

# **PERGUNTAS & RESPOSTAS**

Assunto:

Diretrizes sobre Boas Práticas de Fabricação de  
Medicamentos

Consulta Pública nº 653, de 24 de maio de 2019

**Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos.**

Liana Tiekó Evangelista Kusano Fonseca

**Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos**

Andreia Renata Cornélio Geyer

**Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**

Ronaldo Lúcio Ponciano Gomes

**Quarta Diretoria**

Fernando Mendes Garcia Neto

Meiruze Sousa Freitas (adjunta)

**Elaboração**

Patrícia Oliveira Pereira Tagliari

Roberto dos Reis

Ronaldo Lucio Ponciano Gomes

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	4
INTRODUÇÃO.....	6
ESCOPO .....	7
PERGUNTAS E RESPOSTAS .....	8
I.    DIRETRIZES GERAIS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	8
1.  Art. 2º .....	8
2.  Art. 8º item XII .....	8
3.  Art. 8º item XIII.....	9
4.  Art. 10.....	9
5.  Art. 17 item X.....	10
6.  Art. 119, 2º§.....	10
7.  Art. 126.....	10
8.  Art. 129, item 5 .....	10
9.  Art. 138, item III .....	11
10.  Art. 149 .....	11
11.  Art. 179 .....	11
12.  Art. 212 .....	12
13.  Art. 229 .....	12
14.  Art. 366 .....	12
II.   DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS .....	14
1.  Art. 22.....	14
2.  Art. 76.....	14
3.  Art. 120.....	15
4.  Art. 123.....	15
5.  Art. 124.....	15
III.  DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE INSUMOS E MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	16
IV.   DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS 17	
V.    DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS 18	
VI.   DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS .....	19

VII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À AMOSTRAGEM DE MATÉRIAS-PRIMAS E MATERIAIS DE EMBALAGEM.....	20
1. Art. 8.....	20
VIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS, CREMES E POMADAS .....	21
1. Art. 12.....	21
IX. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS AEROSSÓIS DOSIMETRADOS PRESSURIZADOS .....	22
X. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A SISTEMAS COMPUTADORIZADOS... 23	
XI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES AO USO DE RADIAÇÕES IONIZANTES NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS .....	24
XII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS .....	25
XIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS .....	26
XIV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO.....	27
2. Art. 7.....	27
3. Art. 43.....	27
XV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES ÀS AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO .....	28
1. Art. 8.....	28
2. Art. 8.....	28
3. Art. 18.....	28

## INTRODUÇÃO

Este documento de Perguntas & Respostas se refere à Consulta Pública nº 653, de 24 de maio de 2019, que trata das diretrizes gerais e complementares de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Ele integra a estratégia adotada pela Anvisa, e especificamente por esta Gerência-Geral, de promover em 2019 a atualização do marco regulatório brasileiro de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos. Tem ainda o objetivo de fornecer um canal adequado e dinâmico para o esclarecimento de dúvidas em relação à norma proposta.

O marco regulatório base de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos então vigente no Brasil é a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17/2010. A referida RDC adota como principal referência o Guia da OMS publicado ainda em 2003 e não acompanhou as atualizações subsequentes. A desatualização do marco regulatório de BPF de medicamentos, defasado em 16 anos no Brasil, pode tanto prejudicar a qualidade dos medicamentos consumidos no País, quanto gerar dificuldades às empresas fabricantes de medicamentos no Brasil que desejem acessar mercados que adotam regulamentação de BPF mais moderna.

De forma a permitir a atualização necessária, bem como preparar o setor produtivo de medicamentos e os inspetores que aplicarão a nova norma, foi adotado um conjunto de estratégias de interlocução com os atores relevantes, tornando o processo de atualização inclusivo e eficaz. A opção por realizar um documento de Perguntas e Respostas dinâmico é mais um mecanismo para garantir o adequado entendimento da norma proposta.

Este documento de Perguntas & Respostas é dinâmico e permite a todo e qualquer participante da referida Consulta Pública indicar a necessidade de que um esclarecimento seja fornecido para a melhor compreensão de um determinado artigo da norma proposta. Sempre que um mesmo item receber 3 requisições de esclarecimentos por meio do envio de perguntas, a questão será incluída neste documento, juntamente com a resposta da Anvisa.

A frequência projetada de atualização para este documento é de 2 dias. Ele é alimentado por meio da submissão das perguntas mais frequentes enviadas pelos participantes da referida consulta e pelas respostas oferecidas pela equipe técnica da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária – GGFIS.

## **ESCOPO**

Este documento deve ser compreendido no âmbito da Consulta Pública nº 653, de 24 de maio de 2019, relativa às diretrizes gerais e complementares de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Ele deve ser utilizado para dirimir dúvidas geradas pela norma proposta pela consulta tanto pelo setor produtivo de medicamentos que comercializam seus produtos no Brasil, quanto pelos inspetores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS que realizam a verificação das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos nos estabelecimentos produtores.

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

### I. DIRETRIZES GERAIS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

#### 1. Art. 2º

***Esta Resolução se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais, sendo assim, essa resolução se aplica também a toda cadeia de fornecimento envolvida (matérias primas, materiais de embalagem, etc.)?***

Não.

As Diretrizes Gerais de Fabricação de Medicamentos aplicam-se somente aos estabelecimentos que executem a atividade de fabricação de medicamentos, englobando todos os tipos de medicamentos.

Fornecedores de insumos farmacêuticos ativos continuarão a seguir a RDC 69/2014, que não sofre alterações nesta proposta.

Caso a dúvida deva-se ao termo medicamentos experimentais, explicamos que este se refere aos medicamentos fabricados com destinação de uso em ensaios clínicos.

#### 2. Art. 8º item XII

***É esperado que seja elaborada uma análise de risco para todos os controles de mudanças ("avaliação prospectiva")? No item XIII é esperado que seja realizada uma avaliação de eficácia após a implementação de qualquer mudança?***

Por avaliação prospectiva pretende apenas sinalizar que não será admitida a implementação de mudanças concomitantemente à avaliação de seus impactos, ou seja, nada muda.

O procedimento de controle de mudanças da empresa deve analisar os possíveis impactos, as ações necessárias para mitigação do impacto da mudança devem ser decididas, estas devem ser executadas e as evidências analisadas pelo Sistema da Qualidade **antes** da implementação da mudança, ou seja, sempre será, como já é na regulamentação atual, necessária a avaliação prospectiva da mudança.

A necessidade da aplicação de uma ferramenta de gerenciamento de risco para o controle de mudança em particular é uma decisão do sistema de qualidade da empresa, que deve ser tomada respeitando-se a complexidade da mudança em questão.

Mudanças simples podem ter os impactos facilmente revelados sem a necessidade da aplicação de uma ferramenta de gerenciamento de risco, enquanto que mudanças complexas necessitarão da avaliação mais profunda que tais ferramentas podem fornecer.

### 3. Art. 8º item XIII

#### ***É esperado que seja realizada uma avaliação de eficácia após a implementação de uma mudança?***

Para este artigo podemos estabelecer que o buscado pela Diretriz de BPF é que os controles de mudança, além das ações pré-implementação, disponham também de ações pós-implementação, sendo que estas últimas terão como propósito a verificação de que os objetivos da mudança foram atendidos.

Esta ação pós implementação, pode ser uma melhoria da eficiência do processo, quando por exemplo se espera uma redução do número de reclamações de comprimidos faltantes ao se instalar um sistema de controle por visão na linha de embalagem, porém em outras situações, a ação pós implementação pode verificar outras características, ou até mesmo nada.

O mais importante é que a ação pós implementação garanta as evidências de que o objetivo pretendido com a mudança foi alcançado.

### 4. Art. 10

#### ***O que é esperado na revisão periódica do gerenciamento do Sistema da Qualidade Farmacêutica? Reuniões periódicas?***

Neste caso o artigo 10 invoca a necessidade da Revisão Gerencial.

A Revisão Gerencial é de fato uma reunião periódica, onde obrigatoriamente tem-se a participação das posições hierárquicas superiores, incluindo a posição máxima, onde o objetivo é rever a adequação e a efetividade dos sistemas de qualidade da empresa.

Para que a política de revisão gerencial funcione, a empresa deve dispor de um procedimento que especifique quais são os itens passíveis de revisão pela alta administração.

Este procedimento deve detalhar os indicadores que revelem o desempenho do sistema de qualidade da empresa, possibilitando ao mais alto gestor, evidenciar de maneira prática se o Sistema de Qualidade da empresa propicia a esta uma melhoria contínua.

Tipicamente são revistos indicadores chaves do Sistema de Qualidade como número e tipo de reclamações de mercado, número e tipo de desvios, resultados das auditorias internas e situação de atendimento das ações corretivas elencadas por estas, resultados das auditorias externas, incluindo inspeções realizadas por autoridades sanitárias, eventos adversos não previstos ou fora de tendência, resultado de desempenho dos processos de fabricação, dentre inúmeros outros itens que podem ser lançados.

É uma ferramenta poderosa do Sistema de Qualidade que dá à posição máxima da empresa a possibilidade de observar o desempenho da organização rumo à melhoria contínua e, nos casos em que esta não é observada, dá a possibilidade da organização, representada pelo seu poder decisório máximo, rever suas políticas e procedimentos de qualidade.



## 5. Art. 17 item X

### **O que é uma revisão dos compromissos pós-aprovação?**

“Revisão dos compromissos pós-aprovação”, refere-se à atividade, por parte da empresa, em visitar os compromissos firmados com a Autoridade Sanitária responsável pela avaliação e concessão de registro(s) e/ou deferimentos de alterações pós-registros.

Em algumas situações o registro ou o pós-registro é aprovado pela autoridade sanitária com o estabelecimento de compromissos pós aprovação para a empresa. Como por exemplo, a correção de não conformidades menores que não impactam na qualidade, segurança ou eficácia do produto.

Ressalta-se que tais decisões, por parte da Autoridade Sanitária, não se constituem em regra, requerendo embasamento técnico e justificadas fundamentadas na avaliação do benefício X risco à saúde da população.

São decisões onde o interesse público prevalece sobre os interesses financeiros e comerciais das empresas. A atividade de revisão de tais compromissos, por parte das empresas, se faz necessária, pois, a manutenção de tais concessões e deferimentos, está atrelada no cumprimento dos prazos de adequações dos produtos junto à Autoridade responsável.

## 6. Art. 119, 2º§

***"escritos obrigatoriamente no modo imperativo". De acordo com o PIC/s item 4.4 "should be written in an imperative mandatory style."Não deveria ser "o estilo deve ser do tipo mandatório imperativo" e de acordo com este item não é obrigatório "should be".***

O termo “obrigatoriamente” será substituído pelo termo “preferencialmente”.

## 7. Art. 126

***Com relação ao arquivamento de documentos, serão aceitas cópias eletrônicas de todos os documentos? Documentos de validação, estabilidade, histórico do lote....***

Sim. Com toda certeza, desde que os sistemas utilizados para geração e arquivo destas cópias cumpram com as diretrizes de validação de sistemas informatizados da norma.

## 8. Art. 129, item 5

***O item se refere à data de reteste indicada pelo fabricante (o período máximo de armazenamento antes de uma reanálise)?***

Sim, refere-se à data de reteste.

## 9. Art. 138, item III

***A palavra "iniciais" descrita neste artigo e ao longo da norma pode ser interpretada também como rubrica? Em inglês no item 4.20 - c do PIC/s "initials" pode ser traduzida também como rubrica. Sugere-se alterar a palavra "iniciais" por rubrica ou manter ambas as palavras - iniciais e rubrica.***

Sim. Pode ser entendida como rubrica. Alteraremos para “iniciais ou rubricas”.

O mais importante é manter o controle de identificação das iniciais e rubricas utilizadas na empresa, permitindo a rápida identificação de quem a utilizou.

## 10. Art. 149

***O que é esperado no artigo 149? "Inventário de documentos"***

É apenas uma maneira diferente de se referir à Relação Mestre de Documentos da Qualidade, ou seja, a lista que contém todos os documentos emitidos pelo SGQ, sua data de efetividade, data de vigência, revisão e data de obsolescência.

## 11. Art. 179

***O que seria a rastreabilidade da cadeia de abastecimento e os riscos formalmente avaliados e verificados periodicamente? É a documentação da síntese (DMF) desde o material de partida ou a rota de transporte? Seria apenas para o insumo ativo?***

O conceito “rastreabilidade da cadeia de abastecimento” está relacionado a adoções de práticas e procedimentos de forma que a empresa fabricante de medicamentos gerencie os riscos inerentes à toda cadeia logística das substâncias ativas.

Para tanto, as empresas fabricantes devem atuar de forma a deter informações; identificar a origem das substâncias (incluindo os materiais de partida); identificar os entes participantes da cadeia (por exemplo: fabricantes, fornecedores; distribuidores, fracionadores, armazenadores e transportadores); conhecer o caminho/itinerário percorrido dos materiais até o seu ponto de consumo em processos.

O domínio da rastreabilidade da cadeia de abastecimento é elemento imprescindível para a garantia da segurança de toda cadeia produtiva, o que contribui para a mitigação de riscos à qualidade dos medicamentos e à saúde da população.

“Riscos formalmente avaliados e verificados periodicamente”, pode ser entendido em uma atividade contínua em que a empresa fabricante do medicamento deve atuar de forma consistente, não só na qualificação inicial dos fabricantes e fornecedores, mas também no gerenciamento dos riscos emergentes que possam ser originados de possíveis mudanças (de processos; de serviços; de fluxo de informações) ao longo de toda cadeia de abastecimento.

“Avaliação formal” é entendida como a documentação, por exemplo, das revisões e reavaliações periódicas do desempenho dos fabricantes/fornecedores e dos próprios materiais supridos.

Do exposto acima, pode-se dizer que a posse de informações do *DMF* (desde o material de partida) e o conhecimento da rota de transporte são elementos que ajudam a dar consistência à atividade de domínio da rastreabilidade da cadeia de abastecimento. Portanto, não possuem todos os elementos que subsidiam o gerenciamento de todos os riscos pertinentes.

Por fim, ressaltamos que os requerimentos do Art. 179 se aplicam apenas às substâncias ativas.

## 12. Art. 212

***São esperados controles automatizados do produto durante a embalagem (controle "on line") ou o controle em processo realizado de tempos em tempos pelos operadores atende este item?***

O artigo claramente delimita a necessidade de controles "on line", ou seja, os controles enumerados nos incisos de I a V, devem ser realizados em modo automatizado pela máquina.

## 13. Art. 229

***É necessária uma sala separada dentro do Controle de Qualidade para cada CNPJ quando se trata de várias empresas dentro do mesmo grupo econômico, mas situadas na mesma planta?***

Não é intenção do Art. 229 a proibição do compartilhamento das instalações de um laboratório de controle de qualidade entre empresas situadas na mesma planta e, comprovadamente, pertencentes a um mesmo grupo econômico.

Contudo, é intenção do legislador, por meio do referido art., que cada empresa, ainda que do mesmo grupo econômico, possua, no âmbito organizacional, um departamento de controle de qualidade que detenha recursos adequados e responsabilidades bem definidas para a consecução das atividades de controle de qualidade pertinentes à cada uma das instituições.

Neste caso, o compartilhamento não é vedado, desde que as necessidades técnicas e operacionais de cada empresa sejam plenamente atendidas.

## 14. Art. 366

***Empresas que serão submetidas a inspeção de CTO prevista para o final desse ano (2019), concomitante com o início da vigência da nova RDC, já serão avaliadas conforme novas diretrizes dessa BPF?***

Considerando que todo o projeto de construção da planta foi concebido conforme RDC 17/2010, é importante que a norma a ser avaliada na inspeção de CTO seja a que estava vigente na data em que foi realizada a solicitação de inspeção de CTO.

Ressalvadas eventuais concessões pontuais de prazos para transitoriedade, que por ventura venham a ser concedidas pela Anvisa, quando da publicação da nova norma de BPF, a proposição do Art. 366 determina que: "Esta resolução entra em vigor 45 dias após sua publicação".

Ainda que as empresas que tenham sido inspecionadas para fins de verificação de CTO antes/dentro do prazo de 45 dias (a contar da data de publicação da nova

norma), e que venham a ser certificadas (sob as diretrizes do Art. 22 da RDC 39/2013, que sintetizam os requerimentos básicos da RDC 17/2010), findo o referido prazo, as mesmas já deverão se adequar aos novos requerimentos da futura norma.

Do exposto, é responsabilidade, desde já, de cada empresa que esteja em preparação para receber inspeção para avaliação de CTO, elaborar projetos e gerenciar os riscos inerentes, de forma a cumprir com os requerimentos do Art. 22 da RDC 39/2013, fazendo uma correlação direta das especificidades da nova norma que venham a afetar cada um dos itens da Art. 22 da RDC 39/2013.

## II. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS

### 1. Art. 22

***Referente ao monitoramento de partículas nas áreas grau A, trata-se de viável e não viável? É necessário o armazenamento dos dados? Para áreas de manipulação grau A onde o processo propicia partículas no ar oriundo das matérias-primas (manipulação) preciso monitorar as partículas?***

O “monitoramento de partículas”, conforme posto pelo Art. 22, refere-se às partículas não viáveis.

Sim, é necessário o armazenamento dos dados relativos ao monitoramento de partículas não viáveis, visto que para a tomada de decisão acerca da disposição de lote(s), tais dados devem ser avaliados, conforme requerimentos já correntes para a fabricação de produtos estéreis.

Ressalta-se que o tempo de armazenamento dos referidos dados de monitoramento devem ser harmonizados com as diretrizes do Art. 126 da proposta de norma: ***“...documentação de lote, que deve ser mantida por um ano após a expiração do lote a que se refere ou por pelo menos, cinco anos, após a certificação do lote pelo Responsável Técnico, o que for mais longo...”***

Por último, enfatiza-se que os sistemas eletrônicos utilizados tanto para o monitoramento, quanto para o armazenamento dos dados devem atender as diretrizes de qualificação de sistemas computadorizados.

Do ponto de vista técnico, há situações que as próprias características e dinâmica do processo produtivo impedem que as partículas não viáveis sejam monitoradas continuamente durante toda a duração de etapas críticas, como por exemplo, o envase asséptico de pós estéreis.

Em exemplos como o descrito, além da possibilidade de dano ao contador de partículas, os resultados podem enviesar as avaliações e as decisões finais acerca das adequabilidades do ambiente produtivo (grau A) e da qualidade do produto. Contudo, é de responsabilidade de cada empresa, como conhecedora de seus produtos e processos, proceder com as avaliações e gerenciamento de cada um dos riscos identificados.

### 2. Art. 76

***Para atender o artigo 76 - primeiro parágrafo é esperado que as salas adjacentes de diferentes graus tenham um diferencial de pressão entre 10 a 15 pascais? ou o valor de 10 a 15 pascais pode ser considerado como sendo o valor mínimo aceitável?***

No caso específico o valor fornecido é uma referência bibliográfica e, como tal, pode ser seguida como valor mínimo aceitável ou substituída por outra referência, ou por estudos que comprovem que o desempenho da área limpa não é afetado pelos riscos inerentes a uma diferença de pressão muito alta, como por exemplo, turbulência, ou a uma pressão muito baixa, como por exemplo, contaminação entre áreas de diferente classificação.

Portanto, o valor não é mandatória, mas sempre que não seguido, deve dispor de justificativas dadas pelo gerenciamento de risco da qualidade da empresa.

### 3. Art. 120

#### ***Será obrigatório o uso de indicadores biológicos?***

Não. O artigo apenas diz que seu usado deve ser considerado como um método adicional de monitoramento de esterilização, portanto, nenhuma obrigatoriedade é firmada.

### 4. Art. 123

#### ***Obrigatoriamente preciso registrar por gráfico o tempo/temperatura de uma autoclave?***

Sim. Entretanto, o registro pode ser feito por impressora acoplada ou por sistema informatizado.

É importante salientar que tal registro visa possibilitar à empresa a identificação das diferentes fases do processo de esterilização (vácuo, aquecimento, esterilização, resfriamento, etc...) possibilitando por consequência a correta revisão e liberação do processo de esterilização validado.

### 5. Art. 124

#### ***Quando é aplicável uma segunda sonda?***

O artigo estabelece a possibilidade da necessidade de uma segunda sonda, que atuará em modo redundante à primeira, na mesma posição, para controle do ciclo de esterilização.

A posição da sonda utilizada para o controle do ciclo de esterilização pela autoclave normalmente é dada pelo ponto mais frio identificado durante os ciclos de qualificação.

Esta atitude garante que o número mínimo de F0 será sempre garantido para todas as posições da carga, incluindo o ponto mais frio, pois este será o ponto que determinará o início do ciclo de esterilização, por possuir a sonda.

A necessidade de uma sonda redundante para esta posição, ou seja, a segunda sonda, deve ser decidida pela empresa por meio do seu sistema de gerenciamento de risco. A necessidade de uma segunda sonda poder ser evidenciada, quando da presença de falhas na primeira sonda identificadas durante o ciclo de qualificação. Neste contexto, a adoção de uma sonda redundante, a segunda, trataria de mitigar risco futuros.

A falha da sonda registradora em um ciclo de esterilização, por muitas vezes, é um risco que precisa ser mitigado, pois a falha invalida o registro do ciclo, que por sua vez invalida o ciclo, e gera a necessidade de reprocesso do lote, o que muitas vezes por questão de estabilidade não pode ser feito. A segunda sonda mitiga este risco, pois mesmo que uma falha, a segunda registrará e fornecerá as evidências de completude do ciclo.

### **III. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE INSUMOS E MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**IV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE  
RADIOFÁRMACOS**



## **V. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS**

**VI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS**

## VII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À AMOSTRAGEM DE MATÉRIAS-PRIMAS E MATERIAIS DE EMBALAGEM

### 1. Art. 8

***Conforme descrito no item V, uma auditoria é necessária para o fabricante de embalagem para verificar o sistema da Qualidade do mesmo para determinar o plano de amostragem. Com isso, é obrigatória a auditoria in loco em todos os materiais de embalagem?***

O desafio e a comprovação da robustez do sistema de qualidade do fabricante de materiais de embalagem, com base em auditorias periódicas *in loco*, conjugada com os requerimentos dos outros quatro incisos do Art. 8º, pode atuar como elementos atenuantes na definição da extensão do plano de amostragem (nível de amostragem).

Cabe às empresas, com base no gerenciamento do risco inerente a cada um dos tipos de materiais de embalagem (primária, secundária ou terciária) e de produtos (por exemplo: parenterais; estéreis e não estéreis, etc.), definir a necessidade de auditorias *in loco*.

Por último, a frequência de tais auditorias, como também sua necessidade, pode ser influenciada pelos resultados das avaliações periódicas tanto dos fabricantes/fornecedores quanto do desempenho dos referidos materiais em processo.

## VIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS, CREMES E POMADAS

### 1. Art. 12

***A qualidade citada no artigo 12 refere-se a controle em processo ou análise do controle de qualidade? Físico-Químico ou microbiológico? Não está claro qual o impacto no produto ao passar por um tanque de transferência uma vez que esse processo é verificado na validação de processo.***

A diretriz descrita no Art. 12 refere-se à análise de controle de qualidade. Como exemplo, pode-se citar situações onde a empresa fabricante de medicamento adquire grandes quantidades de materiais (exemplo não exaustivo: álcool, etc.) que, antes de serem transferidos definitivamente para o tanque de armazenamento são mantidos em tanques de transferência até que o departamento de controle de qualidade tenha condição de amostrar e analisar o material.

As análises requeridas para fins de aprovação e transferência do material para tanque de armazenamento poderão ser físico-químicas e/ou microbiológicas. Na verdade, essa definição está vinculada a aspectos e temas como: qualificação de fornecedores (incluindo revisões periódica pertinentes); especificações dos materiais (incluindo os atributos críticos de qualidade definidos para os materiais).

Como ilustrado acima, o Art.12 não se atém à atividade produtiva/etapa passível de avaliação durante os exercícios de validação de processo e sim em relação ao recebimento de materiais (por exemplo em caminhões tanque) que, por questões logísticas e capacidade operacional dos laboratórios de controle de qualidade, devam ser temporariamente armazenados em um primeiro tanque (tanque de transferência) e depois transferidos definitivamente para um segundo tanque (tanque de armazenamento).

As análises de controle de qualidade de determinado lote recebido são importantes, na medida em que impedem a potencial mistura de um material fora de especificações com um lote do material já aprovado (contido no tanque de armazenamento).

**IX. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS AEROSSÓIS DOSIMETRADOS PRESSURIZADOS**

**X. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A SISTEMAS  
COMPUTADORIZADOS**

## **XI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES AO USO DE RADIAÇÕES IONIZANTES NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS**

## **XII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS**



**XIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**

## **XIV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO**

### **2. Art. 7**

***Com a inclusão e ênfase do ciclo de vida do produto nesse novo marco regulatório, será realizada inspeção da ANVISA nas instalações do desenvolvimento do produto (galênico)?***

Sim. As instalações do desenvolvimento do produto (galênico) serão sim inspecionadas, visto que, conforme o próprio Art. 6º da CP, as BPF se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto.

O conceito “ciclo de vida do produto” abrange desde a etapa de desenvolvimento até a descontinuação do produto (comercial).

O maior desafio para as empresas neste caso é a implementação das boas práticas de documentação no desenvolvimento de seus produtos.

### **3. Art. 43**

***O que é verificação continuada de processos? Seria a Revisão Periódica de Produtos (RPP)?***

Didaticamente, dentro do conceito de “ciclo de vida de produto”, o tema validação de processo produtivo é dividido em três fases. A fase 1 refere-se ao “desenvolvimento do produto/desenho do processo”; a fase 2 refere-se à “qualificação do processo produtivo” e a fase 3 refere-se à “verificação continuada de processo”. O objetivo da fase 3 é demonstrar o controle continuado do processo.

Basicamente na Fase 1 são definidos, por meio de estudos de caracterização, análises de risco e experimentos estatísticos, os atributos críticos da qualidade (CQA) e os parâmetros críticos de processo (CPP), sendo estes os elementos chave de controle para a manutenção do produto dentro de sua especificação.

Na fase 2 determina-se que o processo produtivo proposto produz produtos com os CQA e CPP dentro do esperado. Entretanto, por envolver poucos lotes, a Fase 2 não tem capacidade estatística de determinar que estes atributos estão dentro de controle, entendendo-se controle como confiança estatística de que o parâmetro está dentro da faixa especificada.

Assim, entra em contexto a Fase 3, no qual os CQA e CPP continuam a ser monitoradas durante a produção comercial, da mesma forma que foram durante a Fase 2, até que se adquira confiança estatística de seu controle. Os CQA e CPP de menor variabilidade serão eliminados da Fase 3 primeiramente, os de maior variabilidade precisarão de um maior número de lotes na Fase 3 para a aquisição da confiabilidade.

Portanto, a Fase 3 da validação de processo, enquanto estiver ativa, fará parte da RPP, entretanto a RPP não é uma Fase 3. A Fase 3 é uma verificação continuada dos CQA e CPP.

## **XV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES ÀS AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO**

### **1. Art. 8**

***Conforme o Art. 8, deve-se manter amostras de referência dos materiais de embalagem primário e impressos. Apesar de ser considerado o do produto finalizado, para PVDC's, PVC's e frascos, posso considerar também o de referência do produto acabado ou preciso guardar um PVDC's, PVC's e frascos lote a lote?***

Assumindo-se que os materiais de embalagem primária, como PVDC's, PVC's e frascos, não estejam impressos, a empresa executora da etapa de embalagem deve manter amostras de referência para cada lote desses materiais utilizados na fabricação de cada lote de produto acabado.

No caso de materiais impressos (como bulas, rótulos, alumínio de selagem de blisters, etc.), os espécimes utilizados/constituintes do produto acabado como amostras de retenção são aceitos como amostras de referência dos respectivos materiais de embalagem.

### **2. Art. 8**

***Amostras de materiais retiradas durante a embalagem do lote e armazenadas dentro dos dossiês atendem este item?***

Sim. As amostras retiradas durante o processo atendem ao conceito de amostra de referência.

Adicionalmente, como descrito acima (resposta 1), amostras de retenção do produto acabado também podem constituir fonte de amostras de referência dos materiais de embalagem utilizados.

### **3. Art. 18**

***Este artigo se refere apenas a medicamentos descontinuados?***

Ele é complementar para medicamentos descontinuados.

Em nenhum momento invalida o que é dito no restante das outras normas sobre a necessidade de controle analítico dos medicamentos não descontinuados.

O artigo apenas ressalva o prazo pelo qual a capacidade analítica deve ser mantida para medicamentos descontinuados.