ex: luvas, calçados, mascaras, óculos de proteção, aventais e uniformes, protetores auriculares



Instalações:

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;

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022



Equipamentos:

Devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações a serem realizadas;

As tubulações fixas destinadas à condução de fluídos, devem ser devidamente identificadas, conforme legislação vigente e quando aplicável, a direção do fluxo deve ser indicada;

Produção:

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

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;

Produção

Realizar a produção e o envase em áreas específicas;

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

Trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes;

Limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos;

Produção:

Todos os produtos devem ser claramente identificados;

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;

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;

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

Documentação:

Deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF ;

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.

Definição:

Possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio de qualidade.



BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

Reclamações:

Todas as reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios de qualidade, devem ser cuidadosamente investigadas e registradas.

Desvio de Qualidade:

Devem ser adotados procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade de realizar um provável recolhimento.

Registro:

Deve-se registrar o desvio juntamente com todos os detalhes no registro do lote e, em seguida, ser completamente investigado.



BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022



Recolhimento de Produtos

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

Deve haver procedimentos escritos, regularmente conferidos e atualizados;

Todas as autoridades sanitárias competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado, devem ser imediatamente informadas;

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022



Contrato de Fabricação e/ou de Análise

Deve ser 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;

Responsabilidade de distribuição, de controle, de armazenamento, de contratação e de controles;

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

Controle de Qualidade:

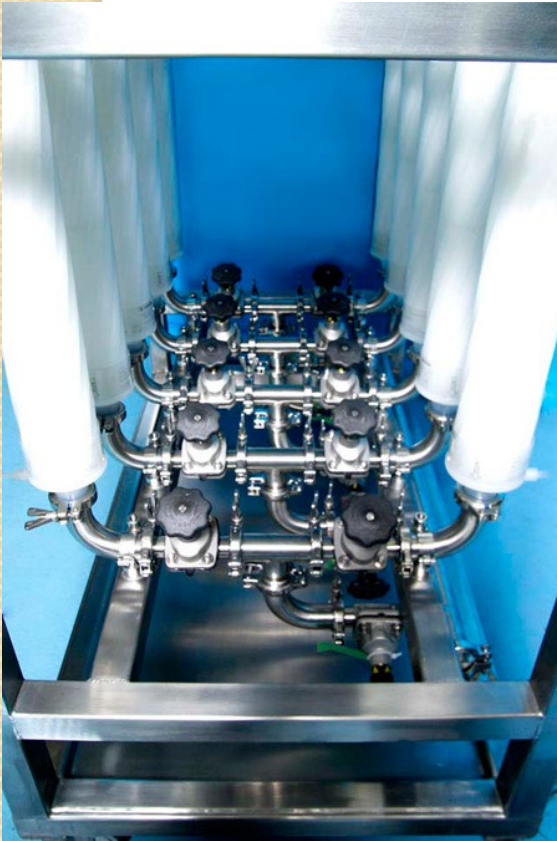
É a parte das BPF's referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e procedimentos de liberação.

Assegura que:

- ✓ Os ensaios necessários e relevantes sejam executados;
- ✓ Os materiais não são liberados para uso antes de se atestar a qualidade do mesmo;
- ✓ Os produtos não sejam liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória;



Boas Práticas na Produção e Controle de Qualidade:



Devem seguir os Pop`s claramente definidos e aprovados;

O Controle de qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem;

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;

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

Boas Práticas na Produção e Controle de Qualidade:

Revisão dos registros de produção:

Os registros de produção e de controle devem ser revisados. Se determinado lote não atender às especificações ou apresentar qualquer divergência deve ser investigado;





VALIDAÇÃO

DEFINIÇÕES:

Validação é o ato de provar, de acordo com as Boas Práticas de Fabricação que os processos de fato conduzem aos resultados esperados - CE, 1991

VALIDAÇÃO

DEFINIÇÕES:

Evidência documentada de que o processo ou controle, operado dentro de parâmetros estabelecidos, pode ter desempenho efetivo e reprodutível para produzir um produto medicinal atendendo suas especificações e atributos de qualidade predeterminados. - CE, Anexo 15 – 2000

VALIDAÇÃO

DEFINIÇÕES:

Validação é o estabelecimento de evidência documentada que forneça um alto grau de segurança de que um processo ou metodologia específica produzirá consistentemente um produto atendendo suas especificações e características de qualidade predeterminadas - FDA, 1987.

Obs.: Definição atualmente está próximo de harmonização



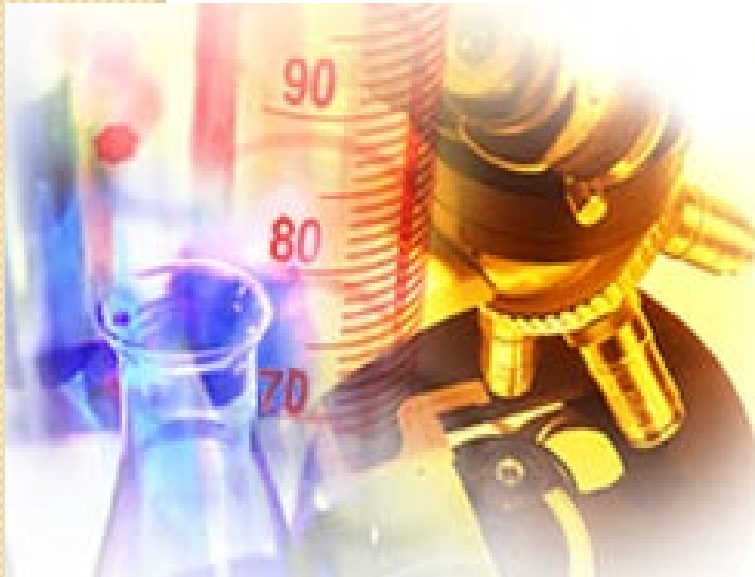
Validação:

Devem ser conduzidos de acordo com protocolos predefinidos;

Deve ser mantido relatório escrito com o resumo dos resultados obtidos e as conclusões;

Validação:

Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos, de acordo com os resultados do estudo de validação ou qualificação e devem sofrer revalidações ou requalificados periodicamente, para que seja assegurado que os mesmos permaneçam capazes de atingir os resultados planejados.



BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

Validação:

Atenção especial:

Deve ser dada à validação dos processos, dos ensaios de controle e dos procedimentos de limpeza.



BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

Validação de Processo de Fabricação

Alcance

Estabelece os princípios e conceitos dos procedimentos de validação.

Considerações

É parte da Garantia da Qualidade

Não melhora os processos, mas demonstra a consistência de produção

Todas as fases do processo devem ser concluídas com uma fase de validação

Validação durante o desenvolvimento não garante reprodução da performance no processo produtivo



BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022



Tipos de Validação

Validação Prospectiva

Validação Concorrente ou Simultânea

Validação Retrospectiva

Revalidação



Plano Mestre de Validação

O Plano Mestre de Validação de um processo e dos sub-processos, deve conter no mínimo, os seguintes tópicos:

- Objetivos (requisitos previsto)
- Apresentação da totalidade do processo e dos sub-processos, fluxograma, pontos críticos / riscos.
- Estrutura Organizacional da atividades de validação.
- Motivo para inclusão ou exclusão de determinada validação.



Plano Mestre de Validação

- Sistema de rastreabilidade para referências e revisões.
- Treinamento necessário para o programa de validação.
- Tipo de validação definido para cada sistema ou processo.
- Planejamento e cronograma das atividades a serem realizadas
- Referência cruzada a outros documentos.



**O Plano Mestre de Validação
deve também incluir:**

Validação dos Procedimentos de
limpeza

Validação dos Métodos Analíticos

BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO
ANVISA RDC 658 de 30 de março de 2022

OBRIGADO