

GUIA PARA BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARTE I

PE 009-14 (Parte I)
1º de julho de 2018

CAPÍTULO 1 SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA

PRINCÍPIO

O detentor de uma Autorização de Fabricação deve fabricar medicamentos, de forma a garantir que correspondam à utilização pretendida, satisfaçam os requisitos da regulatórios para medicamentos comerciais ou investigacionais, conforme apropriado, e de forma a não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequados. A concretização deste objetivo de qualidade é responsabilidade dos quadros superiores da gestão e requer a participação e o comprometimento da equipe em diversos departamentos e em todos os níveis da empresa, bem como de seus fornecedores e distribuidores. Para alcançar este objetivo de qualidade de forma confiável, deve haver um Sistema de Qualidade Farmacêutica abrangente e corretamente implementado, incorporando Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento da Riscos de Qualidade. Este deve ser totalmente documentado, e sua eficácia deve ser monitorada. Todos os componentes do Sistema da Qualidade Farmacêutica devem dispor de pessoal competente e instalações, equipamentos e meios apropriados e suficientes. Existem outras responsabilidades legais adicionais para o detentor da Autorização de Fabricação e para a(s) Pessoa(s) Autorizada(s).

Os conceitos básicos de Gestão da Qualidade, Boas Práticas de Fabricação (BPF) e Gerenciamento de Riscos da Qualidade estão interligados. Eles são descritos aqui a fim de enfatizar suas relações e sua importância fundamental para a produção e o controle de medicamentos.

SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA

1

¹ Os requisitos nacionais exigem que os fabricantes estabeleçam e implementem um sistema eficaz de garantia de qualidade farmacêutica. O termo Sistema de Qualidade Farmacêutica é usado neste capítulo visando a consistência com a terminologia do ICH Q10. Para os fins deste capítulo, esses termos podem ser considerados intercambiáveis.

- 1.1 A Gestão da Qualidade é um conceito abrangente, que cobre todas as questões que determinam, isolada ou conjuntamente a qualidade de um produto. É a soma dos arranjos organizados com o objetivo de garantir que os medicamentos tenham a qualidade exigida para o uso pretendido. A Gestão da Qualidade, portanto, incorpora as Boas Práticas de Fabricação.
- 1.2 As Boas Práticas de Fabricação se aplicam às etapas do ciclo de vida, desde a fabricação de medicamentos investigacionais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até a descontinuação do produto. No entanto, o Sistema da Qualidade Farmacêutica pode se estender ao estágio do ciclo de vida do desenvolvimento farmacêutico, conforme descrito no ICH Q10, que, embora opcional, deve facilitar a inovação e a melhoria contínua, e fortalecer o vínculo entre desenvolvimento farmacêutico e atividades de fabricação.
- 1.3 O tamanho e a complexidade das atividades da empresa devem ser levados em consideração ao se desenvolver um novo Sistema de Qualidade Farmacêutica ou modificar um já existente. O *design* do sistema deve incorporar princípios apropriados do gerenciamento de risco, incluindo o uso de ferramentas apropriadas. Embora alguns aspectos do sistema possam estar incorporados em toda a empresa e outros em sites específicos, a eficácia do sistema é normalmente demonstrada no nível do site.
- 1.4 Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:
- (i) A criação do produto seja lançada através da concepção, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema que permita a entrega consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados;
 - (ii) O conhecimento de produtos e processos é gerenciado em todas as etapas do ciclo de vida;
 - (iii) Os medicamentos são concebidos e desenvolvidos de forma a se levar em consideração os requerimentos das Boas Práticas de Fabricação;
 - (iv) As operações de produção e controle são claramente especificadas, e as Boas Práticas de Fabricação são adotadas;
 - (v) As responsabilidades gerenciais são claramente especificadas;
 - (vi) São tomadas providências para a fabricação, fornecimento e uso das matérias-primas e materiais de embalagem corretos, seleção e monitoramento dos fornecedores e para a verificação quanto a se cada entrega é de uma cadeia de fornecimento aprovada;
 - (vii) Existam processos para assegurar a gestão de atividades terceirizadas;
-

- (viii) Um estado de controle é estabelecido e mantido através do desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto;
- (ix) Os resultados do monitoramento de produtos e processos são levados em consideração na liberação do lote, na investigação de desvios e com o objetivo de tomar ações preventivas para evitar desvios potenciais que possam ocorrer no futuro;
- (x) Todos os controles necessários sem produtos intermediários e quaisquer outros controles em processo e validações são realizados;
- (xi) A melhoria contínua é facilitada através da implementação de melhorias da qualidade apropriadas ao nível atual de conhecimento do processo e do produto;
- (xii) Existam procedimentos para a avaliação prospectiva de mudanças planejadas e sua aprovação antes da implementação, levando em conta a notificação e aprovação regulatórias, quando necessário;
- (xiii) Após a implementação de qualquer mudança, uma avaliação é realizada para confirmar que os objetivos de qualidade foram alcançados e que não houve impacto prejudicial não intencional na qualidade do produto;
- (xiv) Um nível apropriado de análise da causa raiz deve ser aplicado durante a investigação de desvios, suspeitas de defeitos no produto e outros problemas;

Isso pode ser determinado utilizando os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade. Nos casos em que a(s) verdadeira(s) causa(s) raiz(es) do problema não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a identificação da(s) causa(s) raiz(es) mais provável(eis) e abordá-la(s). Quando se suspeitar ou identificar erro humano como causa, isso deve ser justificado, tendo-se o cuidado de garantir que erros ou problemas de processo, de procedimento ou de sistema não tenham sido negligenciados, se for o caso. Ações corretivas apropriadas e/ou ações preventivas (CAPAs) devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações. A eficácia dessas ações deve ser monitorada e avaliada, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade;

- (xv) Os medicamentos não são vendidos ou fornecidos antes de uma Pessoa Autorizada ter se certificado de que cada lote de produção foi produzido e controlado e acordo com os requerimentos de registro e quaisquer outras regulamentações relevantes para a produção, controle e liberação de medicamentos;
- (xvi) Existam disposições satisfatórias para garantir, na medida do possível, que os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e posteriormente manipulados de modo que a qualidade seja mantida ao longo do seu período de vida útil e;

- (xvii) Exista um processo de autoinspeção e/ou auditoria da qualidade, que avalie regularmente a eficácia e a aplicabilidade do Sistema da Qualidade Farmacêutica.
- 1.5 A Gestão Sênior tenha a responsabilidade final de garantir que um Sistema da Qualidade Farmacêutica eficaz esteja em vigor, disponha de recursos adequados e que os papéis, as responsabilidades e autoridades sejam definidos, comunicados e implementados em toda a organização. A liderança da administração superior da empresa e a participação ativa no Sistema da Qualidade Farmacêutica são essenciais. Essa liderança deve garantir o apoio e o comprometimento da equipe, em todos os níveis e dentro da organização, ao Sistema da Qualidade Farmacêutica.
- 1.6 Deve haver revisão periódica da gestão, com o envolvimento da administração superior da empresa, da Operação do Sistema da Qualidade Farmacêutica, para identificar oportunidades de melhoria contínua de produtos, processos e do próprio sistema.
- 1.7 O Sistema da Qualidade Farmacêutica seja definido e documentado. Um Manual da Qualidade ou documentação equivalente deve ser estabelecido e deve conter uma descrição do sistema de gestão da qualidade, incluindo responsabilidades de gestão.

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

- 1.8 As Boas Práticas de Fabricação são o componente da Gestão da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente fabricados e controlados segundo os padrões de qualidade adequados à sua utilização pretendida, bem como os requisitos de registro, para pesquisa clínica ou especificação dos produtos. As Boas Práticas de Fabricação dizem respeito tanto a produção como o controle de qualidade. Os requisitos básicos das BPF são os seguintes:
- (i) Todos os processos de fabricação são claramente definidos, sistematicamente revisados à luz da experiência, e demonstrem ser capazes de produzir medicamentos com a qualidade exigida e em conformidade com as suas especificações;
- (ii) As etapas críticas dos processos de fabricação bem como quaisquer alterações significativas no processo são validadas;
- (iii) Todas as instalações necessárias às Boas Práticas de Fabricação sejam fornecidas, incluindo:
- Pessoal adequadamente qualificado e treinado;
 - Instalações e espaço adequados;
 - Equipamento e serviços apropriados;
 - Materiais, recipientes e rótulos corretos;
 - Procedimentos e instruções aprovadas, de acordo com o Sistema da Qualidade Farmacêutica;

- Armazenagem e transporte adequados.
- (iv) Instruções e procedimentos são escritos de forma instrutiva, em linguagem clara e inequívoca, especificamente aplicável às instalações fornecidas;
- (v) Procedimentos são realizados corretamente e os operadores sejam treinados para isso;
- (vi) Os registros são feitos, manualmente e/ou através de instrumentos que registram automaticamente, durante a fabricação, e que demonstram que todas as etapas exigidas pelos procedimentos e instruções definidos foram de fatos considerados e que a quantidade e qualidade do produto são conforme previstas;
- (vii) Quaisquer desvios significativos são integralmente registrados, investigados com o objetivo de determinar a causa raiz, no sentido de implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas;
- (viii) Registros de fabricação, incluindo a distribuição, que permitam o rastreamento do histórico completo de um lote devem ser mantidos de forma compreensível e acessível;
- (ix) A distribuição dos produtos minimize qualquer risco à sua qualidade e leve em consideração as boas práticas de distribuição;
- (x) Um sistema esteja disponível para recolher qualquer lote de produto, em comercialização ou distribuição;
- (xi) As reclamações sobre os produtos sejam examinadas, as causas dos desvios de qualidade sejam investigadas e medidas apropriadas sejam tomadas com respeito aos produtos com desvio a fim de evitar recorrência.

CONTROLE DE QUALIDADE

1.9 O Controle de Qualidade é o componente das Boas Práticas de Fabricação, que diz respeito à coleta de amostras, às, especificações e à execução de testes, bem como à organização, documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam de fato realmente realizados, e que os materiais não sejam liberados para uso ou que produtos sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória. Os requisitos básicos do Controle de Qualidade são que:

- (i) Instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados estejam disponíveis para amostragem e teste de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e acabados e, onde apropriado, para monitoramento das condições ambientais para fins de BPF;

- (ii) Amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, produtos a granel e produtos acabados sejam retiradas por pessoal e através de métodos aprovados;
- (iii) Métodos analíticos sejam validados;
- (iv) Os registros são feitos manualmente e/ou por instrumentos automáticos que comprovem que todas as amostragens, inspeções e procedimentos de requeridos foram de fato executados. Quaisquer desvios devem ser integralmente registrados e investigados;
- (v) Os produtos acabados contendo ingredientes ativos em conformidade com a composição qualitativa e quantitativa no registro ou autorização para pesquisa clínica, tenham a pureza exigida e estejam contidos em seus recipientes apropriados e corretamente rotulados;
- (vi) Registros sejam feitos à partir de resultados da inspeção e que testes de materiais, produtos intermediários, a granel e acabados sejam formalmente avaliados em relação à especificação. A avaliação do produto inclui revisão e avaliação da documentação relevante de produção e uma avaliação dos desvios dos procedimentos especificados;
- (vii) Nenhum lote de produto seja liberado para comercialização ou distribuição antes da certificação por uma Pessoa Autorizada de que este está de acordo com os requerimentos das autorizações relevantes; e
- (viii) Amostras de referência suficientes de matérias-primas e produtos sejam mantidas de acordo com o Anexo 19 para permitir a futura análise do produto, se necessário, e que a amostra seja mantida na embalagem final.

REVISÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO

1.10 Revisões periódicas ou contínuas da qualidade ou de todos os medicamentos autorizados, incluindo produtos exclusivos de exportação, devem ser conduzidas com o objetivo de verificar a consistência do processo existente, a adequação das especificações atuais tanto para matéria-prima quanto para produto acabado, para evidenciar quaisquer tendências e identificar melhorias em produtos e processos. Tais revisões devem normalmente, ser conduzidas e documentadas anualmente, levando em consideração as revisões anteriores e devem incluir pelo menos:

- (i) Uma revisão das matérias-primas, incluindo os materiais de embalagem utilizados no produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes e, em especial, a análise da rastreabilidade da cadeia de distribuição das substâncias ativas;
- (ii) Uma revisão dos resultados dos produtos e controles em processos críticos;

- (iii) Uma revisão de todos os lotes que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;
- (iv) Uma revisão de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes;
- (v) Uma revisão de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;
- (vi) Uma revisão das alterações pós-registro submetidas, concedidas ou indeferidas, incluindo aquelas relativas a dossiês externos (apenas para exportação);
- (vii) Uma revisão dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento e de quaisquer tendências adversas;
- (viii) Uma revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade e às investigações realizadas na ocasião;
- (ix) Uma revisão da adequação de quaisquer ações corretivas prévias de processo ou equipamento de um produto;
- (x) Para novos registros e alterações pós-registro, deve ser realizada uma revisão dos compromissos *pós-aprovação*;
- (xi) O status da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, por exemplo: HVAC, água, sistemas de gás comprimido, etc.;
- (xii) Uma revisão de quaisquer disposições contratuais, conforme definido no Capítulo 7, para assegurar que estejam atualizadas.

1.11 O fabricante e, eventualmente, o titular do registro do medicamento devem avaliar os resultados da revisão e decidir se uma ação corretiva e preventiva ou qualquer revalidação devem ser realizadas, no âmbito do Sistema da Qualidade Farmacêutica. Devem existir procedimentos de gerenciamento para a revisão e gestão contínua dessas ações, a efetividade desses procedimentos deve ser verificada durante a auto inspeção. Revisões de qualidade podem ser agrupadas por tipo de produto, por exemplo: formas farmacêuticas sólidas, formas farmacêuticas líquidas, produtos estéreis, etc., quando justificado cientificamente.

Se o detentor do registro não for o fabricante, deve existir um acordo técnico entre as várias partes que defina as respectivas responsabilidades na elaboração da revisão de qualidade do produto. A Pessoa Autorizada responsável pela certificação final do lote, juntamente com o titular do registro devem assegurar que a revisão de qualidade seja precisa e efetuada dentro do prazo estabelecido.

GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE

1.12 O Gerenciamento de Risco da Qualidade é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos para a qualidade do medicamento. Pode ser aplicado de forma proativa e retrospectiva.

1.13 Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade são:

- (i) A avaliação do risco à qualidade é baseada em conhecimento científico, experiência com o processo e, em última instância, vincula-se à proteção do paciente;
- (ii) O nível de esforço, formalidade e documentação do processo de Gerenciamento de Riscos da Qualidade é compatível com o nível de risco.

Exemplos dos processos e aplicações de Gerenciamento de Riscos da Qualidade podem ser encontrados, no Anexo 20 ou ICHQ9, entre outros.

CAPÍTULO 2 PESSOAL

PRINCÍPIO

A fabricação correta de medicamentos depende das pessoas. Por este motivo, deve haver pessoal qualificado suficiente para a execução de todas as tarefas que são de responsabilidade do fabricante. As responsabilidades individuais devem ser claramente compreendidas pelos indivíduos e registradas. Todo o pessoal deve estar ciente dos princípios de Boas Práticas de Fabricação que os afetam e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, relevantes para suas necessidades.

GERAL

- 2.1 O fabricante deve dispor de pessoal com as qualificações e experiência prática necessárias em número adequado. A administração superior da empresa deve determinar e fornecer recursos adequados e apropriados (humanos, financeiros, de materiais, instalações e equipamentos) para implementar e manter o Sistema da Qualidade Farmacêutica e melhorar sua efetividade continuamente. As responsabilidades atribuídas a qualquer indivíduo não devem ser tão extensas a ponto de construir qualquer risco para a qualidade.
- 2.2 O fabricante deve ter um organograma em que as relações entre os Chefes de Produção, Controle de Qualidade e, quando aplicável, o Chefe da Garantia da Qualidade ou Unidade da Qualidade referidas no item 2.5 e a posição da(s) Pessoa(s) Autorizada(s) sejam claramente apresentados na hierarquia gerencial.
- 2.3 Pessoas colocadas em cargos de responsabilidade devem ter as suas funções específicas registradas por escrito em descrições de cargo e a autoridade adequada para execução das suas responsabilidades. As suas funções podem ser delegadas para pessoas designadas com um nível satisfatório de qualificação. Não deve haver lacunas ou sobreposições de responsabilidade injustificadas no que diga respeito ao pessoal envolvido na aplicação das Boas Práticas de Fabricação.
- 2.4 A administração superior da empresa em a responsabilidade final de garantir que um Sistema da Qualidade Farmacêutica eficaz esteja implementado para atingir os objetivos da qualidade e que os papéis, responsabilidades e autoridades sejam definidos, comunicados e implementados em toda a organização. A administração superior da empresa deve estabelecer uma política da qualidade que descreva as intenções gerais e a direção da empresa em relação à qualidade e deve garantir adequação e efetividade contínuas do Sistema da Qualidade Farmacêutica e da conformidade com as Boas Práticas de Fabricação, por meio da participação na revisão do gerenciamento.

PESSOAL-CHAVE

2.5 A administração superior deve nomear o Pessoal Chave da Gestão, incluindo o Chefe da Produção, o Chefe do Controle de Qualidade, e pelo menos uma dessas pessoas não for a responsável pela liberação dos produtos nomear a(s) Pessoa(s) Autorizada(s) designada(s) para esta finalidade. Via de regra, as posições-chave devem ser ocupadas por pessoal em tempo integral. Os Chefes de Produção e do Controle de Qualidade devem ser independentes entre si. Em grandes organizações, pode ser necessário delegar algumas das funções listadas nos itens 2.7, 2.8 e 2.9. Além disso, dependendo do tamanho e estrutura organizacional da empresa, um Chefe de Garantia da Qualidade ou Chefe da Unidade da Qualidade pode ser nomeado. Quando tal função existir normalmente, algumas das responsabilidades descritas nos itens 2.7, 2.8 e 2.9 são compartilhadas com o Chefe do Controle de Qualidade e com o Chefe da Produção, e a administração superior deve, portanto, providenciar que funções, responsabilidades e autoridades sejam definidas.

2.6 Os deveres da(s) Pessoa(s) Autorizada(s) estão descritos nos requerimentos da legislação local e podem ser resumidos da seguinte forma:

- a) Uma Pessoa Autorizada deve assegurar que cada lote de medicamentos tenha sido fabricado e verificado em conformidade com as leis em vigor naquele país e em conformidade com os requisitos do registro;
- b) A(s) Pessoa(s) Autorizada(s) deve(m) satisfazer os requisitos de qualificação estabelecidos na legislação local, estar permanentemente e continuamente à disposição do titular da Autorização de Fabricação para cumprir com as suas responsabilidades; e
- c) As responsabilidades de uma Pessoa Autorizada podem ser delegadas, mas apenas para outras Pessoas Autorizadas.

2.7 O Chefe de Produção normalmente tem as seguintes responsabilidades:

- (i) Garantir que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com a documentação apropriada, a fim de se obter a qualidade requerida;
- (ii) Aprovar as instruções relativas às operações de produção e assegurar sua estrita implementação;
- (iii) Assegurar que os registros da produção sejam avaliados e assinados por uma Pessoa Autorizada;
- (iv) Garantir a qualificação e manutenção do seu departamento, instalações e equipamentos;
- (v) Garantir que as validações apropriadas sejam feitas;
- (vi) Assegurar que os treinamentos iniciais e contínuos necessários ao pessoal do seu departamento sejam realizados e adaptados conforme as necessidades.

2.8 O Chefe do Controle de Qualidade geralmente tem as seguintes responsabilidades:

- (i) Aprovar ou rejeitar, conforme julgar apropriado, matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e acabados;
- (ii) Garantir que todos os testes necessários sejam realizados e os registros associados avaliados;
- (iii) Aprovar especificações, instruções de amostragem, métodos de análise e outros procedimentos do Controle de Qualidade;
- (iv) Aprovar e monitorar quaisquer analistas de contrato;
- (v) Assegurar a qualificação e manutenção do seu departamento, instalações e equipamentos;
- (vi) Garantir que as validações apropriadas sejam realizadas;
- (vii) Assegurar que os treinamentos iniciais e contínuos necessários ao pessoal do seu departamento sejam realizados e adaptados, conforme as necessidades.

Outras responsabilidades relacionados ao Controle de Qualidade estão resumidos no Capítulo 6.

2.9 Os Chefes da Produção, do Controle de Qualidade e, quando relevante, o Chefe da Garantia de Qualidade ou Chefe da Unidade da Qualidade, geralmente tem algumas responsabilidades compartilhadas, ou exercidas conjuntamente, relacionadas à qualidade, incluindo, em particular, a concepção a implementação, o monitoramento e a manutenção do Sistema da Qualidade Farmacêutica. Essas responsabilidades podem incluir, de acordo com os requerimentos locais.

- (i) A autorização de procedimentos por escrito e outros documentos, incluindo emendas;
- (ii) O monitoramento e o controle do ambiente de fabricação;
- (iii) A higiene das plantas;
- (iv) A validação de processo;
- (v) Treinamento;
- (vi) A aprovação e o acompanhamento de fornecedores de materiais;
- (vii) A aprovação e o acompanhamento dos fabricantes contratados e prestadores de outras atividades terceirizadas relacionadas às Boas Práticas de Fabricação;
- (viii) A designação e monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos;
- (ix) A retenção de registros;

- (x) O monitoramento do cumprimento dos requisitos das Boas Práticas de Fabricação;
- (xi) A inspeção, a investigação e amostragem, a fim de monitorar os fatores que possam afetar a qualidade do produto;
- (xii) A participação em revisões gerenciais de desempenho do processo, qualidade do produto e do Sistema da Qualidade Farmacêutica e defesa da melhoria contínua;
- (xiii) A garantia de que exista um processo de comunicação e encaminhamento eficaz e dentro de prazos estabelecidos para escalonar problemas de qualidade aos níveis apropriados de gestão.

TREINAMENTO

- 2.10 O fabricante deve fornecer treinamento para todo o pessoal cujas funções os levem para as áreas de produção e armazenamento ou para os laboratórios de controle (incluindo o pessoal técnico, de manutenção e limpeza) e para outras pessoas cujas atividades possam afetar a qualidade do produto.
- 2.11 Além do treinamento básico sobre a teoria e a prática do Sistema da Qualidade Farmacêutica e das Boas Práticas de Fabricação, o pessoal recém-contratado deve receber treinamento adequado às tarefas que lhe são atribuídas. Treinamento contínuo também deve ser ministrado, e sua efetividade prática deve ser periodicamente avaliada. Os programas de treinamento devem estar disponíveis, ser aprovados pelo Chefe de Produção ou pelo Chefe do Controle de Qualidade, conforme apropriado. Os registros de treinamento devem ser mantidos.
- 2.12 O pessoal que trabalha em áreas onde há perigo de contaminação, por exemplo áreas limpas ou as áreas com materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes são manuseados, devem receber treinamento específico.
- 2.13 Os visitantes ou pessoal não treinado, de preferência não devem ser conduzido para as áreas de produção e de controle de qualidade. Se isso for inevitável, eles devem receber informações com antecedência, especialmente sobre higiene pessoal e roupas protetoras prescritas. Devem ser supervisionados de perto.
- 2.14 O Sistema da Qualidade Farmacêutica e todas as medidas capazes de melhorar sua compreensão e implementação devem ser amplamente discutidos durante as sessões de treinamento.

HIGIENE PESSOAL

- 2.15 Devem ser estabelecidos programas de higiene pormenorizados que se adaptem às várias necessidades da fábrica. Estes programas devem incluir procedimentos relativos à saúde, práticas de higiene e vestuário

pessoal. Estes procedimentos devem ser compreendidos e seguidos de modo estrito por todas as pessoas cujas funções impliquem na sua presença nas áreas de produção e controle. A gestão deve promover os programas de higiene que devem ser amplamente discutidos durante as sessões de treinamento.

- 2.16 Todo o pessoal deve passar por exame médico no momento da contratação. É responsabilidade do fabricante prover instruções que garantam que as condições de saúde relevantes para a qualidade dos produtos cheguem ao conhecimento do fabricante. Após o primeiro exame médico, outros exames devem ser realizados quando necessário para assegurar o trabalho e a saúde pessoal.
- 2.17 Deverão ser tomadas medidas para garantir, na medida do possível, que ninguém que esteja afetado por uma doença infecciosa ou que tenha lesões abertas na superfície exposta do corpo seja envolvida na fabricação de medicamentos.
- 2.18 Toda pessoa que entrar nas áreas de fabricação deve usar roupas protetoras adequadas às operações a serem executadas.
- 2.19 Comer, beber, mascar ou fumar, ou o armazenamento de alimentos, bebidas, materiais derivados do tabaco ou de medicamentos para uso pessoal nas áreas de produção e armazenamento deve ser proibido. Em termos gerais, qualquer prática que não seja higiênica dentro das áreas de fabricação ou em qualquer outra área em que o produto possa ser adversamente afetado deve ser proibida.
- 2.20 Contato direto entre as mãos do operador e o produto exposto, deve ser evitado assim como com qualquer parte do equipamento que entre em contato com os produtos.
- 2.21 O pessoal deve ser instruído sobre a utilização das instalações para lavagem das mãos.
- 2.22 Quaisquer requerimentos específicos para a fabricação de grupos especiais de produtos, por exemplo preparações estéreis, são cobertos nos anexos.

CONSULTORES

- 2.23 Os consultores devem ter instrução, treinamento e experiência adequados, ou qualquer combinação dos mesmos, para que estejam aptos a orientarem sobre o assunto para o qual foram selecionados.

Os registros devem ser mantidos com informações sobre nome, endereço, qualificações e tipo de serviço prestado por esses consultores.

CAPÍTULO 3 INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

As instalações e os equipamentos devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de acordo com as operações a serem realizadas. A sua arquitetura e concepção devem procurar minimizar riscos de erro e permitir limpeza e manutenção efetiva, a fim de evitar contaminação cruzada, o acúmulo de pó ou sujeira e, em termos gerais, quaisquer prejuízos para a qualidade dos produtos.

INSTALAÇÕES

Geral

- 3.1. As instalações devem estar localizadas em um ambiente que, em conjunto com medidas destinadas à proteção da fabricação, envolva riscos mínimos de causar contaminação dos materiais ou produtos.
- 3.2. As instalações deverão ser cuidadosamente mantidas, garantindo que as operações de reparo e manutenção não apresentem quaisquer riscos para a qualidade dos produtos. Deverão ser limpas e, quando for o caso, desinfetadas de acordo com procedimentos escritos e detalhados.
- 3.3. A iluminação, temperatura, umidade e ventilação devem ser adequadas não devendo prejudicar, direta ou indiretamente, os medicamentos durante a sua fabricação e armazenamento, ou o funcionamento preciso dos equipamentos.
- 3.4. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a garantir máxima proteção contra a entrada de insetos ou outros animais.
- 3.5. Devem ser tomadas medidas para impedir a entrada de pessoas não autorizadas. As áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade não devem ser utilizadas como áreas de passagem por pessoal que não trabalhe nas mesmas.

Áreas de Produção

- 3.6. A contaminação cruzada deve ser evitada para todos os produtos por meio de projeto e operação apropriados das instalações de fabricação. As medidas para prevenir a contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos. Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade devem ser usados para avaliar e controlar os riscos.

Dependendo do nível de risco pode ser necessário dedicar instalações e equipamentos para operações de fabricação e/ou embalagem com o fim de controlar o risco apresentado por alguns medicamentos.

Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando um medicamento apresentar um risco, porque:

- i. o risco não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas;
- ii. os dados científicos da avaliação toxicológica não suportam um risco controlável (por exemplo, potencial alergênico de materiais altamente sensibilizantes, como os beta-lactâmicos) ou
- iii. os limites de resíduos relevantes, derivados da avaliação toxicológica, não podem ser satisfatoriamente determinados por um método analítico validado.

Mais orientações podem ser encontradas no Capítulo 5 e nos Anexos 2, 3, 4, 5 e 6.

- 3.7. As instalações devem, de preferência, obedecer a uma arquitetura que permita que a produção seja feita em áreas interligadas de acordo com uma ordem lógica, que corresponda à sequência das operações e aos níveis de limpeza requeridos.
- 3.8. A adequação do espaço de trabalho e do espaço reservado à armazenagem durante o processamento deve permitir a disposição ordenada e lógica dos equipamentos e materiais, a fim de minimizar o risco de mistura entre os diversos produtos farmacêuticos, ou os seus componentes, evitar a contaminação cruzada e minimizar o risco de omissão ou de aplicação incorreta de qualquer uma das etapas de fabricação ou controle.
- 3.9. Onde matérias-primas de embalagem e produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, superfícies internas (paredes, pisos e tetos) devem ser lisas, livres de rachaduras e juntas abertas, e não devem liberar material particulado, permitindo limpeza fácil e efetiva e, se necessário, desinfecção.
- 3.10. Tubulações, os acessórios de iluminação, os pontos de ventilação e outros serviços devem ser projetados e localizados de forma a evitar a criação de reenâncias que sejam difíceis de limpar. Na medida do possível, para fins de manutenção, devem ser acessados a partir do lado de fora das áreas de fabricação.
- 3.11. Os drenos devem ter dimensões adequadas e escoadouros em sifão. Tanto quanto possível, canais abertos devem ser evitados embora, se necessários, devam ser pouco profundos a fim de facilitar a limpeza e a desinfecção.
- 3.12. As áreas de produção devem ser efetivamente ventiladas, com instalações para controle do ar (incluindo temperatura, e, se necessário umidade e filtração) apropriado aos produtos manipulados, às operações que nelas se efetuam e ao ambiente externo.
- 3.13. A pesagem de matérias-primas deve ser realizada geralmente em uma sala independente de pesagem projetada para esse fim.

- 3.14. Nos casos em que é gerado pó (por exemplo, durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento, ou na embalagem de produtos secos), devem ser tomadas medidas específicas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza.
- 3.15. As instalações para a embalagem de medicamentos devem ser especificamente projetadas e construídas para que misturas ou contaminação cruzada sejam evitadas.
- 3.16. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, especialmente nos locais em que se façam inspeções visuais em linha.
- 3.17. Os controles em processo podem ser executados na área de produção, desde que não apresentem nenhum risco para a produção.

Áreas de Armazenamento

- 3.18. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para permitir armazenagem ordenada das várias categorias de materiais e produtos: matérias-primas e materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e acabados, produtos em quarentena, liberados, rejeitados, devolvidos ou recolhidos.
- 3.19. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas de forma a garantir boas condições de armazenagem. Devem, em especial, estar limpas e secas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura. Caso sejam necessárias condições especiais de armazenagem (por exemplo, temperatura, umidade), estas devem ser providenciadas, verificadas e monitoradas.
- 3.20. Os locais de recepção e de expedição devem proteger os materiais e os produtos das condições atmosféricas. As áreas de recepção devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes de materiais recebidos sejam limpos, quando necessário, antes do armazenamento.
- 3.21. Se a quarentena for assegurada através da armazenagem em áreas separadas, estas áreas devem estar claramente identificadas e o seu acesso restrito ao pessoal autorizado. Qualquer sistema que substitua a quarentena física deve proporcionar um grau de segurança equivalente.
- 3.22. Normalmente, deve existir uma área separada para a amostragem de matérias-primas. Caso a amostragem seja realizada na área de armazenamento, está conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.
- 3.23. Devem existir áreas segregadas destinadas ao armazenamento de materiais ou produtos rejeitados, recolhidos ou devolvidos.
- 3.24. Materiais ou produtos altamente ativos devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas.
- 3.25. Os materiais impressos de embalagem são considerados críticos para a conformidade do medicamento, devendo ser dada especial atenção ao armazenamento seguro destes materiais.

Áreas de Controle de Qualidade

- 3.26. Normalmente, os laboratórios de Controle de Qualidade deverão ser separados das áreas de produção. Isto é especialmente importante para os laboratórios de controle de produtos biológicos, microbiológicos e radioisótopos, que também devem estar separados entre si.
- 3.27. Os laboratórios de controle devem ser projetados para servir às operações a serem realizadas neles. Espaço suficiente deve ser dado para evitar misturas e contaminação cruzada. Deve existir espaço de armazenamento adequado para amostras e registros.
- 3.28. Salas separadas podem ser necessárias para proteger instrumentos sensíveis de vibração, da interferência elétrica, da umidade etc.
- 3.29. Requerimentos especiais são necessários nos laboratórios que lidam com substâncias particulares, tais como amostras biológicas ou radioativas.

Áreas Auxiliares

- 3.30. As salas de descanso e repouso devem ser separadas de outras áreas.
- 3.31. As instalações para troca de roupas e para fins de lavagem e higiene devem ser facilmente acessíveis e apropriadas, conforme o número de usuários. As instalações sanitárias não devem se comunicar diretamente com as áreas de produção ou armazenamento.
- 3.32. As oficinas de manutenção devem estar o mais distante possível, das áreas de produção. Sempre que as peças e ferramentas forem armazenadas na área de produção, estas devem ser mantidas em salas ou armários reservados para esse fim.
- 3.33. As instalações para animais devem ser bem isoladas de outras áreas, com entrada separada (acesso a animais) e instalações de tratamento de ar.

EQUIPAMENTOS

- 3.34. Os equipamentos utilizados na fabricação devem ser projetados, localizados e mantidos de acordo com a finalidade pretendida.
- 3.35. As operações de reparo e manutenção não devem apresentar qualquer perigo à qualidade dos produtos.
- 3.36. Os equipamentos de fabricação devem ser projetados de modo a permitir a limpeza fácil e completa. Devem ser limpos, em conformidade com procedimentos detalhados por escrito e só devem ser armazenados se estiverem limpos e secos.
- 3.37. A lavagem e a limpeza dos equipamentos devem ser selecionadas e realizada de forma a não constituírem fonte de contaminação.
- 3.38. O equipamento deve ser instalado de forma a evitar qualquer risco de erro ou de contaminação.

- 3.39. O equipamento de produção não deve apresentar perigo algum aos produtos. Os componentes dos equipamentos da produção que entram em contato com os produtos não devem ser reativos, aditivos ou absorventes a tal ponto que afetem a qualidade do produto e, dessa forma, representem um perigo.
- 3.40. As balanças os equipamentos de medição, com precisão e escala apropriadas, devem estar disponíveis para operações de produção e controle.
- 3.41. Os equipamentos de medição, pesagem, registro e controle deverão ser calibrados e verificados em intervalos definidos por métodos apropriados. Registros adequados destes testes devem ser mantidos.
- 3.42. A tubulação fixa deve ser claramente rotulada para indicar o seu conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.
- 3.43. A tubulação de água destilada, deionizada e, se for o caso, de qualquer outro tipo de água, deve ser sanitizada de acordo com procedimentos por escrito que contenham detalhes sobre os limites de contaminação microbológica, bem como as medidas a serem tomadas.
- 3.44. Os equipamentos com defeitos devem, se possível, ser removidos das áreas de produção e de controle de qualidade, ou, pelo menos serem rotulados como estando com defeito.
-

CAPÍTULO 4 DOCUMENTAÇÃO

PRINCÍPIO

Uma boa documentação constitui parte essencial do sistema de garantia de qualidade, sendo fundamental para operar em conformidade com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação. Os vários tipos de documentos e mídias utilizados devem ser totalmente definidos no Sistema de Gestão da Qualidade do fabricante. A documentação pode existir em uma variedade de formas, incluindo mídia impressa, eletrônica ou fotográfica. O principal objetivo do sistema de documentação utilizado deve ser estabelecer, controlar, monitorar e registrar todas as atividades que, direta ou indiretamente, afetam todos os aspectos da qualidade dos medicamentos. O Sistema de Gestão da Qualidade deve incluir detalhes instrutivos suficientes para facilitar o entendimento comum dos requerimentos, além de permitir o registro suficiente dos vários processos e a avaliação de quaisquer observações, para que a aplicação contínua dos requisitos possa ser demonstrada.

Existem dois tipos principais de documentação utilizados para gerenciar e registrar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação: instruções (orientações, requerimentos) e registros/relatórios. As boas práticas de documentação adequadas devem ser aplicadas de acordo com o tipo de documento.

Controles adequados devem ser implementados para garantir a precisão, integridade, disponibilidade e legibilidade dos documentos. Os documentos de instrução devem estar livres de erros e disponíveis por escrito. O termo "escrito" significa registrado ou documentado em mídia a partir da qual os dados podem ser processados em um formato legível.

DOCUMENTAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO REQUERIDAS (POR TIPO)

Arquivo mestre da planta: Um documento que descreve as atividades relacionadas às BPF do fabricante.

Tipo de instrução (orientação ou requerimentos):

Especificações: Descreve em detalhes os requisitos com os quais produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação devem atender. Servem de base para a avaliação da qualidade.

Fórmulas de Fabricação, Processamento, Embalagem e Instruções de Análise: Fornece detalhes de todas as matérias-primas, equipamentos e sistemas computadorizados (se houver) a serem utilizados e especificando todas as instruções de fabricação, embalagem, amostragem e de análise. Os

controles em processo e as tecnologias analíticas de processo a serem empregadas devem ser especificadas quando pertinente, juntamente com os critérios de aceitação.

Procedimentos (Também conhecidos como Procedimentos Operacionais Padrão, ou POPs): Dão instruções para a execução de certas operações.

Protocolos: Fornecem instruções para a execução e registro de certas operações discretas.

Acordos Técnicos: São acordos entre contratantes e contratados para atividades terceirizadas.

Registro / Tipo de Relatório:

Registros: Fornece evidências de várias ações tomadas para demonstrar a conformidade com as instruções, por exemplo, atividades, eventos, investigações e, no caso de lotes fabricados, um histórico de cada lote do produto, incluindo sua distribuição. Os registros incluem os dados brutos utilizados para gerar outros registros. Para registros eletrônicos, os usuários autorizados devem definir quais dados poderão ser usados como dados brutos. No mínimo, todos os dados sobre os quais as decisões da qualidade são baseadas devem ser definidos como dados brutos.

Certificados de Análise: Fornece um resumo dos resultados de análises em amostras de produtos ou materiais² juntamente com a avaliação de conformidade relacionada a uma especificação declarada.

Relatórios: Documentar a condução de exercícios particulares, projetos ou investigações, junto com os resultados, as conclusões e recomendações.

GERAÇÃO E CONTROLE DA DOCUMENTAÇÃO

4.1. Todos os tipos de documentos devem ser definidos e cumpridos. Os requisitos se aplicam igualmente a todas as formas de tipos de mídia de documento. Sistemas complexos precisam ser compreendidos, bem documentados, validados e controles adequados devem ser implementados. Muitos documentos (instruções e/ou registros) devem existir de forma híbridas, ou seja, alguns elementos eletrônicos e outros em papel. Relacionamentos e medidas de controle para documentos mestre, cópias oficiais, manuseio de dados e registros precisam ser declarados para sistemas híbridos e homogêneos. Devem ser implementados controles apropriados para documentos eletrônicos, como modelos, formulários e documentos mestre. Devem existir controles apropriados para garantir a integridade do registro durante todo o período de retenção.

² Alternativamente, a certificação poderá basear-se, total ou parcialmente, na avaliação de dados em tempo real (resumos e relatórios de excepcionalidade) da tecnologia analítica de processo (PAT ou TAP) relacionada a lotes, parâmetros ou métricas conforme o dossiê de registro aprovado.

- 4.2. Os documentos devem ser projetados, preparados, revisados e distribuídos com cuidado. Devem estar em conformidade com as partes relevantes dos arquivos de Especificação do Produto, da Fabricação e dos dossiês de registro, conforme apropriado. A reprodução de documentos de trabalho a partir de documentos-mestre não deve permitir a introdução de quaisquer erro através do processo de reprodução.
- 4.3. Documentos contendo instruções devem ser aprovados, assinados e datados por pessoas apropriadas e autorizadas. Os documentos devem ter conteúdo não ambíguo e ser identificáveis de forma única. A data de efetivação deve ser definida.
- 4.4. Documentos contendo instruções devem ser dispostos de forma ordenada, e ser fáceis de verificar. O estilo e o idioma dos documentos devem se adequar ao uso pretendido. Procedimentos Operacionais Padrão, Instruções de Trabalho e Métodos devem ser escritos em um estilo imperativo e obrigatório.
- 4.5. Os documentos dentro do Sistema de Gestão da Qualidade devem ser revisados regularmente e mantidos atualizados. Quando um documento for revisado, os sistemas devem operar de forma a impedir o uso inadvertido de documentos desatualizados.
- 4.6. Os documentos não devem ser escritos à mão. No entanto, se houver a necessidade de inserção de dados, deve haver espaço suficiente para tais inserções.

BOAS PRÁTICAS DE DOCUMENTAÇÃO

- 4.7. Entradas manuscritas devem ser feitas de maneira clara, legível e indelével.
- 4.8. Registros devem ser realizados ou completados sempre que cada ação for realizada e de modo a permitir que todas as atividades significativas, relativas à fabricação de medicamentos, sejam rastreáveis.
- 4.9. Toda alteração feita no registro de um documento deve ser assinada e datada; a alteração deve permitir a leitura da informação original. Quando apropriado, o motivo da alteração deve ser registrado.

RETENÇÃO DE DOCUMENTOS

- 4.10. Deve ser claramente definido qual registro está relacionado a cada atividade de fabricação e onde este registro está localizado. Devem existir controles seguros e validados, se necessário, para garantir a integridade do registro durante todo o período de retenção.
- 4.11. Requisitos específicos aplicam-se à documentação do lote, que deve ser mantida por um ano após a expiração do lote a que se refere, ou, pelo menos, cinco anos após a certificação do lote pela Pessoa Autorizada, o que for mais longo. No caso dos medicamentos investigacionais, a documentação relativa aos lotes deve ser conservada durante, pelo menos, cinco anos após a

conclusão ou cessão formal do último estudo clínico em que o lote tiver sido utilizado. Outros requisitos para a retenção de documentação poderão ser descritos na legislação em relação a tipos específicos de produto (por exemplo, Medicamentos de Terapia Avançada) e especificando que períodos de retenção mais longos são aplicados a determinados documentos.

- 4.12. Para outros tipos de documentação, o período de retenção dependerá da atividade comercial que a documentação suporta. A documentação crítica, incluindo dados brutos (por exemplo, relacionados com validação ou estabilidade), que suportam a informação de registro, deve ser mantida enquanto a autorização permanecer em vigor. É aceitável a retirada de determinada documentação (por exemplo, dados brutos que suportam a relatórios de validação ou relatórios de estabilidade) em que os dados tenham sido substituídos por um conjunto completo de novos dados. A justificativa para isso deve ser documentada, e deve levar em conta os requisitos para a retenção da documentação do lote; por exemplo, no caso de dados de validação de processo, os dados brutos associados devem ser mantidos por um período pelo menos tão longo quanto os registros de todos os lotes cuja liberação foi suportada com base nesse exercício de validação.

A seção a seguir fornece alguns exemplos de documentos necessários. O Sistema de Gestão da Qualidade deve descrever todos os documentos necessários para garantir a qualidade do produto e a segurança do paciente.

ESPECIFICAÇÕES

- 4.13. Deve haver especificações devidamente autorizadas e datadas para matérias-primas, material de embalagem e produtos acabados.

Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

- 4.14. As especificações para de matérias-primas e materiais primários ou impressos de embalagem devem incluir ou fazer referência, se aplicável:
- a) Uma descrição dos materiais, incluindo:
 - O nome designado e a referência do código interno;
 - A referência, se houver, a uma monografia farmacopeica;
 - Os fornecedores aprovados e, se for pertinente, o produtor original do material;
 - Um exemplar dos materiais impressos;
 - b) Instruções para amostragem e análise;
 - c) Requisitos qualitativos e quantitativos com limites de aceitação;
 - d) Condições de armazenamento e precauções;
 - e) O período máximo de armazenamento antes de uma re-análise.

Especificações para produtos intermediários e a granel

4.15. Especificações para produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis para etapas críticas ou se esses produtos forem adquiridos ou despachados. As especificações devem ser semelhantes às especificações para matérias-primas ou para produtos acabados, conforme o caso.

Especificações para produtos acabados

4.16. Especificações para produtos acabados devem incluir ou fazer referência a (o):

- a) Nome designado do produto e o código de referência, quando aplicável;
- b) Fórmula;
- c) Descrição da forma farmacêutica e detalhes da embalagem;
- d) Instruções para amostragem e análises;
- e) Requisitos qualitativos e quantitativos, com limites de aceitação;
- f) Condições de armazenamento e quaisquer precauções especiais de manuseio, quando aplicável;
- g) Prazo de validade.

FÓRMULA DE FABRICAÇÃO E INSTRUÇÕES DE PROCESSAMENTO

Devem existir fórmulas e instruções de processamento aprovadas e por escrito para cada produto e tamanho de lote a serem fabricados.

4.17. Fórmula de Fabricação deve incluir:

- h) O nome do produto, com um código de referência do produto relacionado à sua especificação;
- i) Uma descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;
- j) Uma lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas, com a quantidade de cada uma descrita; deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer durante o processamento;
- k) Uma declaração do rendimento final esperado com os limites aceitáveis e dos rendimentos intermediários relevantes, quando aplicável.

4.18. As instruções de processamento devem incluir:

- a) Uma declaração do local de processamento e do equipamento principal a ser utilizado;

- b) Os métodos, ou referência aos métodos, a serem utilizados para preparar o equipamento crítico (por exemplo, limpeza, montagem, calibração, esterilização);
- c) Verificações, para confirmar que o equipamento e a estação de trabalho estão desobstruídos de produtos anteriores, documentos ou materiais não necessários para o processo planejado, e que o equipamento esteja limpo e adequado para uso;
- d) Instruções de processamento passo a passo e detalhadas [por exemplo verificações de materiais, pré-tratamentos, sequência de adição de materiais, parâmetros críticos do processo (tempo, temperatura etc.)];
- e) As instruções para qualquer controle em processo com seus limites;
- f) Se necessário, os requisitos para o armazenamento a granel dos produtos; incluindo o recipiente, rotulagem e condições especiais de armazenamento, quando aplicável;
- g) Quaisquer precauções especiais a serem observadas.

Instruções para Embalagem

- 4.19. É preciso que haja instruções aprovadas para embalagem para cada produto, tamanho e tipo de embalagem. Essas instruções devem incluir, ou fazer referência a(o):
- a) Nome do produto, incluindo o número do lote de produto a granel e acabado;
 - b) Descrição de sua forma farmacêutica e concentração, quando aplicável;
 - c) O tamanho da embalagem expresso em termos do número, peso ou volume do produto no recipiente final;
 - d) Uma lista completa de todos os materiais de embalagem necessários, incluindo quantidades, tamanhos e tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material de embalagem;
 - e) Quando apropriado, um exemplo ou reprodução dos materiais de embalagem impressos relevantes e amostras que indiquem onde aplicar as referências de números de lote e prazo de validade do produto;
 - f) Verificações para confirmar que o equipamento e a estação de trabalho estão desobstruídos de produtos anteriores, documentos ou materiais, não necessários para as operações de embalagem planejadas (liberação da linha), e que o equipamento está limpo e adequado para uso;
 - g) Precauções especiais a serem observadas, incluindo um exame cuidadoso da área e do equipamento, a fim de averiguar a liberação da linha antes do início das operações;
 - h) Uma descrição da operação de embalagem, incluindo quaisquer operações subsidiárias significativas, e do equipamento a ser usado;

- i) Detalhes dos controles em processo com instruções para amostragem e limites de aceitação.

Registro de Processamento de Lote

4.20. Um registro de processamento de lote deve ser mantido para cada lote processado. Deve basear-se nas partes relevantes da Fórmula de Fabricação e nas Instruções de Processamento atualmente aprovadas, e deve conter as seguintes informações:

- a) O nome e o número do lote do produto;
- b) Datas e horários de início, de fases intermediárias significativas e de conclusão da produção;
- c) Identificação (iniciais) do(s) operador(es) que realizou(aram) cada etapa significativa do processo e, quando apropriado, o nome de qualquer pessoa que verificou essas operações;
- d) O número do lote e/ou número do controle analítico, bem como as quantidades de cada matéria-prima efetivamente pesada de fato (incluindo o número do lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado adicionado);
- e) Qualquer operação de fabricação ou evento relevante e equipamento principal usado;
- f) Um registro dos controles em processo e as iniciais da(s) pessoa(s) que os executara(m) e os resultados obtidos;
- g) O rendimento do produto obtido em diferentes e relevantes etapas de fabricação;
- h) Observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes, com autorização assinada para qualquer desvio da Fórmula de Fabricação e Instruções de Fabricação; e
- i) Aprovação pela pessoa responsável pelas operações de fabricação.

Observação: Quando um processo validado é continuamente monitorado e controlado, então os relatórios gerados automaticamente podem ser limitados a resumos de conformidade e relatórios de dados de exceção/fora de especificação (OOS).

Registro de Embalagem de Lote

4.21. Deve ser mantido um Registro da Embalagem do Lote para cada lote ou parte de lote processado. Deve basear-se nas partes relevantes das Instruções de Embalagem.

O registro de embalagem em lote deve conter as seguintes informações:

- a) O nome e o número do lote do produto;
- b) A(s) data(s) e horários das operações de embalagem;
- c) Identificação (iniciais) do(s) operador(es) que realizou(aram) cada etapa significativa do processo e, quando apropriado, o nome de qualquer pessoa que verificou essas operações;
- d) Registros de verificações de identidade e conformidade com as instruções de embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;
- e) Detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências a equipamentos e linhas de embalagem utilizadas;
- f) Sempre que possível, amostras de materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo exemplos da codificação de lote, data de validade e qualquer sobreimpressão adicional;
- g) Observações sobre quaisquer problemas especiais ou eventos incomuns, incluindo detalhes, com autorização assinada para qualquer desvio das Instruções de Embalagem;
- h) As quantidades e número de referência ou identificação de todos os materiais de embalagem impressos e produto a granel emitido, utilizado, destruído ou devolvido ao estoque e as quantidades de produto obtido, a fim de proporcionar uma reconciliação adequada. Onde houver controles eletrônicos robustos implementados durante a embalagem, pode haver justificativa para não incluir essa informação;
- i) Aprovação pela pessoa responsável pelas operações de embalagem.

PROCEDIMENTOS E REGISTROS

Recebimento

4.22. Devem existir procedimentos e registros por escrito para o recebimento de cada entrega de cada matéria-prima (incluindo produtos a granel, intermediários ou acabados), materiais de embalagem primária, secundária e impressos.

4.23. Os registros de recebimento deve incluir:

- a) O nome do material na nota de entrega e nos recipientes;
- b) O nome interno e/ou código de material (se diferente do item a);
- c) Data do recebimento;
- d) Nome do fornecedor e nome do fabricante;
- e) Lote ou número de referência do fabricante;

- f) Quantidade total e número de recebidos;
 - g) O número do lote atribuído após o recebimento;
 - h) Qualquer comentário relevante.
- 4.24. Deve haver procedimentos por escrito relativos à rotulagem interna, à quarentena e armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais, conforme apropriado.

Amostragem

- 4.25. Deve haver procedimentos por escrito para amostragem, que incluam os métodos e equipamentos a serem utilizados, as quantidades a serem amostradas e quaisquer precauções a serem observadas para evitar a contaminação do material ou qualquer deterioração em sua qualidade.

Análises

- 4.26. Deve haver procedimentos por escrito para analisar materiais e produtos em diferentes estágios de fabricação, descrevendo os métodos e equipamentos a serem utilizados. Os testes realizados devem ser registrados.

Outros

- 4.27. Os procedimentos de liberação e rejeição por escrito devem estar disponíveis para materiais e produtos e, em particular, para a certificação para venda do produto acabado pela(s) Pessoa(s) Autorizada(s). Todos os registros devem estar disponíveis para a Pessoa Autorizada. Um sistema deve estar implementado para indicar observações especiais e quaisquer alterações nos dados críticos.
- 4.28. Devem ser mantidos registros para a distribuição de cada lote de um produto, a fim de facilitar o recolhimento de qualquer lote, se necessário.
- 4.29. Deve haver políticas, procedimentos, protocolos, relatórios e registros associados de ações tomadas ou conclusões alcançadas, quando apropriado, para os seguintes exemplos:
- Validação e qualificação de processos, equipamentos e sistemas;
 - Montagem e calibração de equipamentos;
 - Transferência de tecnologia;
 - Manutenção, limpeza e sanitização;
 - Questões de pessoal, incluindo listas de assinaturas, treinamento em Boas Práticas de Fabricação e questões técnicas,, vestuário e higiene e verificação da efetividade do treinamento;

- Monitoramento ambiental;
- Controle de pragas;
- Reclamações;
- Recolhimentos;
- Devoluções;
- Controle de mudança;
- Investigações sobre desvios e não conformidades;
- Auditorias internas de qualidade/ Boas Práticas de Fabricação;
- Resumos de registros, quando apropriado (por exemplo, revisão da qualidade do produto);
- Auditorias de fornecedores.

4.30 Devem estar disponíveis instruções claras de funcionamento dos principais itens de fabricação e equipamento de análise.

4.31 Livros de registros devem ser mantidos para testes analíticos importantes ou críticos, equipamentos de produção e áreas onde o produto foi processado. Eles devem ser utilizados para registrar em ordem cronológica, conforme apropriado, qualquer uso da área, equipamento/método, calibrações, manutenção, limpeza ou operações de reparo, incluindo as datas e a identidade das pessoas que realizaram essas operações.

4.32 Um inventário de documentos dentro do Sistema de Gestão da Qualidade deve ser mantido.

CAPÍTULO 5 PRODUÇÃO

PRINCÍPIO

As operações de produção devem respeitar procedimentos claramente definidos, devem satisfazer os princípios das Boas Práticas de Fabricação a fim de que sejam obtidos produtos com a qualidade exigida e em conformidade com as respectivas autorizações de fabricação e com o registro.

GERAL

- 5.1. A produção deve ser realizada e supervisionada por pessoas competentes.
- 5.2. Qualquer manipulação de materiais e produtos, como recebimento e quarentena, amostragem, armazenamento, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição deve ser feitas em conformidade com procedimentos ou instruções por escrito e, se necessário, serem registradas.
- 5.3. Todos os materiais recebidos devem ser verificados para garantir que a remessa corresponda ao pedido. Os recipientes devem ser limpos sempre que necessário e rotulados de modo que incluam os dados requeridos.
- 5.4. Danos aos recipientes e qualquer outro problema que possa afetar adversamente a qualidade de um material devem ser investigados, registrados e relatados ao Departamento de Controle de Qualidade.
- 5.5. Os materiais recebidos e os produtos acabados devem ser fisicamente ou administrativamente colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou processamento, até que sejam liberados para uso ou distribuição.
- 5.6. Produtos intermediários e a granel, adquiridos como tal, devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias-primas.
- 5.7. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados em condições adequadas, definidas pelo fabricante de modo ordenado, que torne possível, a segregação dos de lotes e a rotação do estoque.
- 5.8. As verificações do rendimento e a reconciliação das quantidades devem ser realizadas sempre que necessário, para garantir que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.
- 5.9. Operações que envolvam produtos diferentes não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala, a menos que não haja risco de mistura ou de contaminação cruzada.
- 5.10. Em todas as fases do processamento, os materiais e produtos devem ser protegidos contra contaminações microbianas e outras.
- 5.11. Devem ser tomadas precauções especiais quando se trabalhar com materiais ou produtos secos, a fim de evitar a inalação e a liberação de pó. Isso se aplica particularmente ao manuseio de materiais altamente perigosos, incluindo materiais altamente sensibilizantes.
- 5.12. Em todos os momentos durante o processamento, todos os materiais, contêineres de bulk, itens principais de equipamentos e salas apropriadas deverão ser etiquetadas ou identificadas com uma indicação do produto ou material que está sendo processado, sua concentração (quando aplicável) e o número do lote. Quando for o caso, essa indicação também deverá mencionar o estágio de produção.

5.13. As etiquetas aplicadas em recipientes, equipamentos ou instalações deverão ser claras, não ambíguas e no formato acordado pela empresa. É recomendável e útil que, além do texto nas etiquetas, se utilizem cores para indicar o status (por exemplo, em quarentena, aprovado, reprovado, limpo).

5.14. Devem ser realizadas verificações para garantir que os dutos e outros equipamentos usados para o transporte de materiais e produtos de uma área para outra estejam conectados de maneira correta.

5.15. Qualquer desvio de instruções ou procedimentos deverá ser evitado ao máximo. Se ocorrer um desvio, ele deverá ser aprovado por escrito por uma pessoa competente, com o envolvimento do departamento de Controle de Qualidade, quando apropriado.

5.16. O acesso às instalações de produção deverá ser restrito ao pessoal autorizado.

PREVENÇÃO DA CONTAMINAÇÃO CRUZADA NA PRODUÇÃO

5.17. Normalmente, a fabricação de produtos não medicinais deverá ser evitada em áreas e equipamentos destinados à produção de medicamentos, mas, quando justificada, poderá ser autorizada sempre que as medidas de prevenção à contaminação cruzada, com os medicamentos descritos abaixo e no Capítulo 3, forem aplicadas. A produção e/ou armazenamento de agrotóxicos, tais como pesticidas (exceto quando utilizados para a fabricação de medicamentos) e herbicidas, não poderá ser autorizada em áreas utilizadas para a fabricação e/ou armazenamento de medicamentos.

5.18. A contaminação de um material de partida ou de um produto por outro material ou produto deverá ser evitada. Este risco de contaminação cruzada acidental resultante da liberação descontrolada de poeira, gases, vapores, aerossóis, material genético ou organismos de substâncias ativas, outros materiais (de partida ou em processo) e produtos em processo, de resíduos em equipamentos e das roupas dos operadores deverá ser avaliado. A significância deste risco varia com a natureza do contaminante e a do produto que está sendo contaminado. Os produtos nos quais a contaminação cruzada é provavelmente a mais significativa são os administrados por injeção e aqueles administrados por um longo período de tempo. No entanto, a contaminação de todos os produtos representa um risco para a segurança do paciente, dependendo da natureza e extensão da contaminação.

5.19. A contaminação cruzada deverá ser evitada por meio da atenção ao projeto das instalações e equipamentos, conforme descrito no Capítulo 3. Ela deve ser acompanhada da atenção ao desenho do processo e implementação de quaisquer medidas técnicas ou organizacionais pertinentes, incluindo processos de limpeza eficazes e reproduzíveis, com vistas a controlar o risco de contaminação cruzada.

5.20. Um processo de Gerenciamento do Risco da Qualidade, que inclua potência e avaliação toxicológica, deverá ser utilizado para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos fabricados. Fatores incluindo; o projeto e uso da instalação/equipamento, fluxo de pessoal e

material, controles microbiológicos, características físico-químicas da substância ativa, características do processo, processos de limpeza e capacidades analíticas relativas aos limites relevantes estabelecidos a partir da avaliação dos produtos também deverão ser levados em consideração. O resultado do processo de Gerenciamento do Risco da Qualidade deverá ser a base para determinar a necessidade e a extensão de quais instalações e equipamentos deverão ser dedicados a um determinado produto ou família de produtos. Tal poderá incluir a dedicação de peças específicas de contato com o produto ou a dedicação de toda a instalação de fabricação. Poderá ser aceitável que se restrinja as atividades de manufatura a uma área de produção segregada e autocontida dentro de uma instalação multiproduto, sempre que tal atividade for justificada.

- 5.21. O resultado do processo de Gerenciamento do Risco da Qualidade deverá ser a base para se determinar a extensão das medidas técnicas e organizacionais necessárias para o controle dos riscos de contaminação cruzada. Tais poderão incluir, mas não se limitam, aos seguintes:

Medidas Técnicas

- i. Instalação de fabricação dedicada (instalações e equipamentos);
- ii. Áreas de produção independentes com equipamento de processamento à parte e sistemas separados de aquecimento, ventilação e ar condicionado (HVAC). Também pode ser desejável isolar certas utilidades daquelas usadas em outras áreas;
- iii. Projeto do processo de fabricação, instalações e equipamentos para minimizar o risco de contaminação cruzada durante o processamento, manutenção e limpeza;
- iv. Uso de “sistemas fechados” para processamento e transferência de material/produto entre equipamentos;
- v. Uso de sistemas de barreira física, incluindo isoladores, como medidas de contenção;
- vi. Remoção controlada de poeira perto da fonte do contaminante, por exemplo, por meio de extração localizada;
- vii. Dedicação de equipamentos, de peças de contato com o produto ou de peças selecionadas que sejam mais difíceis de limpar (por exemplo, filtros), e dedicação de ferramentas de manutenção;
- viii. Uso de materiais descartáveis de uso único;
- ix. Uso de equipamentos projetados para facilitar a limpeza;
- x. Uso apropriado de bloqueios de ar e cascata de pressão para confinar o potencial contaminante no ar dentro de uma área específica;
- xi. Minimização do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou insuficientemente tratado;
- xii. Uso de sistemas automáticos de limpeza no local (Clean in place) de eficácia validada;
- xiii. Para áreas comuns de lavagem, separação das áreas de lavagem, secagem e armazenamento de equipamentos.

Medidas Organizacionais

- i. Dedicando toda a instalação de produção ou uma área de produção independente em campanha (dedicada pela separação no tempo) seguida por um processo de limpeza de eficácia validada;

- ii. Manter roupas de proteção específicas dentro de áreas onde produtos com alto risco de contaminação cruzada são processados;
- iii. A verificação de limpeza após cada campanha de produto deve ser considerada como uma ferramenta de detecção para apoiar a eficácia da abordagem de Gerenciamento do Risco da Qualidade para produtos considerados de maior risco;
- iv. Dependendo do risco de contaminação, verificação da limpeza de superfícies que não tiveram contato com o produto e monitoramento do ar dentro da área de fabricação e / ou áreas adjacentes, a fim de demonstrar a eficácia das medidas de controle contra contaminação ou contaminação por transferência aerotransportada;
- v. Medidas específicas para manuseio de resíduos, água contaminada de rinsagem aventais sujos;
- vi. Registro de derramamentos, eventos acidentais ou desvios de procedimentos;
- vii. Projeto de processos de limpeza para instalações e equipamentos, de tal forma que os processos de limpeza em si não apresentem risco de contaminação cruzada;
- viii. Projeto de registros detalhados de processos de limpeza para garantir a conclusão da limpeza de acordo com os procedimentos aprovados e uso de etiquetas de status de limpeza em equipamentos e áreas de fabricação;
- ix. Uso em campanha de áreas comuns de lavagem geral;
 - x. Supervisão do comportamento de trabalho para garantir a eficácia do treinamento e a conformidade com os controles em processos relevantes.

5.22. Medidas para prevenir a contaminação cruzada e sua eficácia deverão ser revistas periodicamente de acordo com os procedimentos estabelecidos.

VALIDAÇÃO

5.23. Os estudos de validação deverão reforçar as Boas Práticas de Fabricação e ser conduzidos de acordo com procedimentos definidos. Os resultados e conclusões deverão ser registrados.

5.24. Quando qualquer nova fórmula de fabricação ou método de preparação for adotado, deverão ser tomadas medidas para demonstrar sua adequação ao processamento de rotina. O processo definido, usando os materiais e equipamentos especificados, deverá ser exibido visando produzir um produto de forma consistente da qualidade exigida.

5.25. Alterações significativas no processo de fabricação, incluindo qualquer mudança no equipamento ou materiais, que possam afetar a qualidade do produto e/ou a reprodutibilidade do processo, deverão ser validadas.

5.26. Processos e procedimentos deverão passar por uma revalidação crítica periódica com a finalidade de garantir que eles permaneçam sendo aptos a alcançar os resultados pretendidos.

MATÉRIAS-PRIMAS

- 5.27 A seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de matérias-primas, juntamente com sua compra e aceitação, deverão ser documentados como parte do sistema de qualidade farmacêutica. O nível de supervisão deverá ser proporcional aos riscos colocados pelos materiais individuais, levando em conta a sua origem, o processo de fabricação, a complexidade da cadeia de abastecimento e a utilização final a que o material é colocado no medicamento. A evidência de suporte para a aprovação de cada fornecedor/material deverá ser mantida. A equipe envolvida nessas atividades deverá possuir um conhecimento atual dos fornecedores, da cadeia de suprimentos e dos riscos associados envolvidos. Sempre que possível, as matérias-primas deverão ser compradas diretamente do fabricante da matéria-prima.
- 5.28 Os requisitos de qualidade estabelecidos pelo fabricante para as matérias-primas deverão ser discutidos e acordados com os fornecedores. Aspectos apropriados da produção, teste e controle, incluindo os requisitos de manuseio, rotulagem, embalagem e distribuição, reclamações, *recalls* e procedimentos de rejeição deverão ser documentados em um acordo ou especificação formal de qualidade.
- 5.29 Para a aprovação e manutenção de fornecedores de substâncias ativas e excipientes, os seguintes são necessários:

Substâncias Ativas

A rastreabilidade da cadeia de abastecimento deverá ser estabelecida e os riscos associados, desde as matérias-primas até o medicamento acabado, deverão ser formalmente avaliados e verificados periodicamente. Deverão ser tomadas medidas adequadas para reduzir os riscos à qualidade da substância ativa.

Os registros da cadeia de abastecimento e da rastreabilidade para cada substância ativa (incluindo as matérias primas) deverão ser disponibilizados e ser conservados pelo fabricante do medicamento.

As auditorias deverão ser realizadas junto aos fabricantes e distribuidores de substâncias ativas a fim de confirmar que tais estejam cumprindo com as boas práticas de fabricação e os requisitos das boas práticas de distribuição. O titular da autorização de fabricação deverá verificar essa conformidade, seja ele próprio ou através de uma entidade que atue em seu nome, nos termos de um contrato. Para medicamentos veterinários, as auditorias deverão ser realizadas com base no risco.

As auditorias deverão ter duração e escopo adequados para assegurar que seja feita uma avaliação completa e clara das BPF; deve-se dar especial atenção à potencial contaminação cruzada de outros materiais no local. O relatório deverá refletir totalmente o que foi feito e visto na auditoria, sendo quaisquer deficiências claramente identificadas. Quaisquer ações corretivas e preventivas necessárias deverão ser implementadas.

Outras auditorias deverão ser realizadas em intervalos definidos pelo processo de Gerenciamento de Riscos de Qualidade, para garantir a manutenção dos padrões e o uso contínuo da cadeia de suprimentos aprovada.

Excipientes

Os excipientes e fornecedores de excipientes deverão ser controlados apropriadamente com base nos resultados de uma avaliação formalizada do risco de qualidade, segundo a Diretriz PIC/S PI 045-1 'Diretrizes sobre a avaliação formalizada de riscos para se determinarem as Boas Práticas de Fabricação para excipientes de medicamentos voltados ao uso humano'.

- 5.30. Para cada entrega de matéria-prima, os recipientes deverão ser verificados quanto à integridade da embalagem, incluindo o selo de evidência de violação quando for pertinente, e para correspondência entre a nota de entrega, o pedido de compra, as etiquetas do fornecedor e as informações aprovadas pelo fabricante e fornecedor. As verificações de recebimento em cada entrega deverão ser documentadas.
- 5.31. Se uma entrega de material for composta de diferentes lotes, cada lote deverá ser considerado como separado para amostragem, análise e liberação.
- 5.32 Os materiais de partida na área de armazenamento deverão ser adequadamente etiquetados (vide a seção 13). As etiquetas deverão, minimamente, conter as seguintes informações:
- i. O nome designado do produto e a referência do código interno, quando aplicável;
 - ii. Um número de lote dado no recebimento;
 - iii. Quando apropriado, o status do conteúdo (por exemplo, em quarentena, em análise, aprovado, reprovado);
 - iv. Quando apropriado, é necessário que haja uma data de validade ou uma data de reteste indicando a necessidade de um novo teste.

Quando sistemas de armazenamento totalmente computadorizados forem usados, todas as informações acima não precisarão necessariamente estar em uma forma legível na etiqueta.

- 5.33 Deverão existir procedimentos ou medidas apropriadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima. Recipientes a granel, de onde foram retiradas as amostras, deverão ser identificados (vide Capítulo 6).
- 5.34 Somente matérias-primas que tiverem sido liberadas pelo departamento de Controle de Qualidade e que estiverem dentro de sua data de reteste poderão ser utilizadas.
- 5.35 Os fabricantes de produtos acabados são responsáveis por quaisquer testes de matérias-primas³ conforme descrito no dossiê de autorização

³ Uma abordagem semelhante deve aplicar-se aos materiais de embalagem, conforme indicado na seção 5.45.

de introdução no mercado. Eles poderão utilizar resultados de testes parciais ou completos do fabricante de matérias-primas aprovado, devendo, porém, minimamente realizar testes de identificação⁴ de cada lote, conforme consta no Anexo 8.

5.36 A razão para a terceirização deste teste deve ser justificada e documentada, sendo os seguintes requisitos deveriam ser cumpridos:

- i. Deverá dada atenção especial aos controles de distribuição (transporte, atacado, armazenamento e entrega) visando manter as características de qualidade das matérias-primas e garantir que os resultados dos testes permaneçam aplicáveis ao material entregue;
- ii. O fabricante do medicamento deverá realizar auditorias por conta própria ou por meio de terceiros, em intervalos apropriados, com base no risco no(s) local(is) de teste (incluindo amostragem) das matérias-primas, a fim de se assegurar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e as especificações e métodos de ensaio descritos no dossiê de autorização à introdução no mercado;
- iii. O certificado de análise fornecido pelo fabricante/fornecedor da matéria-prima deverá ser assinado por uma pessoa designada com qualificações e experiência apropriadas. A assinatura garante que cada lote tenha sido verificado quanto à conformidade com a especificação do produto acordada, a menos que essa garantia seja fornecida separadamente;
- iv. O fabricante do medicamento deve ter uma experiência adequada ao lidar com o fabricante da matéria-prima (incluindo a experiência através de um fornecedor), o que inclui a avaliação de lotes previamente recebidos e o histórico de conformidade antes de se reduzirem os testes internos. Qualquer mudança significativa nos processos de fabricação ou testes deverá ser considerada;
- v. O fabricante do medicamento também deverá realizar uma análise completa (por sua conta ou por meio de um laboratório contratualmente aprovado) em intervalos apropriados, com base no risco, e comparar os resultados com o certificado de análise do fabricante ou fornecedor para verificar sua confiabilidade. Caso este teste identifique qualquer discrepância, uma investigação deverá ser realizada e medidas apropriadas deverão ser tomadas. A aceitação de certificados de análise do fabricante ou fornecedor de materiais deve ser descontinuada até que essas medidas sejam concluídas.

5.37 As matérias-primas só poderão ser pesadas por pessoas designadas, seguindo um procedimento escrito, para assegurar que os materiais corretos sejam precisamente pesados ou medidos em recipientes limpos e adequadamente etiquetados.

5.38 Cada material pesado e seu peso ou volume deverão ser verificados independentemente, sendo a verificação registrada.

5.39 Os materiais pesados para cada lote deverão ser mantidos juntos e visivelmente etiquetados como tal.

⁴ O teste de identificação das matérias-primas deverá ser realizado de acordo com os métodos e especificações pertinentes do dossiê de autorização de introdução ao mercado.

OPERAÇÕES DE PROCESSAMENTO: PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS E A GRANEL

- 5.40 Antes que qualquer operação de processamento seja iniciada, deverão ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho e o equipamento estejam limpos e livres de quaisquer matérias-primas, produtos, resíduos de produtos ou documentos não necessários para a operação atual.
- 5.41 Produtos intermediários e a granel deverão ser mantidos sob condições apropriadas.
- 5.42 Processos críticos deverão ser validados (vide "Validação" neste capítulo).
- 5.43 Quaisquer controles necessários em processo e controles ambientais deverão ser realizados e registrados.
- 5.44 Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deverá ser registrado e investigado.

MATERIAIS DE EMBALAGEM

- 5.45 A seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de materiais de embalagem primária e materiais impressos deverá receber atenção semelhante àquela dada às matérias-primas.
- 5.46 Deverá ser dada atenção especial aos materiais impressos. Eles devem ser armazenados em condições adequadamente seguras, visando impedir o acesso não autorizado. Etiquetas cortadas e outros materiais impressos soltos deverão ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados para evitar misturas. Os materiais de embalagem devem ser emitidos para uso somente por pessoal autorizado, seguindo um procedimento aprovado e documentado.
- 5.47 Cada entrega ou lote de material de embalagem primária ou material impresso deve receber um número de referência específico ou uma marca de identificação.
- 5.48 O material de embalagem primária ou material impresso desatualizado ou obsoleto deve ser destruído e esta disposição deverá ser registrada.

OPERAÇÕES DE EMBALAGEM

- 5.49 Ao configurar um programa para as operações de embalagem, deve ser dada especial atenção à minimização do risco de contaminação cruzada, misturas ou substituições. Diferentes produtos não devem ser acondicionados em proximidade, a menos que haja segregação física.

- 5.50 Antes do início das operações de embalagem, deverão ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, linhas de embalagem, máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos usados anteriormente, caso não sejam necessários para a operação atual. A liberação da linha deverá ser realizada de acordo com uma lista de verificação apropriada.
- 5.51 O nome e o número de lote do produto que está sendo manipulado deverão ser exibidos em cada estação ou linha de embalagem.
- 5.52 Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados deverão ser verificados na entrega ao departamento de embalagem, no que diz respeito à quantidade, identidade e conformidade com as Instruções de Embalagem.
- 5.53 Os recipientes para envase deverão estar limpos antes de serem envasados. Atenção deve ser dada para evitar e remover quaisquer contaminantes, como fragmentos de vidro e partículas de metal.
- 5.54 Usualmente, o enchimento e a selagem deverão ser seguidos o mais rápido possível pela rotulagem. Se não for o caso, deverão ser aplicados procedimentos adequados para garantir que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.
- 5.55 O desempenho correto de qualquer operação de impressão (por exemplo, números de código, datas de validade) a ser feito separadamente ou no decorrer da embalagem deverá ser verificado e registrado. Deve-se redobrar a atenção com a impressão manual, a qual terá de ser reavaliada novamente em intervalos regulares.
- 5.56 Cuidados especiais deverão ser tomados ao se usar etiquetas cortadas e quando a sobre impressão for realizada em modo *off-line*. Etiquetas de alimentação por rolo são mais indicadas do que as cortadas, o que evita misturas.
- 5.57 Verificações deverão ser feitas para garantir que qualquer leitor de código eletrônico, contadores de etiquetas ou dispositivos similares estejam operando corretamente.
- 5.58 Informações impressas e postas sobre materiais de embalagem deverão ser distintas e resistentes ao desbotamento ou apagamento.
- 5.59 O controle *on-line* do produto durante a embalagem deverá incluir, pelo menos, a verificação dos seguintes itens:
- i. Aparência geral das embalagens;
 - ii. Se as embalagens estão completas;
 - iii. Se os produtos e materiais de embalagem corretos foram usados;
 - iv. Se alguma sobreimpressão está correta;
 - v. Funcionamento correto dos monitores de linha.
- Amostras retiradas da linha de embalagem não poderão ser devolvidas.

- 5.60 Os produtos que estiveram envolvidos em um evento incomum só poderão ser reintroduzidos no processo após inspeção especial, investigação e aprovação da parte de pessoal autorizado. Um registro detalhado deverá ser mantido por esta operação.
- 5.61 Qualquer discrepância significativa ou incomum, observada durante a conciliação da quantidade de produto a granel e materiais de embalagem impressos e o número de unidades produzidas, deverá ser investigada e satisfatoriamente contabilizada, antes da liberação.
- 5.62 Após a conclusão de uma operação de embalagem, quaisquer materiais de embalagem não utilizados, com a mesma quantidade, deverão ser destruídos, sendo sua destruição registrada. Um procedimento documentado deverá ser seguido, caso os materiais impressos não codificados retornem ao estoque.

PRODUTOS ACABADOS

- 5.63 Os produtos acabados deverão ser mantidos em quarentena até a sua liberação final, sob as condições estabelecidas pelo fabricante.
- 5.64 A avaliação de produtos acabados e a documentação necessária antes da liberação do produto para venda é descrita no Capítulo 6 (Controle de Qualidade).
- 5.65 Após a liberação, os produtos acabados deverão ser armazenados como estoque utilizável sob as condições estabelecidas pelo fabricante.

MATERIAIS REJEITADOS, RECUPERADOS E DEVOLVIDOS

- 5.66 Os materiais e produtos rejeitados deverão ser claramente identificados como tal e armazenados separadamente em áreas restritas. Eles devem, ser devolvidos aos fornecedores ou, quando apropriado, reprocessados ou destruídos. Qualquer ação tomada deverá ser aprovada e registrada por pessoal autorizado.
- 5.67 O reprocessamento de produtos rejeitados deve ser um fato excepcional. Só é permitido se a qualidade do produto final não for afetada, se as especificações forem atendidas e se for feita de acordo com um procedimento definido e autorizado, após a avaliação dos riscos envolvidos. O registro do reprocessamento deverá ser mantido.
- 5.68 A recuperação total ou parcial de lotes anteriores que estejam em conformidade com a qualidade requerida para a incorporação em um lote do mesmo produto, em um estágio definido de fabricação, deverá ser autorizada antecipadamente. Esta recuperação deverá ser realizada de acordo com um procedimento definido após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer possível efeito no prazo de validade. A recuperação deverá ser registrada.
- 5.69 A necessidade de testes adicionais de qualquer produto acabado que tenha sido reprocessado, ou na qual um produto recuperado tiver sido incorporado,

deverá ser levada em consideração pelo Departamento de Controle de Qualidade.

5.70 Os produtos devolvidos pelo mercado e que deixaram o controle do fabricante deverão ser destruídos, a menos que sua qualidade seja satisfatória; eles poderão ser considerados para revenda, re-etiquetagem ou recuperação em um lote subsequente, somente após terem sido avaliados criticamente pelo Departamento de Controle de Qualidade, conforme um procedimento escrito. A natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento requeridas, sua condição e histórico, e o tempo decorrido desde a sua emissão, deverão ser todos levados em consideração nesta avaliação. Quando surgir alguma dúvida sobre a qualidade do produto, este não deve ser considerado adequado para reutilização ou recuperação, embora o reprocessamento químico básico para recuperar o ingrediente ativo possa ser possível. Qualquer ação tomada deverá ser apropriadamente registrada.

ESCASSEZ DE PRODUTOS DEVIDO ÀS RESTRIÇÕES DE FABRICAÇÃO

5.71 O fabricante deverá comunicar ao detentor do registro quaisquer restrições nas operações de fabricação que possam resultar em uma restrição anormal no suprimento. Isto deverá ser feito oportunamente, para facilitar a comunicação da restrição de fornecimento pelo detentor do registro às autoridades competentes, de acordo com as suas obrigações legais.

CAPÍTULO 6 CONTROLE DE QUALIDADE

PRINCÍPIO

Este capítulo deve ser lido em conjunto com todas as seções relevantes do guia de BPF.

O Controle de Qualidade é responsável pela amostragem, especificações e testes, bem como na organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os testes necessários e relevantes sejam realizados, que os materiais não sejam liberados para uso, nem produtos liberados para venda ou fornecimento, até que sua qualidade tenha sido considerada satisfatória. O Controle de Qualidade não se limita às operações de laboratório, mas deve estar envolvido em todas as decisões que possam afetar a qualidade do produto. A independência do Controle de Qualidade da Produção é considerada fundamental para o bom funcionamento do Controle de Qualidade.

GERAL

- 6.1 Cada titular de uma autorização de fabricação deverá ter um Departamento de Controle de Qualidade. Este departamento deverá ser independente dos demais departamentos e estar sob a autoridade de uma pessoa com qualificações e experiência adequadas, que tenha um ou vários laboratórios de controle à sua disposição. Os recursos adequados deverão ser disponibilizados com o fim de garantir que todos os arranjos do Controle de Qualidade sejam executados de forma efetiva e confiável.
- 6.2 As principais funções do responsável pelo Controle de Qualidade estão resumidas no Capítulo 2. O Departamento de Controle de Qualidade como um todo também terá outras funções, como estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, supervisionar o controle da referência e/ou retenção de amostras de materiais e produtos quando aplicável, garantir a correta etiquetagem de recipientes de materiais e produtos, garantir o monitoramento da estabilidade dos produtos, participar da investigação de reclamações relacionadas à qualidade do produto etc. Todas essas operações deverão ser realizados de acordo com procedimentos escritos e, quando necessário, registrados.
- 6.3 A avaliação do produto final deve abranger todos os fatores relevantes, incluindo condições de produção, resultados de testes em processo, uma revisão da documentação de fabricação (incluindo embalagem), conformidade com a Especificação do Produto Acabado e avaliação da embalagem finalizada.
- 6.4 O pessoal de Controle de Qualidade deverá ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação, conforme apropriado.

BOA PRÁTICA DE LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE

- 6.5 As instalações e equipamentos do laboratório de controle devem atender aos requisitos gerais e específicos das áreas de Controle de Qualidade apresentados no Capítulo 3. Os equipamentos de laboratório não poderão ser rotineiramente movimentados entre áreas de alto risco, visando evitar a contaminação cruzada acidental. Em particular, o laboratório de microbiologia deverá ser organizado de forma a minimizar o risco de contaminação cruzada.
- 6.6 O pessoal, instalações e equipamentos nos laboratórios deverão ser apropriados às tarefas impostas pela natureza e escala das operações de fabricação. O uso de laboratórios externos, em conformidade com os princípios detalhados no Capítulo 7, atividades terceirizadas, poderá ser aceito por motivos particulares; isto, porém, deverá ser declarado nos registros de Controle de Qualidade.

Documentação

- 6.7 A documentação do laboratório deverá seguir os princípios fornecidos no Capítulo 4. Uma parte importante desta documentação trata do Controle de Qualidade e os seguintes detalhes deverão ser prontamente disponibilizados para o Departamento de Controle de Qualidade:

- (i) Especificações;
- (ii) Procedimentos descrevendo amostragem, testes, registros (incluindo planilhas de teste e/ou cadernos de laboratório), registrando e verificando;
- (iii) Procedimentos e registros de calibração/qualificação de instrumentos e manutenção de equipamentos;
- (iv) Um procedimento para a investigação dos resultados fora da especificação e fora da tendência;
- (v) Relatórios de testes e/ou certificados de análise;
- (vi) Dados do monitoramento ambiental (ar, água e outras utilidades), quando necessário;
- (vii) Registros de validação de métodos de análise, quando aplicável.

6.8 Qualquer documentação de Controle de Qualidade relativa a um registro de lote deverá ser mantida seguindo os princípios dados no Capítulo 4 sobre a retenção da documentação do lote.

6.9 Alguns tipos de dados (por exemplo, resultados de testes, rendimentos, controles ambientais) deverão ser registrados de maneira a permitir a avaliação da tendência. Quaisquer dados fora da tendência ou da especificação deverão ser endereçados e sujeitos a investigação.

6.10 Além das informações que fazem parte da documentação do lote, outros dados brutos, como cadernos de laboratório e/ou registros, deverão ser mantidos e prontamente disponibilizados.

Amostras

6.11 A coleta de amostras deve ser feita e registrada de acordo com procedimentos escritos e aprovados, que descrevam:

- (i) O método de amostragem;
- (ii) O equipamento a ser utilizado;
- iii) A quantidade da amostra a ser colhida;
- (iv) Instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;
- (v) O tipo e condição do recipiente de amostra a ser usado;
- (vi) A identificação de contêineres amostrados;
- (vii) Quaisquer precauções especiais a serem observadas, especialmente no que diz respeito à amostragem de materiais estéreis ou nocivos;

- (viii) As condições de armazenamento;
 - (ix) Instruções para a limpeza e armazenamento de equipamentos de amostragem.
- 6.12 As amostras devem ser representativas do lote de materiais ou produtos dos quais são tiradas. Outras amostras também podem ser tomadas para monitorar a parte mais estressada de um processo (por exemplo, início ou fim de um processo). O plano de amostragem utilizado deve ser adequadamente justificado e baseado em uma abordagem de gerenciamento de risco.
- 6.13 Os recipientes de amostras devem ter uma etiqueta indicando o conteúdo, com o número do lote, a data de amostragem e os recipientes dos quais as amostras foram retiradas. Eles devem ser gerenciados de maneira a minimizar o risco de mistura e proteger as amostras de condições adversas de armazenamento.
- 6.14 Mais orientações sobre amostras de referência e de retenção são dadas no Anexo 19.

Testes

- 6.15 Os métodos de teste deverão ser validados. Um laboratório que estiver usando um método de teste e que não realizou a validação original, deverá verificar a adequação do método de teste. Todas as operações de teste descritas na Autorização de Introdução no Mercado ou no dossiê técnico deverão ser realizadas de acordo com os métodos aprovados.
- 6.16 Os resultados obtidos deverão ser registrados. Os resultados dos parâmetros identificados como atributos críticos de qualidade deverão ser analisados e verificados, visando garantir que sejam consistentes entre si. Quaisquer cálculos deverão ser examinados criticamente.
- 6.17 Os testes realizados devem ser registrados, e os registros deverão incluir, minimamente, os seguintes dados:
- (i) Nome do material ou produto e, quando aplicável, forma de dosagem;
 - (ii) Número do lote e, se for caso, fabricante e/ou fornecedor;
 - (iii) Referências às especificações relevantes e procedimentos de teste;
 - (iv) Resultados de testes, incluindo observações e cálculos, e referência a quaisquer certificados de análise;
 - (v) Datas do teste;
 - (vi) Iniciais das pessoas que realizaram o teste;

(vii) Iniciais das pessoas que verificaram os testes e os cálculos, quando apropriado;

(viii) Uma declaração clara de aprovação ou reprovação (ou outra decisão de status) e a assinatura datada da pessoa responsável designada;

(ix) Referência ao equipamento utilizado.

6.18 Todos os controles em processo, incluindo aqueles feitos na área de produção pelo pessoal de produção, deverão ser executados de acordo com os métodos aprovados pelo Controle de Qualidade e os resultados registrados.

6.19 Atenção especial deverá ser dada à qualidade dos reagentes de laboratório, soluções, vidrarias, padrões de referência e meios de cultura. Eles devem ser preparados e controlados de acordo com procedimentos escritos. O nível de controles deverá ser proporcional ao seu uso e aos dados de estabilidade disponíveis.

6.20 Os padrões de referência deverão ser estabelecidos como adequados para o uso pretendido. Sua qualificação e certificação, como tal, deverão ser claramente declaradas e documentadas. Sempre que existirem padrões de referência compendiais de uma fonte oficialmente reconhecida, eles deverão, preferencialmente, ser usados como padrões de referência primários, a menos que sejam plenamente justificados (o uso de padrões secundários é permitido, desde que sua rastreabilidade até os padrões primários tenha sido demonstrada e documentada). Estes materiais compendiais deverão ser usados para o propósito descrito na monografia apropriada, a menos que autorizado de outra forma pela Autoridade Nacional Competente.

6.21 Reagentes de laboratório, soluções, padrões de referência e meios de cultura deverão ser identificados com a data de preparação e abertura e a assinatura da pessoa que os preparou. A data de validade dos reagentes e meios de cultura deverá ser indicada na etiqueta, juntamente com as condições de armazenamento específicas. Além disso, para soluções volumétricas, a última data de padronização e o último fator de correção deverão ser indicados.

6.22 Quando necessário, a data de recebimento de qualquer substância usada para operações de teste (por exemplo, reagentes, soluções e padrões de referência) deverá ser indicada no recipiente. Instruções de uso e armazenamento deverão ser seguidas. Em certos casos, pode ser necessária a realização de um teste de identificação e/ou outro teste de materiais reagentes após o recebimento ou antes do uso.

6.23 O meio de cultura deve ser preparado de acordo com os requisitos do fabricante do meio, a menos que seja cientificamente justificado. O desempenho de todos os meios de cultura deverá ser verificado antes do uso.

6.24 Os meios de cultura e as cepas microbiológicas usadas deverão ser descontaminados, segundo um procedimento padrão, e descartados de

maneira a evitar a contaminação cruzada e a retenção de resíduos. A vida útil em uso de meios microbiológicos deverá ser estabelecida, documentada e cientificamente justificada.

- 6.25 Os animais utilizados no teste de componentes, materiais ou produtos deverão, quando apropriado, ser colocados em quarentena antes de serem utilizados. Eles deverão ser mantidos e controlados de maneira a garantir sua adequação para o uso pretendido. Eles deverão ser identificados, e os registros adequados deverão ser mantidos, mostrando o histórico de seu uso.

Programa de estabilidade de acompanhamento

6.26 Após a comercialização, a estabilidade do medicamento deverá ser monitorada de acordo com um programa contínuo e adequado que permita a detecção de qualquer questão de estabilidade (por exemplo, alterações nos níveis de impurezas ou perfil de dissolução) associada à formulação na embalagem comercializada.

6.27 O objetivo do programa de estabilidade de acompanhamento é monitorar o produto durante sua vida útil e determinar se o produto permanece, e se é possível esperar que ele permaneça, dentro das especificações sob as condições de armazenamento presentes no rótulo.

6.28 Isto aplica-se, principalmente, ao medicamento na embalagem em que é vendido, mas também deve ser considerada a inclusão no programa de produtos a granel. Por exemplo, quando o produto a granel é armazenado por um longo período antes de ser embalado e/ou expedido de um local de fabricação para um local de embalagem, o impacto sobre a estabilidade do produto embalado deverá ser avaliado e estudado sob condições ambientais. Além disso, deve-se considerar os intermediários que são armazenados e utilizados durante períodos prolongados. Os estudos de estabilidade do produto reconstituído são realizados durante o desenvolvimento do produto e não precisam ser monitorados continuamente. No entanto, quando for o caso, a estabilidade do produto reconstituído também poderá vir a ser monitorada.

6.29 O programa de estabilidade de acompanhamento deve ser descrito em um protocolo seguindo as regras gerais do Capítulo 4, sendo os resultados formalizados em um relatório. Os equipamentos utilizados para o programa de estabilidade de acompanhamento (câmaras de estabilidade, entre outros) deverão ser qualificados e mantidos de acordo com as regras gerais do capítulo 3 e do anexo 15.

6.30 O protocolo para um programa de estabilidade de acompanhamento deve estender-se até o final do período de vida útil, devendo incluir, mas não limitando-se, aos seguintes parâmetros:

- (i) Número de lote(s) por concentração e tamanhos de lotes diferentes, se aplicável;
- (ii) Métodos de ensaio físico, químico, microbiológico e biológico pertinentes;

- (iii) Critérios de aceitação;
- (iv) Referência a métodos de análise;
- (v) Descrição do(s) sistema(s) de fechamento de embalagem;
- (vi) Intervalos de teste (pontos de análise);
- (vii) Descrição das condições de armazenamento (devem ser utilizadas as condições padronizadas do ICH/VICH para testes de longa duração, compatíveis com a rotulagem do produto);
- (viii) Outros parâmetros aplicáveis específicos do medicamento.

6.31 O protocolo para o programa de estabilidade de acompanhamento pode ser diferente do estudo inicial de estabilidade de longa duração, conforme apresentado no dossiê de Autorização de Introdução ao Mercado, desde que tal seja justificado e documentado no protocolo (por exemplo, a frequência dos testes ou recomendações do ICH/VICH).

6.32 O número de lotes e a frequência de testes deverão fornecer uma quantidade suficiente de dados a fim de permitir a análise de tendências. A menos que se justifique o contrário, ao menos um lote por ano de produtos fabricados em todas as concentrações e todos os tipos de embalagens primárias, se for o caso, deverá ser incluído no programa de estabilidade (a menos que nenhum seja produzido durante esse ano). Para os produtos em que a monitoração da estabilidade de acompanhamento exigiria normalmente a realização de testes com animais e não haja nenhuma alternativa adequada, estão disponíveis técnicas validadas e a frequência dos testes pode levar em consideração uma abordagem de risco-benefício. O princípio de projetos de bracketing e matrixing poderá ser aplicado, caso seja cientificamente justificado no protocolo.

6.33 Em certas situações, lotes adicionais devem ser incluídos no programa de estabilidade de acompanhamento. Por exemplo, um estudo de estabilidade de longa duração deverá ser conduzido após qualquer mudança significativa ou desvio significativo para o processo ou embalagem. Qualquer operação de retrabalho, reprocessamento ou recuperação também deverá ser considerada para inclusão.

6.34 Os resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento deverão ser disponibilizados ao pessoal chave e, em particular, à(s) Pessoa(s) Autorizada(s). Quando os estudos de estabilidade de acompanhamento forem realizados em um local diferente do local de fabricação do produto a granel ou acabado, deverá haver um acordo por escrito entre as partes envolvidas. Os resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento deverão ser disponibilizados no local de fabricação, para análise da parte da autoridade competente.

6.35 Tendências atípicas significativas ou fora da especificação deverão ser investigadas. Qualquer resultado confirmado fora de especificação, ou

com tendência negativa significativa, afetando os lotes de produtos liberados para o mercado deverá ser comunicado às autoridades competentes. O possível impacto nos lotes no mercado deverá ser considerado de acordo com o Capítulo 8 do Guia de BPF, e em consulta com as autoridades competentes.

- 6.36 Um resumo de todos os dados gerados, incluindo quaisquer conclusões intermediárias sobre o programa, deverá ser escrito e mantido. Este resumo deverá ser submetido a revisões periódicas.

Transferência técnica de métodos analíticos

6.37 Antes de transferir um método de teste, o local de transferência deverá verificar se o(s) método(s) de teste está(ão) em conformidade com os descritos na Autorização de Introdução no Mercado ou no dossiê técnico pertinente. A validação original do(s) método(s) de teste deverá ser revista para garantir a conformidade com os requisitos atuais do ICH/VICH. Uma análise de falhas deverá ser realizada e documentada para identificar qualquer validação suplementar que deva ser realizada antes de se iniciar o processo de transferência técnica.

6.38 A transferência de métodos analíticos de um laboratório (laboratório realizado a transferência) para outro laboratório (laboratório receptor) deverá ser descrita em um protocolo detalhado.

6.39 O protocolo de transferência deverá incluir, mas não se limitar, aos seguintes parâmetros:

(i) Identificação dos ensaios a serem realizados e do(s) método(s) de ensaio pertinente(s) passando pela transferência;

(ii) Identificação dos requisitos adicionais de treinamento;

(iii) Identificação de padrões e amostras a serem testadas;

(iv) Identificação de quaisquer condições especiais de transporte e armazenamento dos itens de teste;

(v) Os critérios de aceitação que devem ser baseados no atual estudo de validação da metodologia e com relação aos requisitos do ICH/VICH.

6.40 Os desvios do protocolo deverão ser investigados antes do encerramento do processo de transferência técnica. O relatório de transferência técnica deverá documentar o resultado comparativo do processo e identificar as áreas que exigem maior revalidação do método de testes, se aplicável.

6.41 Quando for o caso, requisitos específicos descritos em outras diretrizes deverão ser endereçados para a transferência de métodos analíticos específicos (por exemplo, Espectroscopia no Infravermelho Próxima).

CAPÍTULO 7 ATIVIDADES TERCEIRIZADAS

PRINCÍPIO

Qualquer atividade coberta pelo Guia BPF que é terceirizado deverá ser adequadamente definida, acordada e controlada, a fim de evitar mal-entendidos que possam resultar em um produto ou operação de qualidade insatisfatória. Deve haver um contrato escrito entre o Contratante e o Contratado, que estabeleça claramente as funções e responsabilidades de cada parte. O Sistema de Qualidade Farmacêutica do Contratante deverá declarar claramente que a Pessoa Autorizada que certifica cada lote de produto para liberação exerce sua total responsabilidade.

Nota: Este capítulo trata das responsabilidades dos fabricantes perante as Autoridades Reguladoras Competentes no que diz respeito à concessão de autorizações de comercialização e fabricação. Não se pretende, de forma alguma, afetar a respectiva responsabilidade dos Contratantes e Contratados perante os consumidores; tal é regida por outras disposições do direito nacional.

GERAL

- 7.1 Deverá haver um contrato escrito cobrindo as atividades terceirizadas, os produtos ou operações a que estão relacionados e quaisquer acordos técnicos feitos em relação a isso.
- 7.2 Todos os preparativos para as atividades terceirizadas, incluindo quaisquer alterações propostas nos dispositivos técnicos ou outros, deverão estar de acordo com as regulamentações em vigor e com a Autorização de Introdução ao Mercado para o produto em questão, quando aplicável.
- 7.3 Se o titular da Autorização de Introdução ao Mercado e o fabricante não forem iguais, deverão ser tomadas as medidas adequadas, levando em consideração os princípios descritos neste capítulo.

O CONTRATANTE

- 7.4 O Sistema de Qualidade Farmacêutica do Contratante deverá incluir o controle e revisão de quaisquer atividades terceirizadas. O contratante é responsável, em última instância, por garantir que os processos sejam implementados de modo a garantir o controle das atividades terceirizadas. Esses processos deverão incorporar princípios de Gerenciamento de Risco de Qualidade e incluir:
 - 7.4.1 Antes de terceirizar as atividades, o Contratante fica responsável por avaliar a legalidade, a adequação e a competência do Contratado para realizar com sucesso as atividades terceirizadas. O Contratante também

é responsável por assegurar por meio do contrato que os princípios e diretrizes de BPF, conforme interpretados neste Guia, sejam seguidos;

7.4.2 O Contratante deve fornecer ao Contratado todas as informações e conhecimentos necessários para realizar as operações contratadas corretamente, de acordo com as normas vigentes, bem como a Autorização de Comercialização do produto em questão. O Contratante deverá garantir que o Contratado esteja plenamente ciente de quaisquer problemas associados ao produto ou ao trabalho, que possa representar um risco para suas instalações, equipamentos, pessoal, outros materiais ou outros produtos;

7.4.3 O Contratante deverá monitorar e revisar o desempenho do Contratado e a identificação e implementação de qualquer melhoria necessária.

7.5 O Contratante deve ser responsável por revisar e avaliar os registros e os resultados relacionados às atividades terceirizadas. Ele/ela deverá também assegurar, por conta própria ou com base na confirmação da Pessoa Autorizada do Contratado, que todos os produtos e materiais entregues a ele pelo Contratante foram processados de acordo com as BPF e segundo a Autorização de Comercialização.

O CONTRATADO

7.6 O Contratado deverá ter condições de executar satisfatoriamente o trabalho solicitado pelo Contratante, por meio de instalações adequadas, equipamentos, conhecimento, experiência e pessoal competentes.

7.7 O Contratado deverá assegurar que todos os produtos, materiais e conhecimentos entregues a ele/ela sejam adequados para o propósito a que se destinam.

7.8 O Contratado não deverá repassar a terceiros qualquer trabalho confiado a ele sob o contrato, sem a prévia avaliação e aprovação do Contratante. Acordos feitos entre o Contratado e qualquer terceiro deverão assegurar que a informação e o conhecimento, incluindo aqueles de avaliações da adequação do terceiro, sejam disponibilizados da mesma forma que entre o Contratado e o Contratante.

7.9 O Contratado não poderá fazer alterações não autorizadas, fora dos termos do Contrato, que possam afetar adversamente a qualidade das atividades terceirizadas para o Contratante.

7.10 O Contratado deverá entender que as atividades terceirizadas, inclusive a análise de contratos, poderão estar sujeitas a inspeção pelas autoridades competentes.

O CONTRATO

- 7.11 Um contrato deverá ser estabelecido entre o Contratante e o Contratado, o qual especifique suas respectivas responsabilidades e processos de comunicação relacionados às atividades terceirizadas. Os aspectos técnicos do contrato deverão ser elaborados por pessoas competentes adequadamente informadas sobre atividades terceirizadas relacionadas e acerca das Boas Práticas de Fabricação. Todos os detalhes das atividades terceirizadas deverão atender as regulamentações em vigor e a Autorização de Introdução ao Mercado para o produto em questão, acordados por ambas as partes.
- 7.12 O contrato deverá descrever claramente qual das partes do contrato é responsável pela condução de cada etapa da atividade terceirizada, por exemplo da gestão do conhecimento, transferência de tecnologia, cadeia de suprimentos, subcontratação, qualidade e compra de materiais, teste e liberação de materiais, bem como a realização de controles de produção e qualidade (incluindo controles em processo, amostragem e análise).
- 7.13 Todos os registros relacionados às atividades terceirizadas. Por exemplo, a manufatura e os registros analíticos e de distribuição, bem como as amostras de referência, deverão ser mantidas ou estar disponíveis para o Contratante. Quaisquer registros pertinentes para se avaliar a qualidade de um produto, no caso de reclamações ou suspeitas de defeito, ou no caso de suspeita de um produto falsificado, eles devem estar acessíveis e especificados nos procedimentos pertinentes do Contratante.
- 7.14 O contrato deverá permitir que o Contratante audite atividades terceirizadas, executadas pelo Contratado ou seus subcontratados mutuamente acordados.

CAPÍTULO 8 RECLAMAÇÕES E *RECALL* DO PRODUTO

PRINCÍPIO

A fim de proteger a saúde pública e animal, deverá haver um sistema e procedimentos apropriados para registrar, avaliar, investigar e revisar as reclamações, incluindo possíveis defeitos de qualidade, e se necessário, para fazer o *recall*, de forma efetiva e imediata, dos medicamentos destinados a uso humano, veterinário ou investigacional da rede de distribuição. Os princípios de Gerenciamento de Risco à Qualidade deverão ser aplicados à investigação e avaliação de defeitos de qualidade e ao processo de tomada de decisão em relação ao produto, que remeta a ações corretivas e preventivas e outras ações de redução de riscos. A orientação em relação a esses princípios é fornecida no Capítulo 1.

Todas as autoridades competentes em questão deverão ser informadas de forma pontual no caso de um defeito de qualidade confirmado (fabricação defeituosa, deterioração do produto, detecção de falsificação, descumprimento da autorização de introdução no mercado ou das especificações do produto ou quaisquer outros problemas de qualidade graves), podendo o medicamento medicinal ou experimental resultar na coleta do produto ou numa restrição anormal no fornecimento. Em situações em que o produto no mercado é considerado não conforme com a autorização de introdução ao mercado, pode ser necessário que se notifique as autoridades competentes em questão. Deve ser feita referência aos requisitos legislativos relevantes.

No caso de atividades terceirizadas, um contrato deverá descrever o papel e as responsabilidades do fabricante, do titular da autorização de introdução ao mercado e/ou do patrocinador e de quaisquer outros terceiros pertinentes em relação à avaliação, tomada de decisões e disseminação de informações e implementação de ações de redução de riscos relativos a um produto defeituoso. A orientação em relação aos contratos é dada no Capítulo 7. Esses contratos também deverão abordar a maneira de se contatar os responsáveis em cada parte para a gestão de defeitos de qualidade e de questões de *recall*.

PESSOAL E ORGANIZAÇÃO

- 8.1 Um pessoal adequadamente treinado e experiente deverá ser responsável por gerenciar investigações de reclamações e defeitos de qualidade e por decidir as medidas a serem tomadas, a fim de gerir qualquer risco potencial apresentado por essas questões, incluindo *recalls*. Essas pessoas deverão ser independentes da organização de vendas e *marketing*, a menos que haja uma justificativa plausível para outro procedimento. Se essas pessoas não incluírem a Pessoa Autorizada envolvida na certificação para liberação do lote ou lotes em questão, estas devem ser formalmente informadas sobre quaisquer investigações, quaisquer ações de redução de risco e quaisquer operações de *recall*, em tempo hábil.

- 8.2 Deverão ser disponibilizados pessoal treinados e recursos suficientes para o manuseio, avaliação, investigação e revisão de reclamações e defeitos de qualidade, visando implementar quaisquer ações de redução de riscos. Também deverá ser disponibilizado um pessoal treinado, juntamente com recursos suficientes, para a gestão de interações com Autoridades Competentes.
- 8.3 O uso de equipes interdisciplinares deverá ser levado em consideração, incluindo pessoal adequadamente treinado em Gerenciamento da Qualidade.
- 8.4 Nas situações em que o tratamento de reclamações e defeitos de qualidade for gerenciado centralmente dentro de uma organização, as funções e responsabilidades relativas das partes envolvidas deverão ser documentadas. O Gerenciamento Central não poderá, no entanto, resultar em atrasos na investigação e n gerenciamento da problemática.

PROCEDIMENTOS PARA MANUSEIO E INVESTIGAÇÃO DE RECLAMAÇÕES, INCLUINDO POSSÍVEIS DEFEITOS DE QUALIDADE

- 8.5 Deverá haver procedimentos escritos descrevendo as ações a serem tomadas após o recebimento de uma reclamação. Todas as reclamações deverão ser documentadas e avaliadas para estabelecer se representam um possível defeito de qualidade ou outro problema.
- 8.6 Deve-se dar atenção especial ao recebimento de uma reclamação ou suspeita de defeito de qualidade relacionado à falsificação.
- 8.7 Como nem todas as reclamações recebidas por uma empresa podem representar defeitos reais de qualidade, as reclamações que não indicarem um possível defeito de qualidade deverão ser documentadas adequadamente e comunicadas ao grupo ou pessoa responsável pela investigação e gerenciamento de reclamações dessa natureza, como suspeita de eventos adversos.
- 8.8 Deverão existir procedimentos para facilitar um pedido de investigação da qualidade de um lote de um medicamento, a fim de apoiar uma investigação sobre a notificação de um evento adverso suspeito.
- 8.9 Quando uma investigação de defeito de qualidade for iniciada, deverão ser implementados procedimentos para abordar, minimamente, os seguintes itens:
- i. A descrição do defeito de qualidade relatado.
 - ii. A determinação da extensão do defeito de qualidade. A verificação ou teste de amostras de referência e/ou de retenção deverão ser considerados como parte disso e, em certos casos, uma revisão do registro de produção do lote, o registro de certificação do lote e os registros de distribuição do lote (especialmente para produtos sensíveis à temperatura) deverão ser realizados.

- iii. A necessidade de se solicitar uma amostra, ou a devolução do produto defeituoso do reclamante e, quando uma amostra for fornecida, a necessidade de uma avaliação apropriada deve ser realizada.
- iv. A avaliação do(s) risco(s) apresentado(s) pelo defeito de qualidade, com base na gravidade e extensão do defeito de qualidade.
- v. O processo de tomada de decisão que deverá ser usado com relação à necessidade potencial de ações de redução de risco a serem tomadas na rede de distribuição, como *recalls* de lote ou de produto ou outras ações.
- vi. A avaliação do impacto que qualquer ação de *recall* poderá ter sobre a disponibilização do medicamento a pacientes/animais em qualquer mercado afetado, e a necessidade de se notificar as autoridades competentes sobre esse impacto.
- vii. As comunicações internas e externas que deverão ser feitas em relação a um defeito de qualidade e sua investigação.
- viii. A identificação da(s) potencial(ais) causa(s) raiz(es) do defeito de qualidade.
- ix. A necessidade de Ações Corretivas e Preventivas (CAPAs) apropriadas a serem identificadas e implementadas para a questão, bem como para a avaliação da eficácia dessas CAPAs.

INVESTIGAÇÃO E TOMADA DE DECISÃO

- 8.10 As informações relatadas em relação a possíveis defeitos de qualidade deverão ser registradas, incluindo todos os detalhes originais. A validade e a extensão de todos os defeitos de qualidade relatados deverão ser documentados e avaliados de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos à Qualidade, a fim de apoiar decisões relativas ao grau de investigação e ações adotadas.
- 8.11 Se um defeito de qualidade for descoberto ou notado em um lote, deve-se considerar a verificação de outros lotes e, em alguns casos, de outros produtos, a fim de determinar se eles também foram afetados. Em particular, outros lotes que podem conter partes do lote defeituoso ou componentes defeituosos deverão ser investigados.
- 8.12 As investigações sobre defeitos de qualidade deverão incluir uma revisão de relatórios de defeitos de qualidade anteriores ou qualquer outra informação relevante para qualquer indicação de problemas específicos ou recorrentes que exijam atenção e, possivelmente, outras ações regulamentares.
- 8.13 As decisões tomadas durante e após as investigações sobre defeitos de qualidade deverão refletir o nível de risco apresentado pelo defeito de qualidade, bem como a gravidade de qualquer não conformidade com os requisitos da autorização de introdução ao mercado e de especificações do produto ou das BPF. Tais decisões deverão ser tomadas rapidamente, para

garantir que a segurança dos pacientes e dos animais sejam mantidas, de maneira proporcional ao nível de risco apresentado por essas questões.

- 8.14 Como informações abrangentes sobre a natureza e a extensão do defeito de qualidade podem nem sempre estar disponíveis nos estágios iniciais de uma investigação, os processos de tomada de decisões ainda deverão assegurar que ações apropriadas de redução de risco sejam tomadas em um momento apropriado durante tais investigações. Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de um defeito de qualidade deverão ser documentadas.
- 8.15 Os defeitos de qualidade deverão ser comunicados de forma pontual pelo fabricante ao titular/patrocinador da autorização de introdução ao mercado e a todas as autoridades competentes em questão, nos casos em que o defeito de qualidade puder vir a resultar na retirada do produto ou em uma restrição anormal no suprimento do produto.

ANÁLISE DA CAUSA RAIZ E AÇÕES CORRETIVAS E PREVENTIVAS

- 8.16 Um nível apropriado de trabalho de análise da causa raiz deverá ser aplicado durante a investigação de defeitos de qualidade. Nos casos em que a(s) causa(s) raiz(es) verdadeira(s) do defeito de qualidade não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a possibilidade de identificar a(s) causa(s) raiz(es) mais provável(is) e abordá-la(s).
- 8.17 Quando houver suspeita de um erro humano ou esse for identificado como a causa de um defeito de qualidade, tal deverá ser formalmente justificado, tendo-se o cuidado de garantir que erros ou problemas processuais ou baseados no sistema não sejam negligenciados, se estiverem presentes.
- 8.18 CAPAs apropriadas deverão ser identificadas e tomadas em resposta a um defeito de qualidade. A eficácia de tais ações deverá ser monitorada e avaliada.
- 8.19 Os registros de defeitos de qualidade deverão ser revisados, e as análises de tendências deverão ser realizadas regularmente para qualquer indicação de problemas específicos ou recorrentes que requeiram atenção.

RECALLS DE PRODUTOS E OUTRAS POTENCIAIS AÇÕES PARA A REDUÇÃO DE RISCOS

- 8.20 Devem ser estabelecidos procedimentos por escrito, revisados e atualizados regularmente quando necessário, a fim de realizar qualquer atividade de recall ou implementar quaisquer outras ações de redução de risco.
- 8.21 Após um produto ter sido colocado no mercado, qualquer retirada da rede de distribuição como resultado de um defeito de qualidade deve ser considerada e gerenciada como um recall. (Esta disposição não se aplica à recuperação (ou

devolução) de amostras do produto da rede de distribuição para facilitar uma investigação sobre um problema / relatório de defeito de qualidade.)

- 8.22 As operações de *recall* deverão ser iniciadas prontamente e a qualquer momento. Em certos casos, poderá ser necessário iniciar operações de *recall* para proteger a saúde pública ou dos animais antes de estabelecer a(s) causa(s) raiz(es) e a extensão total do defeito de qualidade.
- 8.23 Os registros de distribuição de lote/produto deverão ser prontamente disponibilizados para as pessoas responsáveis pelos *recalls* e deverão conter informações suficientes sobre atacadistas e clientes diretamente fornecidas (com endereços, números de telefone e/ou fax dentro e fora do horário de trabalho, lotes e quantidades entregues), incluindo aqueles para produtos exportados e amostras médicas.
- 8.24 No caso de medicamentos experimentais, todos os locais de ensaio deverão ser identificados e os países de destino deverão ser indicados. No caso de um medicamento experimental para o qual tenha sido emitida uma autorização de emissão, o fabricante do medicamento experimental deverá, em cooperação com o promotor, informar o titular da autorização de introdução ao mercado de qualquer defeito de qualidade que possa estar relacionado com o medicamento autorizado. O patrocinador deverá implementar um procedimento para a rápida revelação de produtos cegos, onde isso é necessário para um *recall* imediato. O patrocinador deve garantir que o procedimento divulgue a identidade do produto cego, somente na medida em que for necessário.
- 8.25 Deverá levar-se em consideração, após consulta às Autoridades Competentes interessadas, até onde a rede de distribuição deverá estender-se, levando em consideração o risco potencial à saúde pública ou animal e qualquer impacto que a ação de *recall* proposta possa ter. As Autoridades Competentes também deverão ser informadas em situações nas quais nenhuma ação de *recall* estiver sendo proposta para um lote defeituoso, visto ter o lote expirado (como, por exemplo, no caso de produtos de vida útil curta).
- 8.26 Todas as Autoridades Competentes interessadas deverão ser informadas com antecedência, nos casos em que os produtos se destinarem a ser coletados. Para questões muito sérias (isto é, aquelas com o potencial de causar sérios impactos à saúde do paciente ou dos animais), medidas rápidas de redução de risco (como o *recall* do produto) poderão ter que ser tomadas antes de se notificar as Autoridades Competentes. Sempre que possível, deverão ser feitas tentativas para acordá-las com as Autoridades Competentes antes da sua execução.
- 8.27 Também deve-se considerar se a ação de *recall* proposta poderá vir a afetar diferentes mercados de diferentes maneiras, e, se este for o caso, deverão ser desenvolvidas e discutidas as ações apropriadas de redução de risco específicas do mercado com as Autoridades Competentes interessadas. Levando em conta o seu uso terapêutico, deverá considerar-se o risco de escassez de um medicamento que não tenha uma alternativa autorizada antes de se decidir sobre uma medida de redução do risco, tal como um *recall*. Qualquer decisão de não se executar uma ação de redução de risco, que de outra forma seria necessária, deverá ser previamente acordada com a Autoridade Competente.

- 8.28 Os produtos recolhidos deverão ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura, enquanto aguardam uma decisão sobre seu destino. Deve-se emitir e documentar uma disposição formal de todos os lotes recolhidos. A justificativa para qualquer decisão de retrabalho dos produtos recolhidos deverá ser documentada e discutida com a autoridade competente. A extensão do prazo de validade remanescente para qualquer lote retrabalhado que esteja sendo considerado para colocação no mercado também deverá ser considerada.
- 8.29 O progresso do processo de *recall* deverá ser registrado até o fechamento e um relatório final deverá ser emitido, incluindo uma conciliação entre as quantidades entregues e recuperadas dos produtos/lotes em questão.
- 8.30 A eficácia dos arranjos em vigor para *recalls* deve ser periodicamente avaliada para certificar-se de que eles permaneçam robustos e aptos para o uso. Essas avaliações deverão se estender tanto a situações de horário de trabalho quanto a horas fora do escritório, sendo que, ao se realizar tais avaliações, deve-se considerar se as ações de simulação de *recall* terão de ser realizadas. Esta avaliação deverá ser documentada e justificada.
- 8.31 Além dos *recalls*, existem outras ações potenciais de redução de risco que podem ser consideradas para se gerenciar os riscos apresentados pelos defeitos de qualidade. Tais ações poderão incluir a emissão de comunicações preventivas aos profissionais de saúde em relação ao uso de um lote potencialmente defeituoso. Estas deverão ser consideradas caso a caso, sendo discutidas com as autoridades competentes em questão.

CAPÍTULO 9 AUTOINSPEÇÃO

PRINCÍPIO

Deverão ser realizadas autoinspeções com o fim de monitorar a implementação e conformidade com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, de modo a serem propostas as medidas corretivas necessárias.

- 9.1. As questões relacionadas com pessoal, instalações, equipamento, documentação, produção, controle de qualidade, distribuição dos medicamentos, procedimentos para tratar reclamações e *recalls*, bem como a autoinspeção, deverão ser examinadas em intervalos regulares, seguindo um programa pré-estabelecido com o fim de verificar sua conformidade com os princípios de Garantia da Qualidade.
 - 9.2. As autoinspeções deverão ser conduzidas de forma independente e detalhada por (uma) pessoa(s) competente(s) e designada(s) pela empresa. Auditorias independentes, realizadas por especialistas externos, também poderão vir a ser úteis.
 - 9.3. Todas as autoinspeções deverão ser registradas. Os relatórios deverão conter todas as observações feitas durante as inspeções e, quando aplicável, as propostas com medidas corretivas. As declarações sobre as ações tomadas posteriormente também deverão ser registradas.
-