

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Diretrizes sobre Boas Práticas de Fabricação de
Medicamentos

Consulta Pública nº 653, de 24 de maio de 2019

Coordenação de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos.

Liana Tieko Evangelista Kusano Fonseca

Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos

Andrea Renata Cornélio Geyer

Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária

Ronaldo Lúcio Ponciano Gomes

Quarta Diretoria

Fernando Mendes Garcia Neto

Meiruze Sousa Freitas (adjunta)

Elaboração

Patrícia Oliveira Pereira Tagliari

Roberto dos Reis

Ronaldo Lucio Ponciano Gomes

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	4
INTRODUÇÃO.....	10
ESCOPO	11
PERGUNTAS E RESPOSTAS	12
I. DIRETRIZES GERAIS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	12
1. Art. 2º	12
2. Art. 3º	12
3. Art. 3º	13
4. Art. 3º inciso XXV	13
5. Art. 3º inciso XXVI	13
6. Art. 3º inciso XXX	13
7. Art. 4 §3.....	15
8. Art. 8º item IX	15
9. Art. 8º item XII	16
10. Art. 8º item XIII	16
11. Art. 8º item XIII	16
12. Art. 8º item XV.....	17
13. Art. 10	18
14. Art. 10	19
15. Art. 11	19
16. Art. 12	19
17. Art. 12, Inciso VII.....	20
18. Art. 14	21
19. Art. 14 inciso VII	21
20. Art. 14 inciso VIII	21
21. Art. 14 inciso VIII	21
22. Art. 17	22
23. Art. 17	22
24. Art. 17 inciso VII	22
25. Art. 17 item X	23
26. Art. 19	23
27. Art. 20	23
28. Art. 21	23
29. Art. 30	24

30.	Art. 33	24
31.	Art. 36	25
32.	Art. 61	25
33.	Art. 71	25
34.	Art. 72	25
35.	Art. 72, §4	25
36.	Art. 91	26
37.	Art. 92	26
38.	Art. 103	27
39.	Art. 119 §1º	28
40.	Art. 119, 2º§	28
41.	Art. 125	28
42.	Art. 126	29
43.	Art. 129, item V	29
44.	Art. 135, item V	29
45.	Art. 138, item III.....	29
46.	Art. 149	30
47.	Art. 165	30
48.	Art. 170	30
49.	Art. 171 inciso II, c)	39
50.	Art. 176	39
51.	Art. 177 §2º	40
52.	Art. 177	40
53.	Art. 179	40
54.	Art. 179	41
55.	Art. 185	42
56.	Art. 188, Parágrafo Único.....	43
57.	Art. 198	44
58.	Art. 212	44
59.	Art. 212	44
60.	Art. 212	45
61.	Art. 220	45
62.	Art. 222	45
63.	Art. 229	45
64.	Art. 229	46
65.	Art. 234	46
66.	Art. 233 e 234	46

67.	Art. 251	47
68.	Art. 254	47
69.	Art. 272	48
70.	Art. 278	48
71.	Art. 281	48
72.	Art. 286	48
73.	Art. 296	49
74.	Art. 349	50
75.	Art. 352	50
76.	Art. 353	50
77.	Art. 357 §1	51
78.	Art. 366	51

II. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

ESTÉREIS	52
1. Art. 5.....	52
2. Art. 8.....	52
3. Art. 8, inciso I.....	52
4. Art. 10.....	53
5. Art. 22.....	53
6. Art. 22.....	54
7. Art. 22.....	54
8. Art. 28.....	55
9. Art. 34.....	55
10. Art. 36	55
11. Art. 48	56
12. Art. 74 § 2º	56
13. Art. 74 § 3º	57
14. Art. 76	57
15. Art. 77	57
16. Art. 84 § 2	57
17. Art. 93 Parágrafo Único.....	57
18. Art. 96	58
19. Art. 109	59
20. Art. 120	60
21. Art. 123	60
22. Art. 124	60
23. Art. 128	60
24. Art. 128	61

25. Art. 132	61
26. Art. 154	61
27. Art. 154	61
28. Art. 162	62
29. Art. 167	62
III. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE INSUMOS E MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	63
1. Art. 4.....	63
IV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS.	64
V. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS	65
VI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS	66
VII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À AMOSTRAGEM DE MATÉRIAS-PRIMAS E MATERIAIS DE EMBALAGEM	67
1. Art. 6.....	67
2. Art. 6.....	67
3. Art. 6 §2º.....	67
4. Art. 6, §2º.....	67
5. Art. 6 §3º.....	68
6. Art. 8.....	68
VIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS, CREMES E POMADAS	70
1. Art. 2º	70
2. Art. 3º	70
3. Art. 6º	70
4. Art. 9º	71
5. Art. 10.....	71
6. Art. 12.....	71
7. Art. 14.....	71
IX. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS AEROSSÓIS DOSIMETRADOS PRESSURIZADOS	73
X. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A SISTEMAS COMPUTADORIZADOS	74
1. Geral.....	74
2. Art. 3º inciso IV	74
3. Art. 30, Parágrafo único.....	74
4. Art. 33.....	74
5. Art. 42.....	75
6. Art. 42 inciso II.....	75
7. Art. 43.....	75

8. Art. 43.....	75
XI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES AO USO DE RADIAÇÕES IONIZANTES NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS	76
XII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS	77
1. Art. 33.....	77
2. Art. 42, §3º.....	77
3. Art. 44.....	77
4. Art. 47.....	77
5. Art. 57 e 62.....	77
6. Art. 61.....	78
7. Art. 67.....	78
XIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS	79
XIV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO.....	80
1. Art. 3º Inciso V	80
2. Art. 3º Inciso VII	80
3. Art. 7º	80
4. Art. 11 Item V.....	81
5. Art. 29.....	81
6. Art. 35.....	81
7. Art. 37.....	82
8. Art. 43.....	82
9. Art. 43.....	83
10. Art. 51	83
11. Art. 58	83
12. Art. 61	83
13. Art. 84	83
14. Art. 85	84
15. Art. 89	84
16. Art. 105	84
17. Art. 105	84
18. Art. 105	85
19. Art. 106	86
20. Art. 108	86
21. Art. 111	86
22. Art. 112, Parágrafo Único.....	86
23. Art. 116	86

24.	Art. 119	87
25.	Art. 127	87

XV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES ÀS AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO

1.	Art. 4.....	88
2.	Art. 8.....	88
3.	Art. 8.....	88
4.	Art. 9.....	88
5.	Art. 11.....	89
6.	Art. 14.....	90
7.	Art. 17.....	90
8.	Art. 18.....	90
9.	Art. 18.....	91
10.	Art. 23 §2	91

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

ESCOPO

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

PERGUNTAS E RESPOSTAS

I. DIRETRIZES GERAIS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

1. Art. 2º

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

Não.

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

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

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

2. Art. 3º

Com relação a definição de lote, entendemos que para medicamentos injetáveis é aceitável a divisão dos lotes em mais de uma carga de esterilização, no entanto estas cargas (ciclos) devem ser submetidas individualmente ao teste de esterilidade no controle de qualidade. Este entendimento está correto? Seria aceitável dividir o lote em duas máquinas de envase? Se sim, como poderia ser tratado no controle de qualidade deste sublote?

No caso de medicamentos sólidos não estéreis, é aceitável trabalhar com sub-lotes nas etapas de umectação e secagem (granulação primária) e reunir o lote nas etapas de mistura final de compressão?

A definição de lote prevista no art. 3º - XV explicita que cada operação de esterilização deve receber um número de lote individual, portanto, um mesmo bulk, quando dividido, por razões de capacidade de carga da autoclave, em três cargas de esterilização, obriga cada uma das três a receber um novo número de lote.

Por consequência, a partir desta etapa, deverão passar por controles de qualidade distintos para todos os parâmetros que possam ter sido afetados pelo processo de esterilização. Cabe a empresa definir por validação quem seriam estes parâmetros. Logicamente, o teste de esterilidade será sempre necessário, pois o resultado deste se inter-relaciona com o desempenho do processo de esterilização. Os demais parâmetros físico-químicos podem ou não ser analisados individualmente em cada lote, de acordo, com o comportamento do produto pós esterilização demonstrado em validação.

Um mesmo bulk pode também ser dividido em duas máquinas de envase, entretanto, como esta operação pode influenciar nos parâmetros do produto, sobretudo os microbiológicos, o resultado de cada operação de envase também deve receber

números de lote distintos. Do ponto de vista do controle de qualidade, o tratamento deve ser o mesmo dado na situação anterior.

Em relação ao último ponto, deve-se demonstrar que as massas individuais são homogêneas e podem ser consideradas iguais antes de sua junção. Somente assim o conceito de lote será preservado. Outra oportunidade, é demonstrar que a homogeneização é passível de ser alcançada por um procedimento de mistura anterior. Entretanto, a estratégia como um todo não é recomendada do ponto de vista da excelência, visto que um processo produtivo deve ser planejado e desenhado para a operação que se espera. As alternativas elencadas são típicas da falta de planejamento e desenho de instalações produtivas de sólidos.

3. Art. 3º

Esclarecer a definição literal de lote em relação produtos submetidos a esterilização.

Como anteriormente pontuado cada carga de esterilização deve receber um número de lote individual mesmo que o produto contido naquela carga seja oriundo do mesmo bulk.

Este novo número de lote não tem a obrigação de ser uma derivação alfanumérica do número original de lote do bulk, mas tem a obrigação de poder ser rastreável ao bulk que o gerou.

4. Art. 3º inciso XXV

Dentro do conceito de qualificação é realizada uma referência à validação. Não seria melhor a retirada para que confusões desnecessárias sejam evitadas?

Concordamos com a avaliação.

O conceito de qualificação na norma ficará restrito a:

“XXV. qualificação: ação de provar que qualquer equipamento funciona corretamente e realmente leva aos resultados esperados.”

5. Art. 3º inciso XXVI

Dentro do conceito de quarentena, quais são, no entendimento da agência, os outros meios eficazes em adição à separação física?

De maneira básica e rápida, respondemos que na compreensão da Agência, os outros meios eficazes de quarentena, que podem ser utilizados em substituição à separação física, são os sistemas informatizados de gerenciamentos de recursos e materiais, quando devidamente validados.

6. Art. 3º inciso XXX

Qual a diferença entre Retrabalho, Reprocesso e Recuperação? O conceito de reprocesso na norma não está errado ao citar a palavra retrabalho?

Historicamente a Agência trabalhava com definições em separado para retrabalho (reworking) e reprocesso (reprocessing), a saber:

- Reprocesso: tratamento de um lote ou sub-lote de qualidade inaceitável por meio da repetição de uma etapa que já faz parte do processo em um estágio definido, de maneira que a qualidade se torne aceitável.

- Retrabalho: tratamento de um lote ou sub-lote de qualidade inaceitável por meio de um processo diferente dos utilizados no processo de produção aprovado, de maneira que a qualidade se torne aceitável.

O conceito presente na proposta de Diretriz Geral de Boas Práticas de Fabricação (RDC) deriva do conceito apresentado ao final dos anexos de boas práticas do PIC's, a saber:

“Reprocessing: The reworking of all or part of a batch of product of an unacceptable quality from a defined stage of production so that its quality may be rendered acceptable by one or more additional operations.”

Portanto, vê-se claramente não ter havido falha na tradução, visto que o conceito presente na CP 653 traz:

“XXX. reprocesso: retrabalho de todo ou parte de um lote de produto, de qualidade inaceitável, a partir de um estágio de produção definido, para que sua qualidade possa ser aceita após a realização de uma ou mais operações adicionais”

O passo seguinte para a interpretação de como será a aplicação destes termos é a análise da seção da norma específica a Materiais Rejeitados, Recuperados e Devolvidos: Seção X – art. 220 a art. 224.

Nesta seção a palavra retrabalho não é citada nenhuma vez, ou seja, dar-se-á a impressão de que apenas o reprocesso é aceito para materiais rejeitados, recuperados ou devolvidos.

A palavra retrabalho é usada na norma, apenas uma única outra vez, no art. 281, onde se pede que produtos retrabalhados também tenham a necessidade do estudo de estabilidade de acompanhamento verificada.

Considerando a ausência da palavra retrabalho na seção X, que deve ser observada como a aplicação do conceito no texto, e considerando que o conjunto da legislação sanitária em vigor veda a fabricação de produtos em desacordo com seu registro, o que pode ser interpretado como a vedação do retrabalho, visto que este é aplicação de um processo não aprovado ao produto fora de especificação, a GGFIS decide que o conceito de reprocesso na CP 653 será alterado para:

*“XXX. reprocesso: **operação** em todo ou parte de um lote de produto, de qualidade inaceitável, a partir de um estágio de produção definido, para que sua qualidade possa ser aceita após a realização de uma ou mais operações adicionais”*

Por fim, a aplicação prática deste conceito deve-se guiar pelas disposições da Seção X da norma, sobretudo o §1º, do art. 221, a saber:

*“§1º. Deve ser realizado somente 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.”*

Pela parte destacada, deixa-se claro que somente operações que já sejam aprovadas como parte do registro do produto podem ser utilizadas para fins de reprocesso.

Findada a discussão quanto a recuperação e retrabalho, passamos à recuperação.

Em relação à recuperação, esta é autorizada pela CP 653, nas condições do art. 222, a saber:

“Art. 222. 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, **deve ser autorizada antecipadamente**.

§1º. Esta recuperação deve ser realizada de acordo com um **procedimento definido após a avaliação dos riscos envolvidos**, incluindo qualquer possível efeito no prazo de validade.

§2º. A recuperação deve ser registrada.”

Pelas partes grifadas a Agência destaca que a recuperação:

- deve ser autorizada antecipadamente: entendemos que a recuperação não deve ser efetuada como solução para desvios ou eventos não planejados, mas sim como algo planejado e antecipado em busca do aumento da eficiência de um processo produtivo. Em outras palavras a recuperação será governada por controle de mudanças e não por desvios.
- após avaliação dos riscos envolvidos: uma análise de risco prévia deve existir à recuperação, onde todos os mecanismos de falha tenham sido previamente mapeados e as ações de controle e mitigação estabelecidas para que o risco total seja considerado aceitável.

Por fim, a recuperação somente será possível, se o conceito de lote do art. 3º da norma puder ser mantido, ou seja, a empresa deve comprovar que a massa a ser recuperada é estatisticamente homogênea ao produto onde será incorporada.

7. Art. 4 §3

Como a Anvisa entende o monitoramento da efetividade de um sistema da qualidade?

Um sistema de qualidade efetivo é aquele que conduz a empresa ao alcance de seus objetivos da qualidade e à melhoria contínua.

Portanto, cada sistema da qualidade, deve dispor de ferramentas para a análise de seu próprio desempenho.

Uma das ferramentas mais poderosas a serem utilizadas nesse caso é a Revisão Gerencial.

A Anvisa espera que cada sistema da qualidade tenha parâmetros, indicadores e metas de avaliação de seu desempenho, que estes caracterizem a melhoria contínua da qualidade da empresa que o sistema rege, e que o sistema de qualidade se modifique, sempre que necessário, quando a melhoria contínua não for alcançada.

8. Art. 8º item IX

O que compreende o monitoramento de produto?

Compreende-se no *monitoramento de produtos* todos os dados obtidos a partir da estratégia de controle do produto, ou seja, todos os controles e verificações planejados e empregados para a segurança de que o processo produtivo produz um produto dentro de suas especificações, citando-se de maneira não exaustiva os dados de controle de matérias-primas e materiais de embalagem, monitoramento ambiental, de pessoal e de utilidades, controles em processo dos intermediários, e controle final dos produtos acabados.

Os dados da estratégia de controle são fundamentais para a tomada de decisão em relação à liberação de lote, e a estes juntam-se os dados de revisão periódica e de verificação continuada para a tomada de decisões em relação a ações preventivas.

9. Art. 8º item XII

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

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

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

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

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

10. Art. 8º item XIII

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

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

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

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

11. Art. 8º item XIII

A avaliação de eficácia realizada antes do encerramento do controle de mudanças, confrontando ações e evidências é o suficiente para confirmar se houve ou não impacto na qualidade do produto?

Temos duas coisas diferentes.

Avaliação de eficácia é um item e a confirmação da ausência de impactos é outro.

Em todos os controles de mudança, os impactos da implementação da mudança devem ser corretamente identificados durante a análise de risco desta, e para cada impacto identificado deve ser estabelecida uma ação dentro do plano de ações, visando seu controle ou mitigação.

Impactos não controlados ou mitigados impedem a implementação da mudança.

A avaliação da eficácia, conforme detalhado no item anterior, trata-se de ação para certificar um ganho de eficácia ao processo quando da implementação da mudança, e por muitas vezes necessita da produção comercial para que seja possível tal verificação.

Utilizando-se de um exemplo constituído por uma mudança onde se pretende instalar um *checkweigher* na linha de embalagem secundária temos que possíveis impactos, não se limitando a: procedimentos de calibração e manutenção preventiva, estudos de qualificação do equipamento, procedimentos de limpeza e operação, treinamento, alterações das instruções de fabricação etc. Todos estes teriam que ser controlados e mitigados antes da implementação.

Neste exemplo a avaliação da eficácia poderia ser uma ação pós implementação, onde se buscaria verificar, por exemplo, uma diminuição dos números relacionados a reclamações de produtos incompletos oriundos desta linha de embalagem.

12. Art. 8º item XV

O responsável técnico deve liberar todos os lotes de produtos comercializados?

Antes de tudo, cabe esclarecer que o Anexo 16 das Diretrizes de Boas Práticas da União Européia, denominado como *Certification by a Qualified Person and Batch Release* não foi adotado pelo PICs, portanto, não é necessário que o Brasil quando da internalização das diretrizes de Boas Práticas do PICs adote um modelo de liberação de lotes em que o Responsável Técnico assuma exatamente o mesmo papel da *Qualified Person* dentro da comunidade econômica europeia.

De acordo com os comentários recebidos nos inúmeros diálogos regionais realizados até o momento vê-se que a Anvisa cometeu um erro na aplicação da tradução da Parte I e dos Anexos do PICs.

Repara-se agora, motivados pela discussão, que o PICs justamente por não adotar o Anexo 16 do EMA, tomou o cuidado de em todos os pontos de seus anexos e da Parte I substituir o termo *Qualified Person* por *Authorized Person*.

Os conceitos aplicáveis a cada um são dados abaixo:

- EU - *Qualified Person (QP)*. The person defined in Article 48 of Directive 2001/83/EC, as amended, and Article 52 of Directive 2001/82/EC. ([Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release](#)). As disposições de capacitação e qualificação do QP são dadas nos artigos 48 e 49 da [Directive 2001/83/EC](#)
- PICs - *Authorised Person*. Person recognised by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience. ([Glossary - Guide to Good Manufacturing Practice For Medicinal Products – Page 185](#))

Portanto, nossa avaliação neste estágio da consulta é que as diretrizes de liberação de lotes aplicáveis ao QP na comunidade europeia não precisam ser replicadas no Brasil ao *Authorized Person*.

Neste sentido, visando a viabilidade das operações de liberação na produção farmacêutica brasileira, a CP 653 será revista para que caiba ao Responsável Técnico a missão de garantir que a certificação dos lotes para liberação ao mercado atenda aos requisitos de seu registro e das Boas Práticas de Fabricação, sendo que todas as vezes em que o termo *Authorized Person* aparecer no texto com este sentido macro, a tradução empregada será para Responsável Técnico.

Entretanto, todas as vezes em que o termo *Authorized Person* aparecer com um sentido operacional, este será traduzido para “*persona delegada pelo sistema de gestão da qualidade*”.

Com um volume da produção farmacêutica de alguma de nossas empresas atingido a ordem de 1500 lotes ao mês, não é seguro, efetivo, prudente ou viável, requerer que a liberação destes seja realizada ou assinada por uma única pessoa (RT).

Do contrário, do ponto de vista do risco, é muito mais prudente requerer que esta única pessoa, certifique que os processos empregados na liberação atendam às diretrizes de registro e BPF para os produtos fabricados por meio de um sistema de qualidade que institua um procedimento de liberação, onde pessoas capacitadas e qualificadas realizam cada uma das atividades necessárias à liberação de um lote, incluindo a verificação final da realização de todas as etapas e a liberação para o mercado.

13. Art. 10

O que é esperado na revisão periódica do gerenciamento do Sistema da Qualidade Farmacêutica? Reuniões periódicas? Se trata reuniões periódicas entre a Qualidade e demais áreas da empresa? Como será auditado o Artigo 10?

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

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

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

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

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

É uma ferramenta poderosa do Sistema de Qualidade que dá à posição máxima da empresa a possibilidade de observar o desempenho da organização rumo à melhoria

contínua e, nos casos em que esta não é observada, dá a possibilidade da organização, representada pelo seu poder decisório máximo, rever suas políticas e procedimentos de qualidade.

Em uma inspeção, as empresas devem apresentar quais foram os pontos apresentados durante as revisões gerenciais e os registros que comprovem as decisões, encaminhamentos e ações das posições hierárquicas superiores em relação aos dados apresentados.

14. Art. 10

Qual a periodicidade mínima necessária? Existem casos que ensejam a realização imediata de uma revisão?

Não será definido pela Anvisa uma frequência mínima. Entretanto, a frequência estabelecida não deve ser baixa a ponto de propiciar a ineficiência do sistema de qualidade.

O que as autoridades sanitárias irão buscar é a capacidade da empresa promover a melhoria contínua de seus sistemas da qualidade.

Em um cenário onde o sistema da qualidade da empresa não propicia a melhoria contínua desta, os inspetores podem concluir pela insatisfatoriedade da revisão gerencial.

Portanto, passa a ser papel da alta administração envolver-se nas questões relacionadas ao sistema da qualidade e propiciar a melhoria contínua deste.

15. Art. 11

Considerando o GUIA para Arquivo Mestre de Planta e seu respectivo P&R lançado recentemente, as informações do Manual da Qualidade podem estar inseridas no AMP, desta forma, sendo o AMP obrigatório, não podemos já considerá-lo diretamente na RDC ao invés de manter o Manual da Qualidade, evitando dúvidas e padronizando a documentação?

Não. São dois documentos com objetivos distintos.

O AMP é um resumo das instalações, utilidades, produtos fabricados, organização hierárquica, documentação, dentre outros fatores do site.

O Manual da Qualidade é o documento que apresenta a mais alta visão da companhia em relação à qualidade, contendo diretrizes gerais de tratamento dos diferentes processos, sistemas, equipamentos, utilidades da companhia com impacto da qualidade.

Exemplo: Ao se buscar informação quanto ao número de funcionários em cada área da empresa, buscamos o AMP, ao querermos informação quanto à diretrizes de qualificação e capacitação buscamos o Manual da Qualidade. Ao se buscar informação sobre a tecnologia do sistema de água da empresa, buscamos o AMP, aos buscarmos informação quanto as diretrizes de calibração, manutenção, qualificação e validação de utilidades da empresa, buscamos o Manual da Qualidade.

16. Art. 12

Para os produtos fabricados fora do Brasil, será aceito que as instruções e procedimentos relacionados ao item IV do art. 12 estejam descritos no idioma nativo do país?

É esperado que as instruções e procedimentos estejam escritos no idioma oficial do país onde são fabricados justamente para que sejam considerados claro e inequívocos pelas exigências do artigo 12.

Entretanto, se requisitados durante uma inspeção, a empresa inspecionada deve ser capaz de prover tradução simultânea às partes requeridas, sobretudo, quando não estiverem escritos nos idiomas inglês e espanhol.

17. Art. 12, Inciso VII

O que se considera desvio de qualidade significativo? E a necessidade de investigação?

A proposta de RDC possibilita maior autonomia para a empresa, ou seja, a empresa é a responsável por delimitar ou definir quando será necessário buscar a causa raiz.

Um desvio de qualidade significativo pode ser entendido como aqueles classificados como críticos ou maiores.

Desvios de qualidade críticos são aqueles que possuem impacto direto nos seguintes requisitos:

- saúde do paciente/usuário, ou podem comprometer a eficácia do tratamento;
- afetam ou comprometem a qualidade do produto;
- infringem algum aspecto significativo da norma ou regulamentação com impacto direto na qualidade do produto.

Exemplos: contaminação cruzada – cartucho (embalagem) de um medicamento e blister contendo comprimidos de outro produto ou de dosagem diferente); teor do ativo acima ou abaixo da especificação (OOS); contaminação microbiológica; degradação do medicamento; mancha no cartucho que impede a leitura do nome ou dosagem do produto; objeto estranho ao medicamento encontrado neste.

Desvios de qualidade maiores:

Consideram-se os desvios caracterizados como uma falha de qualidade (isolada – pontual – ou significativa), mas que não comprometa:

- a segurança;
- os direitos do consumidor;
- o bem-estar dos pacientes/usuários.

Exemplos: falha no sistema de inspeção visual na embalagem primária, liberando um blister com alvéolo vazio. Este desvio prejudica o tratamento do paciente em termos de quantidade de medicamento, mas não afeta diretamente a saúde; ausência de bula, mancha no cartucho que prejudica a leitura do nome ou dosagem do produto.

Desvios de qualidade menores:

São aqueles que ocorrem isoladamente ou que não possuem qualquer impacto na:

- saúde;
- qualidade do produto e;

Geralmente relacionam-se à aparência, mas não à qualidade do produto ou relacionam-se a descumprimentos de requisitos internos da empresa sem impacto no produto ou nos seus pacientes.

Exemplos: mancha no cartucho sem prejuízo de leitura de informações imprescindíveis do medicamento; sujeira na embalagem.

Num ambiente de recursos finitos, cabe à empresa, proceder a uma avaliação inicial e classificar os desvios em críticos, maiores ou menores ou até mesmo em incidentes de qualidade.

Caso na avaliação inicial o desvio seja considerado como menor e não foi diagnosticado que a falha seja reincidente, deve-se concentrar esforços na avaliação de impacto dos produtos produzidos e nas correções destes.

Os casos reincidentes, ou com maior impacto no sistema de qualidade e/ou produtos, merecem uma avaliação completa e robusta, correlacionando-se todas as informações disponíveis para chegar a verdadeira causa raiz.

18. Art. 14

A pessoa autorizada para efetuar a liberação de produtos precisa ser um dos responsáveis técnicos? Não ficou claro o conceito de pessoa autorizada. O Art. 14 traz a informação sobre a liberação do lote por pessoa autorizada diferente do que está previsto no Inciso XV do Art. 8º.

[Vide resposta dada ao art. 8.](#)

19. Art. 14 inciso VII

Sugerimos substituir "Pessoa Autorizada" por Responsável Técnico.

[Vide resposta dada ao art. 8.](#)

20. Art. 14 inciso VIII

O que significa que a amostra deve ser mantida na embalagem final?

A diretriz quanto a embalagem final aplica-se somente aos produtos, não às matérias-primas. Para as matérias-primas esclarece-se que suas amostras de referência devem ser mantidas em condições equivalentes ao requerido por seu fabricante.

21. Art. 14 inciso VIII

Existem casos de embalagens múltiplas e hospitalares, será necessário manter todas as unidades?

Não.

As diretrizes de guarda para amostras são melhor exemplificadas na [IN - Diretrizes complementares às amostras de referência e retenção](#).

Na seção III em que são estabelecidos os requerimentos de quantidade para as amostras de referência e retenção repara-se claramente que o requerimento de quantidade dado no art. 14 é para a amostra de referência, sendo este o suficiente para a realização de dois controles analíticos completos, de acordo com o registro sanitário.

O conceito de amostra de referência dado no art. 4º é:

- amostra de referência: amostras de um lote de matérias-primas, material de embalagem ou medicamento na sua embalagem primária que são armazenadas com o propósito de serem analisada, se necessário, durante o prazo de validade do produto.

Portanto, cabe à empresa guardar o suficiente para duas análises completas, de acordo com o registro sanitário, das matérias-primas, material de embalagem, medicamento na embalagem primária, e também dos materiais impressos, conforme provisão adicional dada no art. 8º.

Assim sendo, no que se refere a materiais de embalagem, materiais impressos e medicamento na embalagem primária, cabe à cada empresa definir, o que será mais prático. O armazenamento na forma de amostra de retenção, visto que esta pode ser considerada intercambiável na maioria das vezes com as amostras de referência, conforme provisão do art. 6º, quando se trata de produtos finalizados, ou o armazenamento na forma de amostras de referência, o que pode ser vantajoso, sobretudo, no caso de produtos em embalagens múltiplas ou hospitalares.

22. Art. 17

Revisão da Qualidade do Produto seria o RPP (Revisão Periódica de Produto)? O nome do documento deverá ser alterado?

O termo Revisão da Qualidade do Produto é sinônimo para Revisão Periódica de Produto.

O nome utilizado pela empresa em seus documentos internos não importa desde que o conteúdo atenda às disposições da Seção IV das Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação.

23. Art. 17

Esclarecimento quanto à análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas

[Vide resposta dada ao art. 179.](#)

24. Art. 17 inciso VII

Não serão necessários os estudos de longa duração?

No contexto da Revisão da Qualidade do Produto não.

Os estudos de longa duração são necessários para o registro inicial do produto ou quando de determinadas alterações pós-registro.

A Revisão da Qualidade do Produto destina-se a avaliação da performance de produtos em produção comercial e, para estes, o instrumento correto de avaliação da estabilidade é a estabilidade de acompanhamento, por ser esta realizada com lotes comercializados.

Qualquer outro tipo de estudo de estabilidade é realizado na pré-comercialização e portanto, reflete a adequação do registro ou do pós registro pretendidos e não as pequenas variações cumulativas da rotina produtiva.

25. Art. 17 item X

O que é uma revisão dos compromissos pós-aprovação?

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

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

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

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

26. Art. 19

O que se entende por justificado "cientificamente"?

Neste caso a Anvisa considerará “justificado cientificamente” todos os agrupamentos em que os indivíduos parte da revisão são capazes, considerando seu conjunto de características, de representar os produtos não considerados dentro da revisão.

27. Art. 20

Quanto às responsabilidades atribuídas ao Responsável Técnico: Para empresas que possuam mais de um endereço fabril/escritório, o Responsável técnico limita-se ao declarado no Registro do Produto, ou estende-se aos responsáveis técnicos das licenças de funcionamento municipal do(s) respectivo(s) site(s) fabril? Ambos poderiam ser Responsáveis pelo Sistema da Qualidade e liberação do produto, por exemplo?

Considerando que os Responsáveis Técnicos da(s) licença(s) fabril(is) estão acompanhando o processo e têm conhecimento da rotina do site fabril, eles devem ser os responsáveis pelos assuntos pertinentes a esta função neste estabelecimento.

28. Art. 21

Com relação ao capítulo I, seção II, artigo 21, parágrafo único, o que podemos entender sobre "o GRQ pode ser aplicado de forma PROATIVA e RETROSPECTIVA"?

O Gerenciamento de Risco deve ser aplicado sobretudo como uma ferramenta proativa, ou seja, de forma preventiva e antecipada à exposição dos pacientes aos riscos oriundos de novos processos farmacêuticos. Entretanto, tal aplicação consistente da forma proativa depende de um amadurecimento dos Sistemas de Qualidade no campo do Gerenciamento de Risco na Qualidade.

A forma proativa representa o mapeamento, análise e avaliação dos riscos por meio da aquisição de conhecimento anterior à exposição ao risco, seja pela experimentação, pela experiência adquirida ou pela revisão bibliográfica. A forma retrospectiva representa o mapeamento por meio da revisão dos dados históricos do produto, ou de seus constituintes. Portanto, a forma proativa busca reduzir e aceitar o risco antes que este se torne ativo ao paciente, a forma retrospectiva busca resolver os efeitos de um risco já presente.

É importante deixar claro, entretanto, que a partir da vigência da norma, todos os novos processos da indústria farmacêutica devem ser governados pelo gerenciamento de risco, devendo estes novos processos serem analisados na forma proativa.

Para companhias que nunca utilizaram a ferramenta de gerenciamento de risco, quando da vigência da norma, a aplicação será na maioria das vezes retrospectiva, fazendo-se o gerenciamento de risco para processos já estabelecidos quando da identificação dos efeitos destes.

Quanto maior a adoção do Gerenciamento de Risco da Qualidade (QRM em inglês) em uma empresa, maior será a participação da forma proativa.

Podemos fornecer um exemplo:

A análise dos riscos de um fabricante de antagonistas de receptores de angiotensina II conter nitrosaminas como impurezas durante a seleção e qualificação de um fabricante é uma aplicação proativa do QRM, a mesma análise em um fabricante já utilizado na produção comercial é uma avaliação de risco retrospectiva.

29. Art. 30

Para a função de liberação de lotes, levando em consideração o Inciso 1º do art. 30, pode ser delegado pelo responsável técnico a função de liberação de lotes à outro farmacêutico (cadastrado no CRF) que não seja Responsável Técnico ou Co-responsável?

[Vide resposta dada ao art. 8.](#)

30. Art. 33

Nessa revisão da RDC, o gerente da Garantia da Qualidade deixa de fazer parte do pessoal chave? A Garantia da Qualidade em si é pouco citada na legislação, a impressão é que a GQ perderá força dentro das empresas, qual a expectativa da ANVISA sobre isso?

A qualidade para a ser responsabilidade de todos no contexto desta nova norma.

A qualidade é atribuição do sistema de qualidade da empresa, que por sua vez, envolve toda a companhia, inclusive a alta administração.

As atribuições do Sistema da Qualidade são dadas na primeira parte, logo no art. 8. Neste 17 diferentes atribuições chave são dadas ao Sistema da Qualidade, devendo estas serem exercidas pela empresa.

Além disso, o Chefe da Garantia da Qualidade ou Unidade da Qualidade continua a ser citado nominalmente no art. 39, com suas atribuições citadas na seção referente ao Pessoal Chave.

31. Art. 36

Até que nível pode ocorrer a delegação? É necessária que a pessoa tenha um cargo mínimo (ex supervisor, coordenador)?

Vide resposta dada ao art. 8.

32. Art. 61

A que se refere a palavra "consultores" descrita no artigo 61? Qual o escopo? Refere-se apenas aos profissionais contratados para ministrarem treinamentos de BPF?

Refere-se a todo e qualquer consultor externo contratado pela companhia.

33. Art. 71

Não deve ter passagem de pessoas? Se o acesso da área de CQ é pela área de produção de embalagem, isso pode?

As diretrizes do Art. 71 não proíbem, terminantemente, por exemplo, ressalvadas as devidas avaliações de riscos e adoções dos procedimentos necessários, a existência/utilização de um corredor único que, por sua vez, dê acesso (às pessoas) a cada uma das antecâmaras exclusivas/dedicadas para o acesso aos diferentes recintos citados pelo dispositivo (área de produção, armazenamento e controle de qualidade).

O que o dispositivo veda é a utilização de quaisquer de uma das áreas supracitadas como passagem/acesso às demais (também citadas pelo mesmo artigo).

Do ponto de vista técnico, o objetivo do Art. 71 é que os riscos de contaminação cruzada (por meio de transferência mecânica e mistura) sejam mitigados e até mesmo eliminados.

Do exposto, em resposta à segunda pergunta supracitada, do ponto de vista técnico, o acesso à área de CQ via área de produção de embalagem não é aceito. Empresas que tenham seus fluxos e instalações no exemplo citado, devem desde já efetuar as devidas adequações.

34. Art. 72

É possível considerar para o compartilhamento com produtos veterinários, cosméticos e produtos para a saúde?

A norma não veda as possibilidades de compartilhamento já dadas pela IN nº 2/2015.

Em relação aos produtos veterinários continuará a valer o entendimento de que o compartilhamento é possível para produtos que contenham exclusivamente insumos cuja segurança para uso humano já tenha sido demonstrada e aprovada.

35. Art. 72, §4

Detalhar a interpretação para material com potencial alergênico.

A interpretação atual da Agência limita-se aos beta-lactâmicos.

Entretanto, cabe à cada empresa, como conhecedora absoluta de seus produtos e processos, encaixar outros fármacos nesta classe caso entenda como necessário durante o gerenciamento dos riscos envolvidos.

O compartilhamento depende da capacidade de a empresa realizar o gerenciamento de risco. Ressalta-se ainda a importância do toxicologista na avaliação de risco, devendo considerar a contaminação do produto e do operador.

Os estudos realizados em modelos animais ou outros métodos devem ser capazes de demonstrar a segurança da exposição.

36. Art. 91

Qual a percepção da Anvisa para áreas seguras e protegidas?

Primeiro, em relação ao art. 91, a GGFIS não definirá materiais e produtos altamente ativo.

Cabe ao QRM de cada empresa a documentação desta avaliação, mapeando, analisando, avaliando e reduzindo por medidas de separação, caso o risco não seja aceitável, o acesso aos materiais altamente ativos.

Por área segura e protegida dentro das áreas de armazenamento, a GGFIS compreende qualquer área em que a circulação pelo pessoal comum das áreas de armazenamento é controlado por um nível de acesso adicional, podendo este ser:

- Chave;
- Controle biométrico e;
- Controle por leitura de crachá.

O mais importante é que seja possível rastrear nos registros a entrada e saída de colaboradores desta área e que tais registros não sejam passíveis de alteração não rastreável.

37. Art. 92

É preciso colocar os materiais impressos em área separada?

Não necessariamente. O requisito disposto no artigo não restringe o “armazenamento seguro” a colocar os materiais impressos em área separada. Ainda que esse seja um dos recursos disponíveis.

É expectativa regulatória que, atividades como acesso, manuseio e movimentação de materiais (incluindo os materiais impressos) sejam apenas concedidas e executadas por colaboradores lotados, atuantes na referida área e com nível de acesso controlado para tal.

Em situações de rotina (atividades de amostragens de materiais pelo departamento de qualidade; prestação de serviços terceirizados, por exemplo manutenção) pode ser necessário o acesso de colaboradores/profissionais estranhos à área de armazenagem. O referido acesso deve ser concedido, controlado e supervisionado, segundo

procedimentos definidos conjuntamente pelo sistema de qualidade farmacêutica e o responsável pelo almoxarifado.

Cabe à empresa, mediante avaliação de risco, considerando os recursos tecnológicos disponíveis e o leiaute das instalações implementar procedimentos que provejam a segurança dos materiais armazenados e a rastreabilidade tanto das ações/operações dos colaboradores internos/externos quanto dos materiais propriamente dito.

Exemplos de recursos que (lista não exaustiva), quando utilizados em conjunto com procedimentos apropriados, podem prover condições para um armazenamento seguro dos materiais (incluindo os impressos):

- gaiolas e/ou outros ambientes de acesso restrito (mediante uso de chaves e cadeados, cujos acessos e guardas sejam concedidos a colaboradores identificados e rastreáveis);
- controle de acesso ao almoxarifado (uso de cartão de acesso ou controle biométrico para destravamento de portas e catracas);
- uso de sistema de vigilância (por exemplo: câmeras) em pontos críticos e estratégicos do almoxarifado;
- armazenamento de materiais impressos em posições altas do almoxarifado, cujo acesso necessite de utilização de empilhadeiras que somente podem ser manobradas por colaboradores devidamente treinados, autorizados e identificados para tal tarefa.

38. Art. 103

Todas as solicitações de reparo e manutenção devem passar por aprovação da Garantia da Qualidade para avaliação do impacto/risco à qualidade ou a produção poderá fazer essa avaliação? Será necessário documentar a avaliação do risco?

É interessante notar primeiramente que a qualidade nesta normativa é papel de todos. A empresa como um todo, incluindo todas as suas áreas, é responsável por assegurar a qualidade, e não mais uma área isolada e denominada Garantia da Qualidade é responsável por tudo.

Neste contexto para a certeza de que as operações de manutenção não representem impacto ao produto, a GGFIS espera que:

- As operações de manutenção preventiva sejam governadas por programas de manutenção preventiva, contendo as instruções gerais, e por procedimentos e ordens de trabalho específicas a sistemas, equipamentos e instrumentos;
- Os procedimentos e ordens de trabalho referentes à manutenção preventiva sejam desenvolvidos com base em gerenciamento de risco da qualidade, durante as etapas de Qualificação de Instalação e Operação, observando a experiência prévia da empresa com equipamentos similares e as recomendações do fabricante;
- Os procedimentos e ordens de trabalho referentes à manutenção preventiva sejam periodicamente reavaliados de acordo com o resultado das avaliações periódicas requeridas para os equipamentos conforme art. 40 da IN de Diretrizes Complementares à Qualificação e Validação;

- O programa, procedimentos e ordens de trabalho referentes à manutenção preventiva sejam aprovados pela área de qualidade da empresa e, que qualquer alteração, seja precedida por controle de mudança;
- As atividades de manutenção corretiva, quando necessárias, sejam compreendidas, registradas e investigadas como um desvio formal do programa de manutenção preventiva, gerando aprendizado à empresa na retroalimentação e aperfeiçoamento deste programa;
- As atividades de manutenção corretiva, por serem exceção aos procedimentos aprovados de manutenção, sejam precedidas de aprovação pela área da qualidade.

39. Art. 119 §1º

Qual a expectativa para o item? Será solicitado que se traduza para o português documento de produto desenvolvido na França, por exemplo?

Num ambiente de inspeção, a expectativa do Art. 119, §1º é que, uma vez julgado necessário pela equipe inspetora, sem prejuízo da avaliação de quaisquer temas, a empresa proveja no mínimo a tradução simultânea da seção ou de todo o documento sob avaliação.

Contudo, diante da necessidade de protocolo junto à Anvisa (exemplos: processos de registros; processos de certificação; cumprimento de exigências, etc.), as empresas deverão seguir as diretrizes do Art. 4º e §§1º, 2º e 3º da RDC 25/2011, de 16 de junho de 2011, publicada no DOU de 20/06/2011 (Dispões sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa)

Art. 4º Os documentos mencionados no art. 3º devem ser apresentados em língua portuguesa.

§1º Os documentos apresentados nos idiomas inglês e espanhol estão dispensados desta exigência.

§2º Quando necessária a apresentação a terceiros de documentos originalmente enviados nos idiomas inglês e espanhol, será encaminhada diligência solicitando o envio da tradução dos documentos.

§ 3º Quando necessária a tradução, na ausência de norma específica que exija tradução na versão juramentada, poderá ser aceita tradução livre.

40. Art. 119, 2º§

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

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

41. Art. 125

Será permitido o uso de sistema eletrônicos para armazenagem de documentos?

Sim, inclusive com incentivo da autoridade sanitária para esta migração.

A empresa deve garantir sobretudo que estes sistemas atendam às diretrizes de VSC aplicáveis ao seu contexto, sobretudo no que se refere a:

- Comprovação de que as cópias eletrônicas geradas são cópias fidedignas do original;
- Garantia de que alterações, deleções, sobreposições de dados não podem ser efetuadas no arquivo eletrônico sem a devida justificativa e registro do que foi realizado (data, responsável, item alterado e justificativa);
- Garantia de que a qualquer momento os dados eletrônicos armazenados podem ser transcritos novamente para a forma impressa;
- Comprovação da segurança do armazenamento dos dados, com back-ups em diferentes servidores.

42. Art. 126

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

[Vide resposta ao art. 125.](#)

43. Art. 129, item V

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

Sim, refere-se à data de reteste, estipulada pelo fabricante.

44. Art. 135, item V

Para todos os materiais impressos deve ser retirado um exemplar? Mesmo que seja de grande volume?

O art. 135, item V não busca determinar quantidades referentes às amostras de material impresso.

Quantidades referentes à amostra de referência de material impresso são disciplinadas pela IN de Diretrizes Complementares de Boas Práticas às Amostras de Referência e Retenção, onde é disposto claramente que materiais impressos devem possuir uma amostra de referência ou de retenção que os represente, em quantidade suficiente para duas análises completas deste material.

O objetivo do inciso V, do art. 135 é dispor que as instruções de embalagem devem ter uma ilustração, por meio do próprio material de embalagem, ou por meio de um esquema, onde exemplifique-se como a impressão deve ser realizada.

Portanto, trata-se apenas da requisição de uma clara explicação quanto aos dados a serem impressos. Isto pode ser garantido, por exemplo, por meio de um desenho esquemático dentro da Instrução de Fabricação.

45. Art. 138, item III

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

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

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

46. Art. 149

O que é esperado no artigo 149? "Inventário de documentos". Inventariar quais documentos? Com que frequência?

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

Esta Relação Mestre de Documentos ou Inventário, como se queira denominar, deve ser mantida periodicamente atualizada, ou seja, deve refletir a qualquer momento os últimos dados em relação à cada documento controlado pelo SGQ.

A maioria das empresas, considerando o enorme volume de documentos controlados em uma empresa farmacêutica, utiliza de sistemas informatizados para este propósito, o que é plenamente aceitável.

47. Art. 165

É possível alterar "aprovado por escrito" por "aprovar formalmente"?

Sim. Estamos de acordo. A alteração será feita na normativa e registrada no RAC.

48. Art. 170

A avaliação toxicológica requerida neste artigo se refere a qual parâmetro toxicológico? O que seria a referida avaliação toxicológica? Do que se trataria um processo de gerenciamento de risco da qualidade no contexto do Art. 170? Será necessário re(fazer) a avaliação toxicológica para os produtos já em linha (antes da entrada da nova norma em vigência)?

Antes de mais nada, comunica-se total independência entre Anvisa e as empresas das quais as figuras abaixo foram tomadas emprestadas (via *websites*), no intuito apenas de apresentar o tema. Ressalta-se que a utilização das referidas figuras não constitui, por parte da Anvisa, o endosso e/ou a indicação dos serviços por qualquer fabricante de produtos farmacêuticos.

Considerando a complexidade do tema, antes de adentrarmos às respostas propriamente ditas, alguns termos devem ser definidos:

- *Permitted Daily Exposure (PDE*)* – tradução para o português: Exposição Diária Permitida (EDP);
- *Acceptable Daily Exposure (ADE*)* – tradução para o português: Exposição Diária Aceitável (EDA);
- *Occupational Exposure Level (OEL)* – tradução para o português: Nível de Exposição Ocupacional;
- *Occupational Exposure Band (OEB)* – tradução para o português: Bandas/Faixas de Exposição Ocupacional;
- *No Observed Effect Level (NOEL)* – tradução para o português: Nível Sem Efeito Observável (NSEO);

- *No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)*: tradução para o português: Nível Sem Efeito Adverso Observável (NSEAO);
- *Lowest Observed Effect Level (LOEL)*: tradução para o português: Nível de Menor Efeito Observável;
- *Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)*: tradução para o português: Nível de Menor Efeito Adverso Observável;
- *Health Based Exposure Level (HBEL)* – tradução para o português: Limites de Exposição Baseados em Saúde (LBES);

Por definições toxicológicas, incluindo temas afetos à segurança e saúde do trabalhador (num contexto de higiene industrial), os parâmetros PDE/ADE; OEL e OEB são definidos como LBES.

Para um estudo introdutório sobre os significados, as aplicações e a importância dos dos parâmetros OEL e OEB, recomenda-se consultar os textos **OCCUPATIONAL EXPOSURE BANDING: Purpose of Occupational Exposure Banding** (em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/purpose.html>); **OCCUPATIONAL EXPOSURE BANDING: Approach to Occupational Exposure Banding** (em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/approach.html>); **OCCUPATIONAL EXPOSURE BANDING: Differences between Control Banding and Occupational Exposure Banding** (em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/differences.html>); **OCCUPATIONAL EXPOSURE BANDING: NIOSH Resources** (em <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/resources.html>) e **OCCUPATIONAL EXPOSURE BANDING: References** (em <https://www.cdc.gov/niosh/topics/oeb/references.html>), todos disponíveis no website do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).

Do ponto de vista toxicológico/farmacológico, o PDE específico de uma substância é definido como uma “**exposição diária máxima**” (**dose diária**), por parte de um indivíduo, à referida substância, que provavelmente causarão efeitos adversos, considerando-se uma exposição diária ao longo de um tempo de vida de aproximadamente 70 anos.

Fórmula básica para o cálculo do PDE:

$$\text{PDE} = \text{NO(A)EL} / \text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}$$

Onde:

- NOEL: No Observed Effect Level (NOEL);
- NOAEL: No Observed Adverse Effect Level;
- F1: fator de extrapolação entre espécies (tal fator leva em consideração o comparativo da relação **área superficial corporal/peso corporal** para as espécies animais de interesse e para o homem);
- F2: fator de correção que leva em conta a variabilidade entre os diferentes indivíduos;
- F3: fator de segurança que considera a duração dos estudos;
- F4: fator de segurança relacionado à severidade da toxicidade (por exemplo: toxicidade fetal sem toxicidade materna; efeito teratogênico com toxicidade materna; efeito teratogênico sem toxicidade materna; etc.)
- F5: fator variável que deve ser aplicado se o NOEL não estiver estabelecido (**ou seja, casos onde no lugar do NOEL sejam utilizados NOAEL, LOEL ou LOAEL**).

Observação importante: a depender do caso, podem ser necessários utilizações de outros fatores de modificação adicionais, como por exemplo: fator AF (na ausência/perda de dados de toxicidade reprodutiva); fatores PK e PD (relacionados à farmacocinética e farmacodinâmica), de forma a considerar as incertezas residuais não cobertas.

As siglas NOEL; NOAEL; LOEL e LOAEL são parâmetros usados na toxicologia para determinar o risco potencial de substâncias. São o resultado de estudos de toxicidade de dose repetida realizados em sistemas de modelos animais e são fundamentais para compreender os riscos potenciais para os seres humanos expostos à substância investigada.

Ainda hoje não há definições padrão para os termos NOEL, NOAEL ou LOEL e LOAEL correspondentes.

A definição mais completa e clara para o NOAEL é "O nível mais alto de exposição no qual não há aumento significativo, do ponto de vista estatística ou biologicamente falando, na frequência ou gravidade dos efeitos adversos entre a população exposta e seu controle apropriado. Alguns efeitos podem ser produzidos nesse nível, mas não são considerados adversos ou precursores de efeitos adversos."

"O nível mais alto de exposição em que nenhum efeito (adverso ou não adverso) é observado na população exposta é o NOEL."

"O LOAEL corresponde ao menor nível de exposição em que há aumentos significativos, do ponto de vista estatística ou biologicamente falando, na frequência ou gravidade dos efeitos adversos entre a população exposta e seu controle apropriado."

A fim de distinguir NOAEL de NOEL, há uma necessidade de definições de "negativo" e "biologicamente significativo", especialmente considerando que muitas organizações irão utilizar NOAEL em seu processo regulatório, embora possam referenciá-lo como um "NOEL".

Um efeito adverso é definido como uma alteração bioquímica; fisiológica ou morfológica (em resposta a um estímulo) que, individualmente ou em combinação, adversamente afeta(m) o desempenho do todo organismo ou reduz a habilidade do mesmo em responder a um desafio ambiental adicional

Um efeito biologicamente significativo é uma resposta (a um estímulo) em um organismo ou outro sistema biológico que é considerado como tendo um efeito (positivo ou negativo) substancial ou digno de nota no bem-estar do sistema biológico. O conceito deve ser diferenciado de efeitos ou mudanças estatisticamente significantes, que podem não ser significativos para o estado geral de saúde do sistema.

Para informações acerca da metodologia e procedimentos de cálculos dos LBES, a ANVISA recomenda a utilização do guia do *PIC/s - PI-046-1 Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities*, 1 July 2018, disponível em: <https://www.picscheme.org/en/publications?tri=all>

Tendo claro que o Art. 170 está abrigado na Seção III (**Da Prevenção da Contaminação Cruzada na Produção**), dentro do Capítulo V (Da Produção) da nova RDC de BPF de medicamentos a ser publicada, num cenário onde haja compartilhamento de áreas e/ou equipamentos produtivos para a manufatura de distintos medicamentos (exceto os beta-lactâmicos vedados por norma), será requerido

das empresas que procedam à uma avaliação **toxicológica e farmacológica** (incluindo-se aqui um estudo sobre a potência) das substâncias ativas de cada um dos produtos já em linha ou que a empresa venha a inserir nas suas linhas produtivas, de forma a definir o chamado PDE.

Inicialmente, o processo de cálculo e a utilização dos **“limites baseados em saúde” (doravante citado como LBES)** para suportar as medidas técnicas e organizacionais de controle para a mitigação da contaminação cruzada foi pensado e concebido para ser um diferenciador entre “produtos altamente perigosos” e “produtos não altamente perigosos”. Contudo, após algum tempo, o abandono de tal modelo foi incentivado pelas autoridades sanitárias e especialistas, visto que não se aplica um conceito binário quando se refere a “perigo”. Ou seja, o perigo segue um **“continuum”** (ou seja, segue-se uma escala não calibrada).

Numa escala cronológica, primeiro surge/deve haver o “perigo” para em seguida, se houver “exposição”, surgir o risco. Conclui-se então que, **o risco está associado à exposição ao perigo**.

No contexto de controle de contaminação cruzada, o perigo poderia ser definido como uma fonte, situação ou evento com potencial de causar danos à saúde do paciente (usuário do medicamento) por ausência de medidas de controle para mitigar os riscos de contaminação cruzada entre os produtos (acima de um limite não aceitável (definido com base no cálculo de PDE)).

A figura abaixo ilustra a escala não calibrada de um **“continuum”**.

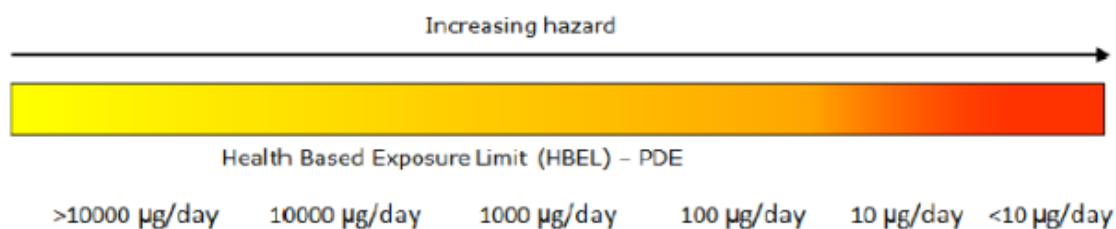


Figura 1. Disponível em <<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/health-based-exposure-limits-how-do-the-ema-s-q-as-compares-with-new-and-forthcoming-astm-standards-0001>>, acesso em 01/07/2019. Os direitos autorais do diagrama pertencem ao ISPE. O diagrama desenvolvido é proveniente de um conceito original publicado pelo ISPE. Fonte: *ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Second Edition, July 2017.*

Da referida escala entende-se que quanto mais à direita (cor vermelha) estiver o produto (sua substância ativa), maior será o “perigo” inerente relacionado ao produto/substância ativa. Dessa forma, numa perspectiva técnico-científica, e não somente regulatória, os produtos situados à esquerda, via de regra, requererão da empresa níveis de controle mais elevados, de forma que os riscos de contaminação cruzada sejam mitigados.

Enquanto o PDE está relacionado à exposição máxima do usuário do medicamento ao produto e si, sem que apresente nenhum efeito adverso, o OEL é tido como a um limite ocupacional (concentração máxima permitida de uma substância no local de trabalho).

O OEL pode ser definido com um limite superior da concentração de determinada substância no ar.

Ou seja, enquanto o PDE está relacionado aos conceitos de BPF (segurança e qualidade do produto; proteção do usuário), o OEL é relacionado à Higiene Industrial (segurança e saúde do trabalhador).

De uma perspectiva complementar, esclarece-se que, normalmente, para a base de cálculo do OEL assume-se uma exposição (via respiratória) de 8h diárias (média de 10m³ de ar respirado/8h) em uma semana de trabalho de 40 horas.

OEB / OEL Containment Guide				
Isolators, split valves with dedicated extraction / washing, cone valve drum containment, continuous liners	5	< 1 µg/m ³	< 0.1 mg/day	Highly Hazardous
Isolators, split valves, cone valve drum containment, continuous liners	4	1 - 10 µg/m ³	0.1 - 1 mg/day	Hazardous
Split valves, downflow booths, cone valve drum containment, continuous liners	3	10 - 100 µg/m ³	1 - 10 mg/day	Mildly Hazardous
Downflow booths, cone valve drum containment, local extraction	2	100 - 1000 µg/m ³	10 - 100 mg/day	Almost Non-Hazardous
Open systems with local extraction	1	1000 - 5000 µg/m ³	> 100 mg/day	Non-Hazardous
Methods of Containment	OEB (Occupational Exposure Band)	OEL (Occupational Exposure Limit)	API Potency	Hazardousness

Figura 2: Direitos autorais da figura pertencente à Hanningfield. Disponível em < <https://www.hanningfield.com/glossary/oeb-occupational-exposure-band/>>, acesso em 01/07/2019.

Da figura acima, verifica-se que, com base nos valores de OEL, são definidas cinco bandas (valores de OEB – segunda coluna da esquerda para direita) de controle para exposições (por inalação) dos operadores.

Os valores de OEB são derivados de dados toxicológicos e potência (quarta coluna da esquerda para a direita).

Dentro da perspectiva de Higiene Industrial, os valores de OEB servem de referencial para que as empresas definam as estratégias de controle e monitoramento do ambiente fabril, em termos de segurança e saúde do trabalhador. Ainda que o objetivo principal da adoção de medidas de controle seja a mitigação da exposição dos operadores, os recursos de engenharia indiretamente, se bem aplicados, poderão também, ajudar a mitigar os riscos de contaminação cruzada entre os produtos.

Uma vez que o risco depende da exposição ao perigo, para controlá-lo, deve-se trabalhar, no mínimo, em uma das duas frentes: eliminar o perigo ou reduzir a exposição ao mesmo, já que o risco, absolutamente nunca será zero.

Em termos conceituais, já que o risco nunca será zero, as medidas de controle do “perigo” devem seguir a sequência hierárquica (de modo descendente):

- eliminação (atuação direta na fonte de perigo);
- substituição (atuação direta na fonte de perigo);
- controle de engenharia (visa diminuir a exposição ao perigo);

- sinalização/alertas e/ou controle administrativos (visa diminuir a exposição ao perigo);
- equipamentos de proteção individual.

Numa perspectiva maior, ainda que os controles de contaminação cruzada devam ser estruturadas no prisma dos quatro modos básicos de contaminação cruzada: **retenção** (entenda-se, por exemplo, resíduos de produtos remanescentes na superfície de equipamentos compartilhados; etc.); **transferência mecânica** (possível pelo trânsito de pessoas/carregamento por suas vestimentas contaminadas; transferência e contato de equipamentos e partes de equipamentos sujos e limpos; atividades de manutenção; etc.); **transferência pela ar** (por meio de resíduo depositado em microrganismos suspensos no ar do ambiente fabril; pó suspenso no ar suprido/exaurido das áreas produtivas; aerossol; formação e dispersão de pós durante a execução de etapas produtivas) e **mistura** (causada, por exemplo: liberação de linha inadequada entre produtos; *changeover* inadequado; uso acidental de equipamento sujo; incorporação de materiais de partida ou excipiente errados no processo; rotulagem incorreta de equipamentos e materiais; transferência não pretendida de materiais/produtos de um recipiente para outro recipiente contendo diferentes produto ou materiais; etc.).

Para maiores informações acerca dos quatro principais modos de contaminação cruzada e outros tópicos afetos à temática de controle de contaminação cruzada, sugere-se a leitura do documento *Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products: A Guide to Managing Risks Associated with Cross-Contamination. Second Edition, July 2017.*

Para as referidas avaliações toxicológicas e farmacológicas, será necessário que o sistema da qualidade farmacêutica (apoiados pela gestão superior) das empresas, por intermédio de um profissional toxicologista (profissional imprescindível nesse contexto/tema), faça levantamento/avaliação dos dados toxicológicos e farmacológicos, provenientes dos estudos pré-clínicos (em animais) e clínicos (em humanos).

Os estudos pré-clínicos usualmente necessários para cálculo do PDE são:

- estudos de doses repetidas;
- estudos de toxicidade genética;
- estudos de toxicidade reprodutiva;
- estudos de carcinogenicidade.

Para a seleção do NOEL (pelo profissional toxicologista) são levadas em consideração algumas premissas (lista não exaustiva):

- que os efeitos críticos ocorrem em vários estudos – usualmente o valor NOEL mais baixo deve ser usado;
- que efeitos críticos para “**espécies animais específicas**” podem ocorrer, sem contudo serem relevantes para humanos;
- que simplesmente utilizar (escolher) um efeito diferente no mesmo estudo sem uma justificativa não é considerado apropriado;
- que em caso de clara evidência para “**especificidade de espécie**”, a espécie animal de maior relevância para o “**humano**” deve ser utilizada para os cálculos de PDE.

Do trecho acima, denota-se que somente o profissional “toxicologista” detém conhecimentos profundos para definir quais “**espécies animais**” são “**relevantes**” para os cálculos de PDE.

Em termos de estudos humanos, utilizam-se, para o cálculo do PDE:

- dados dos estudos clínicos;
- estudos de saúde ocupacional humana;

Observação importante é que: **“como os valores de *LD₅₀* são derivados de estudos de toxicidade de dose única, os mesmos não são comparáveis aos valores de LOEL. Então não são considerados adequados para os cálculos de PDE.”**

Casos onde suficiente dados clínicos e experiência humana estejam disponíveis, recomenda-se o uso de dados humanos. Entretanto, ressalta-se que, para fins de determinação de PDE, a simples utilização da “menor dose terapêutica”, como “ponto de partida”, pode constituir-se em problemática grave. Pois, normalmente, a “menor dose terapêutica” é maior do que o LOEL.

O uso da “menor dose terapêutica”, obtida por meio de estudos em humano, somente faria sentido se fosse igual ao LOEL humano.

Além da problemática supramencionada (o fato de menor dose terapêutica normalmente ser maior do que o LOEL), para o uso da menor dose terapêutica no cálculo do PDE deve-se assegurar/demonstrar:

- que não ocorram efeitos farmacológicos secundários para a “menor dose terapêutica” e “menor atividade farmacológica primária.”
- a existência de resultados dos estudos clínicos necessários para avaliar a ocorrência de efeitos adversos na dose clínica.

Do já exposto nos parágrafos acima, considerando-se a complexidade e importância do tema, do ponto de vista técnico-científico, alerta-se que a consulta e uso dos dados provenientes tão somente da **ficha técnica de segurança das substâncias não esgotará o tema**. A referida ficha é apenas uma das inúmeras fontes de informação que subsidiarão a atividade de cálculos dos valores de PDE.

Abaixo sugere-se lista (referências) não exaustiva para consulta de informações toxicológicas de substâncias:

- *Toxnet*: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>;
- *Toxicity Reference Database* (*ToxRefDB*): <https://catalog.data.gov/dataset/toxicity-reference-database-bcf19>;
- *Aggregated Computational Toxicology Online Resource* (*ACToR*): <https://www.epa.gov/chemical-research/actor>;
- *Integrated Risk Information System* (*IRIS*): <https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/iris.htm>;
- *Occupational Exposure levels (OELs) derived by competent authorities or originator to ensure workers safety (WHO, OSHA, MAK)*;
- *ECHA database of registered compound data*: <https://echa.europa.eu/information-onchemicals/registered-substances>.

Sem nenhum juízo de valor, isentando-se da tentativa de criar qualquer reserva de mercado a determinados profissionais, os achados de inspeções de BPF (por parte da autoridades sanitárias, incluindo as estrangeiras); os fóruns de discussões envolvendo diferentes interessados (incluindo inspetores de BPF e representantes das indústrias

farmacêuticas) têm demonstrado que as atividades relativas às avaliações toxicológicas/farmacológicas, e por consequência, a definição dos limites de exposição baseados em saúde (PDE) carece sim dos serviços de um profissional toxicologista qualificado, treinamento e com experiência prática no tema. Do contrário, os efeitos adversos críticos/severos ou serão negligenciados (subestimados) ou, na melhor das hipóteses, os LBES serão sobrestimados e a empresa pode ter dificuldades em desenvolver, validar e demonstrar a capacidade dos métodos analíticos utilizados para quantificar os limites de resíduos que venham a ser definidos como seguros/aceitáveis em termos de possível exposição dos usuários dos medicamentos.

Alerta-se que, sem a atuação de um profissional toxicologista experimentado, é alta a probabilidade do tema em comento sem esgotado em toda sua plenitude, e por consequência, os resultados finais dos trabalhos de cálculos dos valores de PDE pouco defensáveis do ponto de vista técnico-científico num ambiente regulatório de uma inspeção de BPF.

A expectativa regulatória é que as empresas demonstrem que o profissional toxicologista, cujos serviços são utilizados, possua um *curriculum vitae* que denote:

- adequada qualificação; expertise; experiência em toxicologia ou farmacologia;
- familiaridade com os assuntos pertinentes à indústria farmacêutica;
- experiência na determinação dos LBES como OEL e PDE.

Ressalta-se que o “*self taught*” (traduza-se como autodidatismo) por parte de profissionais não toxicologistas (por ventura, pertencentes aos departamentos de segurança e saúde do trabalhador; garantia de qualidade e validação; etc.), não será suficiente, visto que lhes faltaram a requerida experiência para a introdução dos conceitos e práticas para os cálculos dos LBES.

No início do processo, algumas empresas ao mundo colheram resultados infrutíferos (do ponto de vista regulatório/inspeções de BPF) ao delegarem as atividades de cálculos dos LBES à profissionais não qualificados para tal empreitada. Já que os mesmos não tinham pleno domínio para apreciação dos dados e fatores requeridos a ser utilizados.

O PDE refere-se a um parâmetro importante, e elemento imprescindível, para que as empresas tenham a condição de definir, com base num processo de gerenciamento de risco, as extensões das medidas técnicas ou organizacionais necessárias (conforme invocado pelo Art. 171 da nova RDC – lista não exaustiva) para o controle dos riscos de contaminação cruzada.

A exemplo de qualquer avaliação de risco, num contexto mais amplo de um processo de gerenciamento de risco robusto, as atividades pertinentes ao gerenciamento do risco de contaminação cruzada (em instalações, áreas e/ou equipamentos compartilhados para a produção de medicamentos) devem agregar uma equipe multidisciplinar (profissional toxicologista; segurança e saúde do trabalhador; produção, incluindo os operadores dos processos; unidade de qualidade/garantia de qualidade; engenharia; manutenção; validação, etc.).

Do ponto de vista técnico-científico, em termos de definição do limite de resíduos de um produto que pode ser carregado (para unidades/lotos) para um produto subsequente, a utilização do parâmetro PDE/ADE, do que a abordagem tradicional (que utiliza os fatores de segurança como 1/1000 da mínima dose diária do produto A na máxima dose diária do produto B ou 10 ppm) é muito mais robusta, tecnicamente defensável, efetiva e segura para:

- construir a qualidade e segurança nos produtos ainda durante o processo;
- proteger a saúde dos usuários, mitigando/eliminando a exposição desnecessária dos mesmos a limites residuais não aceitáveis, provenientes da contaminação cruzada entre diferentes produtos.

Também deve ser reconhecida a “consideração” de que a “dose” não é o melhor diferenciador de “perigo” em todos os casos.

Para todos os fins de cálculo do PDE, a Anvisa adotará como referência o documento [Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of diferente medicinal products in shared facilities.](#)

Adicionalmente, para fins de validação de limpeza, conforme requerido pelo art. 105 da IN de Diretrizes Complementares à Qualificação e Validação, também pode ser considerado como referência bibliográfica o *Technical Report No. 29 (Revised 2012) Points to Consider for Cleaning Validation*, onde o PDE é denominado pela sinómia ADE.

É parecer da Anvisa que a presente resposta, devido à complexidade do assunto, não teve a intenção de esgotar o tema relacionado às necessárias avaliações toxicológica e farmacológicas para os cálculos dos limites de saúde a subsidiarem as ações estratégicas de controle da contaminação cruzada em uma instalação utilizada para a fabricação de diferentes medicamentos.

Frente à complexidade do tema, de forma que as empresas se estruturam/adequem ao novo requisito de norma, prazos de transitoriedade serão concedidos, por parte da ANVISA, conforme o escalonamento abaixo:

- **seis (06) meses da vigência da nova RDC de BPF:** para que as empresas/estabelecimentos (re) estruturam/integrem seus Sistemas de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento de Risco; capacite e treine seus colaboradores (de diversos departamentos a se envolverem nas atividades de operações produtivas, incluindo principalmente o gerenciamento/controle de risco de contaminação cruzada); identifique e contrate os serviços/profissionais qualificados (profissional toxicologista capacitado; treinamento; com *expertise* e experiência prática) para as determinações dos valores de PDE dos produtos;
- **superados os primeiros seis (06) da vigência da nova RDC de BPF:** para qualquer produto (comercial e medicamentos experimentais) que venha a ser introduzido na(s) linha(s) de produção, a empresa/estabelecimento já deverá atender o novo requisito normativo, ou seja, aplicar a nova sistemática (cálculo de PDE), para fins de definição dos limites residuais no âmbito de seu programa de validação dos procedimentos de limpeza;
- **doze (12) meses da vigência da nova RDC de BPF:** para que a empresa/estabelecimento conclua os cálculos de PDE para os produtos (comerciais e medicamentos experimentais) que apresentem as seguintes características: Toxicidade Reprodutiva e Desenvolvimental; Genotóxicos; Carcinogênicos; Altamente Sensibilizantes;
- **vinte e quatro (24) meses da vigência da nova RDC de BPF:** para que a empresa/estabelecimento conclua os cálculos de PDE para 30% dos produtos do portfólio (comercial e medicamentos experimentais);

- **trinta e seis (36) meses da vigência da nova RDC de BPF:** para que a para que a empresa/estabelecimento conclua os cálculos de PDE para 60% dos produtos do portfólio (comercial e medicamentos experimentais);
- **quarenta e oito (48) meses da vigência da nova RDC de BPF:** para que a para que a empresa/estabelecimento conclua os cálculos de PDE para 100% dos produtos do portfólio (comercial e medicamentos experimentais).

As evidências das consecuições, e respectivas conclusões, das atividades decorrentes não só dos cálculos de PDE, mas também comparações destes *versus* os critérios 1/1000 e/ou 10ppm, deverão estar disponíveis nas empresas/estabelecimentos fabris para avaliações pelos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) durante as inspeções sanitárias, ou serem encaminhadas (de forma tempestiva) a qualquer um dos referidos entes quando solicitadas.

Conduzidas as comparações dos limites residuais máximos (de produtos) entre PDE versus 1/1000 e/ou 10ppm, do ponto de vista técnico, as empresas deverão adotar/utilizar o valor mais conservativos (do ponto de vista de risco sanitário ao usuário) para (re) condução da(s) validações dos procedimentos de limpeza.

Por último, as percentagens acima definidas no cronograma em relação ao portfólio devem ser obtidas por cálculo por linha de produção.

49. Art. 171 inciso II, c)

Para esse item, a avaliação visual é suficiente? É inevitável, na rotina do processo, a inclusão de uma verificação completa lote a lote?

A verificação visual deve ser rotina ao final de todos os procedimentos de limpeza, portanto, as diretrizes deste item são voltadas à verificação analítica.

O item não traz a verificação analítica como obrigatória no lote a lote.

Primeiro, que o item considera a verificação analítica ao final da campanha, uma vez que a decisão de compartilhamento de produtos altamente ativos, quando tomada dentro da esfera do gerenciamento de risco, como a norma obriga, sempre levará à produção destes compostos em campanha.

É inadmissível na produção de produtos altamente ativos que estes sejam produzidos de modo intercalado com outros medicamentos.

Neste contexto o inciso requer que ao final da campanha, seja considerado como elemento de controle dos riscos, a adoção da verificação analítica durante os procedimentos de *changeover*.

Changeover é um conceito que deve ser empregado ao final das campanhas de produtos altamente ativos produzidos em áreas comuns, sendo este os passos adotados para troca, dentro de uma instalação multiproduto, de um produto para outro diferente.

Neste contexto, o emprego da verificação analítica, conforme item “c”, do inciso II, do art. 171, fica reservado para as situações de maior risco de contaminação ao produto subsequente, devendo estas serem identificadas pelo QRM da empresa.

50. Art. 176

O que significa revalidação periódica? A tendência é a substituição da reavaliação para verificação continuada?

A tradução encontra correspondência com o texto original.

Texto original:

5.26 Processes and procedures should undergo periodic critical re-validation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.

Tradução:

Art. 176. Processos e procedimentos deve passar por uma revalidação crítica periódica com a finalidade de garantir que eles permaneçam capazes de alcançar os resultados pretendidos.

Considerando que a tendência é realmente a substituição das revalidações periódica pela manutenção do estado de controle no ciclo de vida, o termo *should* será traduzido como *podem*, para que o artigo seja invocado apenas como uma possibilidade nas circunstâncias em que uma nova validação for tida como necessária.

Assim o art. 176 passará a constar como:

Art. 176. Processos e procedimentos podem passar por uma revalidação crítica periódica com a finalidade de garantir que eles permaneçam capazes de alcançar os resultados pretendidos.

51. Art. 177 §2º

Qual é o prazo para ser mantida tal documentação? Isso está a critério da empresa de acordo com seu critério de qualidade?

A interpretação da Anvisa em relação a este item será que a documentação de seleção, qualificação e aprovação é relacionada a cada lote produzido e, portanto, deve estar disponível por até um ano após a expiração do último lote produzido do medicamento ou cinco anos, o que for mais longo, conforme disposições da Seção IV – Retenção de Documentos.

52. Art. 177

Quais documentos são considerados para seleção?

A partir da publicação da norma a seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores passam a fazer parte do ciclo de vida do medicamento, especificamente da FASE 1.

Inúmeros documentos são relacionados à seleção do fornecedor do IFA, onde podemos citar de modo não exaustivo:

- QTPP – Quality Target Product Profile – Perfil de Qualidade Alvo para o Produto;
- Diferentes análises de risco elaboradas antes, durante e depois da seleção do IFA, mapeando os diferentes riscos relacionados ao IFA em particular, considerando estes na etapa de análise e avaliação dos fabricantes, garantindo assim uma aceitabilidade final aos riscos inerentes.

53. Art. 179

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

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

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

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

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

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

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

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

54. Art. 179

As matérias primas críticas precisam de auditorias?

Sim. Ainda que não seja objetivo da nova norma de BPF a ser publicada e tampouco da Anvisa a definição de frequências, cabe às empresas, por meio do processo de gerenciamento de risco e dos resultados das avaliações periódicas de qualidade (dos produtos; das matérias-primas quando do recebimento/em processo; dos desempenhos dos fabricantes/fornecedores), definir as frequências de execuções de auditorias (*in loco*).

Para as qualificações de fabricantes/fornecedores que venham a ser executadas após a publicação da norma, a expectativa regulatória é que as empresas fabricantes de medicamentos já sigam as diretrizes constantes do Art. 179 e seus respectivos parágrafos.

No caso dos processos legados, no tocante à atividade de qualificação de fabricantes/fornecedores, por meio de uma avaliação de risco, as empresas devem definir a matriz de criticidade; definir frequências; planejar as atividades e executar o cronograma estabelecido para as auditorias *in loco*.

Dentro de um racional técnico, a expectativa da Anvisa é que os fabricantes/fornecedores de matérias – primas críticas venham a ser os primeiros a ser auditados.

55. Art. 185

Quanto à matéria-prima que seja produzida numa matriz (fora do Brasil) e importada para o Brasil, seria possível/aceitável a isenção de análises e o uso do certificado de análise emitido pela matriz?

Para as efetivas respostas às perguntas supracitadas (relacionadas ao Art. 185 da futura RDC), devem ser invocados os seguintes excertos dos dispositivos normativos:

Futura RDC a dispor das Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos:

...

Art. 188 Os fabricantes de produtos acabados são responsáveis por quaisquer testes de matérias-primas conforme descrito no dossiê de registro.

Parágrafo único. Podem ser utilizados **resultados parciais ou totais do fabricante de matéria-prima aprovado, porém, em cada lote, minimamente, deve ser realizado o teste de identificação.**

...

Futura IN a dispor sobre as BPF complementares às atividades de amostragem de MP's e materiais de embalagem utilizados na fabricação de medicamentos:

...

Art. 5º A identidade de um lote de matérias-primas deve ser assegurada por meio de coleta de amostras **individuais de todos os recipientes.**

Parágrafo Único: Os ensaios de identificação devem ser realizados em cada amostra individual.

Art. 6º É permitido amostrar apenas uma parte dos recipientes quando um procedimento validado garantir que nenhum recipiente de matérias-primas seja incorretamente rotulado.

§1º. A validação prevista no caput deve considerar, pelo menos, os seguintes aspectos:

- I. a natureza e situação da qualificação do fabricante e do fornecedor e o cumprimento por esses estabelecimentos dos requisitos pertinentes das Boas Práticas de Fabricação;
- II. o sistema de garantia de qualidade do fabricante das matérias-primas;
- III. as condições de fabricação sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas;
- IV. a natureza das matérias-primas e dos medicamentos em que serão utilizados.

§2º. Com tal validação, é possível a isenção do teste de identificação em cada recipiente recebido de matéria-prima nos seguintes casos:

- I. matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora;
- II. matérias-primas provenientes diretamente do fabricante ou em recipientes lacrados do fabricante, sempre que houver histórico de confiabilidade e sejam realizadas auditorias regulares no sistema de Garantia de Qualidade do fabricante do insumo pelo fabricante do medicamento.

§3º. *É improvável que este procedimento possa ser satisfatoriamente validado para:*

I. *matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores, fracionadores e distribuidores, quando o fabricante é desconhecido ou não auditado pelo fabricante do medicamento;*

II. *matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.*

Art. 7º A qualidade de um lote de matérias-primas deve ser atestada pela coleta e análise laboratorial de amostra representativa.

§1º. *As amostras colhidas para testes de identidade podem ser usadas para esse propósito.*

§ 2º O número de amostras coletadas para a preparação de uma amostra representativa deve ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem.

§3º O número de amostras individuais misturadas para formar uma amostra composta deve ser definido levando em consideração a natureza do material, o conhecimento do fornecedor e a homogeneidade da amostra composta.

Dos questionamentos trazidos pelas perguntas (numa relação matriz/subsidiária), é entendimento técnico da Anvisa que a isenção (entenda-se também como uma redução de análises, e até mesmo a formação de *pool* para os ensaios da monografia, incluindo o teste de identidade) de testes é sim possível, desde que os requerimentos supracitados sejam interpretados/avaliados de forma conjunta e que decisão final seja subsidiada pelo processo de gerenciamento de risco.

O mesmo raciocínio se aplica ao uso (**parcial**) do certificado de análise emitido pelo fabricante (para a relação matriz/subsidiárias), no cenário onde ambos os estabelecimentos estejam sob a égide do mesmo sistema de qualidade.

Finda a primeira parte da resposta, o tema merece maiores esclarecimentos frente ao cenário mais comum (relação entre fornecedor/cliente - num contexto de terceiros, excluindo-se a relação matriz/subsidiária):

Ainda que o último cenário simulado (**terceiros**) seja considerado mais complexo e desafiador (em termos de qualificação de fornecedor/BPF de medicamentos), as mesmas regras (redução de análises/formação de *pool* e uso parcial dos resultados do fabricante de MP aprovado – entenda-se uso parcial do certificado de análise emitido pelo fabricante) são aplicáveis e tecnicamente aceitas, não isentando, porém, o cumprimento dos requisitos normativos explícitos nos excertos de normas citados na elaboração da presente resposta.

56. Art. 188, Parágrafo Único

É possível suprimir o teste de identidade?

Não. Via de regra continua a ser exigido em cada recipiente de matéria-prima e, minimamente, conforme explicado abaixo, sempre será executado como teste de controle de qualidade no *pool* da amostra.

As diretrizes do Parágrafo Único do art. 188 são claras quanto a necessidade da realização do teste de identificação, mesmo quando da supressão de outros testes por uso dos resultados parciais ou totais do fabricante de matéria-prima.

Entretanto, o entendimento da GGFIS, é que este artigo traz disposições quanto ao Controle de Qualidade e não quanto à amostragem. Portanto, a necessidade de sempre testar a identidade refere-se como teste de controle de qualidade, podendo ser realizado, portanto, no *pool* da amostra.

As diretrizes de amostragem por barrica são dispostas na IN de Diretrizes Complementares à Amostragem de Matérias-Primas e Materiais de Embalagem.

O §2º do art. 6º desta IN, isenta a realização do teste de identificação por cada recipiente recebido, desde que as condições do §1º e do §2º sejam cumpridas, obedecendo as restrições de aplicação dadas no §3º.

57. Art. 198

Quais documentos são considerados para seleção?

[Vide resposta ao art. 177.](#)

58. Art. 212

São esperados controles automatizados do produto durante a embalagem (controle "on line") ou o controle em processo realizado de tempos em tempos pelos operadores atende este item? É necessário implantar controle on line de processos e acabar com o controle manual?

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

A interpretação dos diferentes incisos do art. 212 é dada abaixo:

- *aparência geral das embalagens*; Expectativa GGFIS: Verificação estética automatizada das embalagens ou quando esta já for parte da liberação de rotina do controle de qualidade apenas a verificação em linha do código de barras.
- *se as embalagens estão completas*; Expectativa GGFIS: Verificação de peso em linha do produto pronto ao consumidor ou sensores de presença em linha para cada um dos componentes individuais. **Sempre que a verificação do peso final puder atestar a falta de qualquer componente individual, esta substitui a necessidade de sensores individuais.**
- *se os produtos e materiais de embalagem corretos foram usados*; Expectativa GGFIS: Verificação em linha do código de barras.
- *se alguma sobreimpressão está correta*; Expectativa GGFIS: Verificação em linha por sistema de visão (câmera) dos dados variáveis impressos em linha.
- *funcionamento correto dos monitores de linha*. Expectativa GGFIS: Desafio manual dos diferentes sensores em linha como parte da liberação inicial da linha ou após parada.

As disposições deste artigo se aplicam tanto à embalagem primária como secundária.

O artigo contará com transitoriedade, que será discutida e apresentada ao setor antes do término da consulta pública.

59. Art. 212

É esperado controle on line para verificação de número de lote quando a marcação do blister é embossing (marcação mecânica)?

Sim. Neste caso a empresa deve avaliar a necessidade de alteração do sistema de marcação dos dados variáveis.

60. Art. 212

Controle on line significa 100% dos produtos ou pode ser uma amostragem automatizada? Por exemplo, bula em rolo, bobina alumínio, poderia ser avaliada somente na troca do material?

A obrigação do inciso II do art. 212 é que o material de embalagem, incluindo bulas, seja amostrado em 100% durante sua operação na linha. Entretanto, pode ser razoável uma amostragem em 100% após sua introdução na linha, mas antes da introdução na máquina de embalagem.

61. Art. 220

O que é identificar claramente os materiais e produtos?

O requisito do artigo tem como objetivo impedir que materiais e produtos rejeitados, inadvertidamente, venham a ser incorporados/utilizados nos processos produtivos; venham a ser reinseridos no estoque vendível ou até mesmo distribuído ao comércio por problema de identificação.

Como exemplos, a identificação a que se refere o caput do Art. 220 pode ser conseguida pela utilização tanto de etiquetas coloridas (geralmente na cor vermelha), cujos dizeres demonstrem inequivocamente o *status* de “rejeitado” do conteúdo dos recipientes/volumes, quanto pelo uso de códigos de barras vinculados a um sistema de supervisão de materiais, de forma que a localização e a rastreabilidade do materiais e produtos seja assegurada.

62. Art. 222

A norma permite recuperação de lotes anteriores para a incorporação em um lote do mesmo produto? Em uma campanha produtiva, por exemplo, qual o tratamento a ser dado ao montante remanescente do granel em encapsulamento? O que ficou no equipamento poderá ser aproveitado num próximo lote do mesmo produto?

[Ver resposta ao art. 3º, inciso XXX.](#)

63. Art. 229

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

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

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

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

64. Art. 229

Quando a empresa possui um site que não tem produção, por exemplo, um Centro de Distribuição, é necessário ter um laboratório de Controle de Qualidade?

Não. Caso somente sejam realizadas no site as atividades de distribuição, armazenamento e expedição.

65. Art. 234

Na consulta pública a liberação de produtos para o mercado está incluída no controle de qualidade, no entanto, conforme as práticas atuais o controle de qualidade é responsável pelas análises dos produtos e a garantia da qualidade realiza a conferência do dossiê final (laudos de análise do controle de qualidade e registros de produção e embalagem) e efetua a liberação do produto para o mercado. A proposta desta consulta é transferir a responsabilidade da liberação de produtos da garantia da qualidade para o controle de qualidade? Favor esclarecer.

O art. 234 não dá ao controle de qualidade a competência pela liberação de produtos ao mercado.

Neste artigo apenas são citados os itens de competência do Controle de Qualidade no que se refere a avaliação de produtos para fins de liberação.

A liberação de produtos ao mercado é atribuição do Sistema de Qualidade Farmacêutico conforme disposto no art. 8º, inciso XV.

66. Art. 233 e 234

Atribuições que eram da garantia da qualidade, agora estão no controle de qualidade? Como fica o organograma agora? Como ficam os departamentos da empresa?

Ainda que das diferenças de propostas de atribuições, pertinentes ao Departamento de Controle de Qualidade, considerando-se artigos 233 e 234 da nova norma de BPF a ser publicada, em relação aos artigos 79 (Responsabilidades do Responsável pelo Controle de Qualidade) e 80 (Responsabilidades do Responsável pela Garantia de Qualidade) da RDC 17/2010, esclarece-se que a proposta da nova norma não tem como objetivo gerar novas atribuições ou carga de trabalho extra ao Departamento de Controle de Qualidade.

Como dita o próprio Art. 9º da proposta da nova norma de BPF: “Cabe à gestão superior da empresa a responsabilidade final de garantir que o Sistema da Qualidade Farmacêutica eficaz esteja implementado, disponha de recursos adequados e que as responsabilidades e autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a organização.”

Considerando a diretriz exposta no parágrafo superior e invocando o princípio de “**Qualidade Total**”, onde o palavra “**Total**” é utilizada para demonstrar que “**a qualidade é responsabilidade de todos e não de um departamento específico**”, mediante arbitragem e disponibilização de recursos por parte da gestão superior, atividades/ou atribuições (ora citadas em norma como sendo do departamento de CQ) poderão ser delegadas ao Departamento de Garantia de Qualidade/Unidade de Qualidade.

Ainda que nas explicações supracitadas o termo “Departamento” tenha sido utilizado reiteradamente, ressalvada a necessária independência entre o chefe de produção e o chefe do controle de qualidade (vide o Art. 35 da proposta da nova norma de BPF), o novo organograma da empresa poderia ser estabelecido por funções.

A alternativa de um organograma organizado por “por funções” pode ser mais adequado para abrigar as devidas atribuições/ atividades/responsabilidades que reflitam os reais processos e negócios da empresa.

67. Art. 251

Se houver dois laboratórios em uma mesma planta fabril, será aceita a validação parcial do método? Atualmente os laboratórios seguem o previsto na RDC 166/2017 e fazer a reprodutibilidade, para os casos de dois laboratórios em uma mesma planta.

É necessário adequar a tradução do artigo.

Primeiro, cabe esclarecer que a tradução está realmente errada.

O texto traduzido na CP 653 consta como:

“Art. 251. Um laboratório que estiver usando um método analítico e que não realizou a validação original, deve realizar a validação parcial do método de teste durante sua transferência.”

O original constante na Parte I do PICs consta como:

“A laboratory that is using a testing method and which did not perform the original validation, should verify the appropriateness of the testing method.”

No que a tradução correta a ser incluída no Relatório de Análise de Contribuições (RAC) deve ser:

“Art. 251. Um laboratório que estiver usando um método analítico e que não realizou a validação original, deve verificar a adequabilidade do método.” (Nova Redação)

Portanto, o que passará a ser requerido pelo artigo será a verificação de que o método está adequado ao uso pretendido.

Esta verificação da adequabilidade durante a transferência do método analítico pode ser realizada de acordo com as diretrizes do art. 9 da RDC [166/2017](#), sendo permitido ali:

- Estudos de validação parcial (caput do art. 9 da RDC 166/2017);
- Estudos de reprodutibilidade para laboratórios com mesmo sistema de qualidade (§1º do art. 9 da RDC 166/2017);
- Outra abordagem alternativa baseada em análise de risco (§2º do art. 9 da RDC 166/2017)

Para todos os casos, a cópia do relatório original de validação deve estar disponível (§4º do art. 9 da RDC 166/2017).

68. Art. 254

Favor esclarecer o item.

O artigo faz referência à Fase 3 de validação, onde espera-se a verificação continuada dos atributos críticos de qualidade e sua permanente avaliação estatística para a realização de que o processo mantém-se dentro do estado de controle.

69. Art. 272

Essa avaliação está direcionada para os lotes utilizados em estudos de holding time?

O artigo expõe a necessidade de inclusão nos estudos de estabilidade de acompanhamento de quaisquer lotes que não obedeçam aos parâmetros de *holding time* validados para os intermediários.

70. Art. 278

De acordo com o artigo 278 - "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, deve ser incluído no programa de estabilidade". Para este item não será mais considerado o que está descrito na RE001/2005 - "(a) Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano. (b) Um lote a cada 2 anos, produção abaixo ou igual de 15 lotes/ano. (c) Para produtos com diferente concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano."

A GGFIS considerará as disposições da RE 1/2005 como justificativa do contrário, enquanto estas permanecerem válidas.

71. Art. 281

O Art. 281 menciona que quando houver desvios significativos relacionados inclusive com a embalagem, o lote deve ser incluído no estudo de estabilidade de acompanhamento. Seria somente aplicável para desvios na embalagem primárias, correto? Nos casos previsto no Parágrafo Único, cabe avaliação de risco embasando a não realização de estabilidade de acompanhamento?

Em todos os casos cabe à empresa, durante a avaliação do impacto do desvio por meio de uma ferramenta de análise de risco, determinar se será necessária ou não a inclusão do lote em estudo de estabilidade de acompanhamento.

Nenhum tipo de desvio será descartado automaticamente neste P&R pela Anvisa.

A avaliação cabe à empresa como detentora do conhecimento em relação às fontes de variação para o seu processo.

72. Art. 286

Se trata de novo requerimento? Tudo deve ser reportado à Anvisa?

Da interpretação conjunta de alguns dispositivos das resoluções (RDC 17/2010 e RE 01/2005), é entendimento técnico da Anvisa que o Art. 286 não inaugura um novo requerimento de BPF. Vejamos:

RDC 17/2010:

*“Art. 284. O controle de qualidade tem como outras atribuições.....**garantir que a estabilidade dos ingredientes ativos e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto.....**”*

*“Art. 34. **As autoridades sanitárias competentes devem ser informadas pelo fabricante ou detentor do registro quando for detectado qualquer desvio significativo de qualidade no processo de fabricação, deterioração de produto, roubo de carga ou quando estiver sendo investigado qualquer outro problema que tenha impacto na qualidade do produto.***

*Art. 39. **Todas as autoridades sanitárias competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado, devem ser imediatamente informadas sobre qualquer intenção de recolhimento de produto que apresente ou esteja sob suspeita de desvio da qualidade.***

RE 01/2005:

1. Definições

...

ESTUDO DE ESTABILIDADE DE ACOMPANHAMENTO

Estudo realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

...

Do contexto e da especificidade da seção IV (Do Programa de Estabilidade de Acompanhamento), é entendimento técnico da ANVISA que o Art. 286 requer das empresas tão somente a notificação da(s) autoridade(s) sanitária(s) competente(s) [nacional e internacionais – dos países para os quais os lote(s) afetado(s) do(s) produto(s) tenha(m) sido exportado(s)], de casos onde sejam **identificadas tendências negativas significativas** ou, até mesmo, **situações isoladas de qualquer** (entenda-se que pode ser até mesmo um único resultado) **resultado confirmado fora de especificação**, para estudos de estabilidade de acompanhamento, que demonstre/preveja que o(s) lote(s) do(s) produto(s) liberado(s) para o mercado não manterá(ão) sua(s) estabilidade(s) até o final do prazo de validade. O que por sua vez possa motivar um recolhimento dos lotes.

As conduções dos estudos de estabilidades de acompanhamento são consideradas uma “ferramenta da qualidade” muito valiosa, no sentido que proveem às empresas a oportunidade de monitorarem a manutenção da qualidade dos seus produtos, podendo até mesmo captar, ao longo do ciclo de vida dos produtos, possíveis desvios e tendências provenientes geradas pelas variações normais/especiais que quaisquer processos produtivos/produto estão sujeitos.

Finalmente, das explicações supracitadas e das interpretações dos dispositivos das normas vigente e vindoura, como já dito no início, o Art. 286 não inaugura um novo requerimento normativo de BPF. Apenas esclarece em maiores detalhes a expectativa da Anvisa quanto à interpretação e tomadas de ações por parte das empresas quando se detectarem tendências negativas e/ou resultados confirmados de resultados fora de especificação, em termos de estudo de estabilidade de acompanhamento, que afetem a qualidade do produto e tenham o potencial de comprometer a segurança e a eficácia do tratamento dos usuários de medicamentos.

73. Art. 296

O que significa acordada e controlada?

Num contexto de “atividades terceirizadas”, o termo “acordada” refere-se ao estabelecimento e firmamento de acordos de qualidade/contratos comerciais escritos entre as partes envolvidas.

Do ponto de vista das BPF, o que mais interessa é a celebração e o firmamento do “acordo de qualidade” onde estejam definidos todos os direitos; todos os deveres e todas as responsabilidades das partes celebrantes no que tange às execuções das atividades e operações pertinentes aos processos e serviços contratados.

Já o termo “controlada” remete a práticas como, por exemplo, o monitoramento de terceiros por meio de auditorias; revisões e aprovações de documentações de produção/etapas de embalagem e de controle de qualidade relacionadas aos lotes; revisões/aprovações de certificados/relatórios de serviços de calibrações e/ou manutenções de instrumentos/equipamentos/sistemas e instalações, etc.

74. Art. 349

Art. 349 está diferente do art. 319. O que devemos considerar?

Não há contradição no nosso entendimento. Vejamos os artigos:

“Seção I

Da Introdução

(...)

Art. 319. Quando evidenciado desvio de qualidade de medicamento, a autoridade sanitária deve ser informada, conforme legislação específica, quando do desvio possa decorrer recolhimento do produto ou redução na oferta deste ao mercado.

(...)

Seção VI

Do Recolhimento de Produtos e Outras Ações para a Redução dos Riscos

Art. 349. Todas as autoridades sanitárias competentes interessadas devem ser informadas com antecedência nos casos em que existe a intenção do recolhimento.”

O art. 319 estabelece que a autoridade sanitária deve ser comunicada quando do desvio possa decorrer o recolhimento, somente nesta situação. O art. 349 estabelece a mesma coisa.

Os dois artigos por sua vez concordam com a RDC 55/2005, que diz que o recolhimento e a comunicação à Agência devem ser feitos caso os desvios sejam classificados como classe I ou II, justamente as situações que motivam o recolhimento pela RDC 55/2005.

75. Art. 352

Essa disposição final já seria o relatório final do anexo da RDC 55?

Não. Trata-se apenas da disposição final que será aplicada ao produto recolhido ao final da investigação. Geralmente esta disposição é a rejeição do lote recolhido.

76. Art. 353

Avaliar como é empregado o termo original de “reprocesso” no texto original do PIC/s. PIC/s abre a possibilidade de reintegrar o produto. Como

se dará essa discussão sobre a possibilidade de retrocesso e reintegração do produto ao estoque?

[Ver resposta para o inciso XXX do art. 3º.](#)

77. Art. 357 §1

Se o risco é potencial (não confirmado), não há necessidade ações adicionais, pois podem gerar mais confusão sobre a utilização do produto. Isso é correto?

Cabe ao gerenciamento de risco da qualidade da empresa definir se são necessárias ações quando da não realização do recolhimento, ou se estas outras ações devem ser realizadas em adição ao recolhimento.

Tais ações podem envolver:

- Comunicados à classe médica;
- Comunicados aos pacientes;
- Informes de Farmacovigilância;
- Comunicados aos parceiros da cadeia de distribuição.

78. Art. 366

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

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

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

Ainda que as empresas que tenham sido inspecionadas para fins de verificação de CTO antes/dentro do prazo de 45 dias (a contar da data de publicação da nova norma), e que venham a ser certificadas (sob as diretrizes do Art. 22 da RDC 39/2013, que sintetizam os requerimentos básicos da RDC 17/2010), findo o referido prazo, as mesmas já deverão se adequar aos novos requerimentos da futura norma.

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

II. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS

1. Art. 5

Na seção II, capítulo II, art. 5º descreve que as etapas de preparação e envase dos medicamentos devem ser feitas separadas, e o parágrafo único descreve que a separação se divide em duas categorias esterilização terminal e envase asséptico. Não está claro se os processos não podem ser feitos na mesma área, ou se não podem ser feitos concomitantemente, uma vez que a minuta de RDC prevê o compartilhamento de área desde que baseada em gerenciamento de risco.

Para fins de organização textual o parágrafo único será transformado em artigo.

Consideraremos o apresentado na pergunta acima como uma contribuição no RAC para efetuar o ajuste.

Entretanto, esclarece-se que o requerido é que as operações de preparação de componentes, formulação do produto e envase sejam de fato realizadas em áreas distintas dentro da área limpa.

O parágrafo único por sua vez, faz apenas a divisão da preparação farmacêutica estéril nos seus dois grandes grupos: esterilizados terminalmente e; preparados assepticamente.

2. Art. 8

É preciso caminhar para a produção em grau A, quando o envase for em frasco ampola? Mesmo que o processo seja por esterilização final? O processo deve ser asséptico?

Nota-se que as diretrizes complementares de fabricação de medicamentos estéreis propostas na CP 653 foram elaboradas de maneira a considerar o envase em frasco ampola como parte usual de um processo asséptico sem esterilização terminal.

Normalmente, isto representa a rotina. Produtos esterilizados terminalmente são envasados em recipientes fechados por fusão e não em frascos ampola.

Entretanto, em campo, nota-se a presença de alguns processos produtivos desenvolvido há muito tempo referentes a medicamentos parenterais esterilizados terminalmente desenvolvidos com o envase em frasco ampola.

Nestes casos, a GGFIS usará para determinação do grau de limpeza da área de envase o mesmo conceito aplicável aos demais medicamentos esterilizados terminalmente. Assim, estes devem ser envasados em área Grau C e crimpados em área com insuflamento de ar Grau C.

Por fim, destaca-se que a utilização de frascos ampolas para medicamentos esterilizados terminalmente não é o procedimento de escolha para novos processos e, que quando aplicado, submete o fabricante a ter que demonstrar a validação do sistema de fechamento, inclusive verificando o impacto da esterilização.

3. Art. 8, inciso I

O teste de velocidade do ar nos fluxos laminares deve ser realmente demonstrado na posição de trabalho conforme requerido no inciso I?

O valor de 0,45m/s \pm 20% citado no inciso I para a posição de trabalho terá o caráter orientativo ressaltado por este documento.

O termo “valor de referência” deve ser entendido como uma orientação para esta velocidade na posição de trabalho.

Apesar de uma velocidade de ar na faixa de 0,45m/s \pm 20% a 15-30cm da superfície do filtro ser considerada a posição padrão para fluxos unidirecionais (ISO 14644-3 seção B 4.2.3), esta velocidade não deve ser considerada um padrão quando medida na posição de trabalho.

A razão para tal é que a velocidade do fluxo de ar na posição de trabalho não deve ser tomada como a única variável a ser analisada para conclusão quanto à proteção do produto pelo fluxo de ar unidirecional.

A velocidade do ar na posição de trabalho depende da configuração do equipamento, incluindo as barreiras que separam o fluxo unidirecional da zona de trabalho adjacente.

Neste contexto a velocidade deve ser correlacionada com os estudos de visualização do fluxo de ar (*smoke tests*). Assim, a velocidade na zona de trabalho deve ser resultante da necessária para que o ar chegue a esta zona percorrendo suavemente os obstáculos, sem a geração de turbulência, mantendo a laminariedade na zona de trabalho.

Entende-se como zona de trabalho não somente o ponto de envase, como também as estações de armazenamento de consumíveis, a mesa de acumulação, as linhas de transferências e os espaços destinados às operações assépticas.

Portanto, a continuidade da medição a 15-30cm da superfície do filtro, em conformidade com a ISO 14644-3, continuará a ser aceitável desde que correlacionada com uma manutenção de uma laminariedade no trajeto e na posição de trabalho demonstrada por meio dos estudos de visualização adequada à proteção do produto e de seus componentes.

4. Art. 10

Há menção à norma ISO. É pertinente para esse caso?

Sim, é pertinente. A norma ISO ABNT 14644, parte I, é a referência mundial para a classificação de áreas limpas e sua citação, traz clareza quanto à forma de certificação de áreas limpas aceita pela Anvisa.

A Anvisa lembra que sempre a versão mais atualizada da norma deve ser utilizada para fins de certificação de áreas limpas quanto ao seu grau de limpeza.

A classificação ISO obtida (4,8/ 5/ 7/ 8) deve ser convertida para o padrão BPF (A/ B/ C/ D).

5. Art. 22

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

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

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

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

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

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

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

6. Art. 22

Como as situações de envase asséptico que não podem ser monitoradas quanto a partículas durante as operações críticas devem estar justificadas?

Situações como o envase de pós estéreis, que pela natureza de dispersão acentuada de partículas, impedem o monitoramento em tempo real da área grau A, sob risco de dano ao contador, devem ser justificadas por meio de análise de risco, identificando, analisando e avaliando os riscos potenciais.

7. Art. 22

O monitoramento contínuo previsto no art. 22 se aplica a quais operações críticas?

Aplica-se somente às operações produtivas assépticas críticas realizadas em sob área grau A, incluindo as conexões assépticas realizadas durante o processo de formulação (quando for o caso) ou do envase (conexão do elemento filtrante por exemplo).

Por meio de análise de risco cada empresa deve estabelecer a posição dos contadores.

Normalmente são instalados contadores nas posições que representem à conexão asséptica dos filtros, a mesa de acumulação, pontos de envase, *bowls* de consumíveis (ex. tampas), ponto de colocação da tampa, dentre outros.

De acordo com o §2º do art. 24, é importante que a empresa estabeleça a relação dos resultados obtidos pelos contadores de partículas remotos com os resultados reais

obtidos durante a qualificação e recertificações pelos contadores de partículas de comprimento de tubulação curto.

A perda de partículas pelas tubulações longas dos contadores remotos deve ser considerada e avaliada na determinação do que se espera como estado de controle durante o envase.

8. Art. 28

Qual a interpretação para o tempo citado no art. 28? Quando este tempo deve ser observado?

O tempo citado no art. 28 refere-se ao tempo de recuperação da área limpa.

Este tempo é obtido durante a qualificação ou recertificação da área limpa, por meio da dispersão proposital de partículas nesta, acima do limite para seu grau de limpeza, verificando-se na sequência o tempo que a área produtiva demanda para recuperar seu estado de controle.

Este tempo deve ser observado durante a prática produtiva, sempre que atividades perturbadoras do estado de controle, aqui agrupando todas que não são realizadas obedecendo ao comportamento asséptico requerido para a área limpa (ex.: limpeza; manutenção), antes que as atividades produtivas sejam reestabelecidas.

O tempo de recuperação citado no art. 28 é uma recomendação, e poder ser maior ou menor, de acordo com os dados experimentais obtidos pela empresa. O importante é que seja respeitado por procedimento, sempre que a área limpa for perturbada, antes que qualquer operação produtiva seja reestabelecida.

9. Art. 34

No caso de envase em área Grau C, como se daria a avaliação do monitoramento lote a lote?

A norma não estabelece uma frequência de monitoramento para as áreas Grau C ou D. Inclusive não estabelece a necessidade de ser lote a lote.

Cabe a cada empresa, por meio do Gerenciamento de Risco na Qualidade, definir a frequência do monitoramento para estas áreas.

10. Art. 36

Qual o entendimento para “limites recomendados” no que se refere aos limites do quadro constante no art. 36?

O entendimento da GGFIS será que os limites presentes no quadro do art. 36 representam o teto para o estabelecimento de especificações internas de controle de contaminação microbiológica no que se refere a amostragem volumétrica ativa, placas de sedimentação, placas de contato e luvas de operadores.

O emprego do termo “recomendado” determina que tais limites não devem ser internalizados pelos fabricantes de medicamentos estéreis de modo automático, pelo contrário, cada fabricante tem a obrigação com base nos seus dados históricos de monitoramento ambiental e de pessoal, conjuntamente com os dados dos estudos de validação do processo asséptico (quando aplicável), de definir os limites de alerta e de ação que representam o estado de controle de sua área limpa.

Portanto, recomenda-se um teto, mas na rotina, os limites de alerta e de ação devem ser estabelecidos com base na interpretação estatística dos dados de monitoramento, definindo especificações que representem o estado de controle da área limpa em questão.

O uso dos limites máximos recomendados no quadro do art. 36 não será admitido como limites de alerta ou de ação, sem a comprovação estatística prévia, de que estes representam o estado de controle da área.

11. Art. 48

Qual o entendimento acerca de "quando o processo de envase é lento"?

E quais tipos de recipientes são considerados de "boca larga"? Há um diâmetro a ser informado?

A GGFIS não exemplificará as situações do Parágrafo Único do art. 48 que possam levar a necessidade do envase de produtos esterilizados terminalmente em área grau A, ao invés de C.

Cabe à empresa, entro do Gerenciamento de Risco à Qualidade, identificar, analisar, avaliar e reduzir os riscos relacionados ao envase.

Os fatores citados no parágrafo único (envase lento, diâmetro grande da boca do frasco) devem ser analisados em conjunto com outros fatores de risco, como por exemplo o potencial nutritivo da solução envasada, a estratégia de esterilização empregada (sobremorte ou outra), os dados de carga microbiana (*biodurden*), o tempo de espera definido entre o envase e a esterilização terminal, dentre outros.

A análise de risco efetuada deve estar disponível quando solicitada pela equipe inspetora.

12. Art. 74 § 2º

Sabendo-se que no estado de repouso uma antecâmara grau D possui a mesma especificação de partículas não viáveis de um grau C em operação, a concepção de ter o mesmo grau da área a qual fornece acesso seria atendida? (nesse caso, a área atendida seria grau C)

A correlação deve ser realizada comparando-se a especificação em repouso com repouso e operação com operação.

Ademais salienta-se que a necessidade da antecâmara fornecer a mesma classificação da área a qual fornece acesso, disposta no §2º do art. 74, refere-se à última antecâmara.

Assim sendo, se temos uma área de envase classificada como B, a antecâmara que lhe fornece acesso também deve ser B. Em outras palavras, durante a certificação, ambas as áreas devem atingir a especificação do Grau B para repouso, como também a especificação do Grau B em operação.

Por último salienta-se que não é correto afirmar que a norma estabelece que a área limpa pode saltar para o grau de limpeza posterior quando em operação.

Na verdade, o grau de limpeza de uma área apresenta uma especificação para a condição em repouso e outra para a condição em operação, assim uma área é classificada como Grau C quando atender a especificação de Grau C em repouso

(0,5µm: 352.000/ 5µm:2.900) e quando atender a especificação de Grau C em operação (0,5µm: 3.520.000 / 5µm: 29.000).

13. Art. 74 § 3º

Em quais ocasiões seria necessário o uso de antecâmaras separadas para entrada e saída?

Cabe ao Gerenciamento de Risco da Qualidade da empresa a definição.

Um exemplo seriam as situações onde o fluxo de entrada e saída é elevado, onde o emprego de antecâmaras diferentes para a entrada e saída serviria como estratégia de aumento do controle da contaminação dentro da área limpa.

14. Art. 76

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

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

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

15. Art. 77

Favor esclarecer o artigo

A demonstração requerida no artigo refere-se ao teste de fumaça (smoke test), devendo este ser realizado na qualificação inicial da área, com repetição quando de alguma alteração no sistema de ar ou nos equipamentos abaixo deste, que possam influenciar o paralelismo do fluxo anteriormente demonstrado.

16. Art. 84 § 2

“como circulação constante a uma temperatura superior a 70 graus”. É uma recomendação, e não mandatório? Há outras possibilidades?

É uma recomendação em direção da tecnologia de circulação mais eficiente para o controle da contaminação da água para injetáveis.

Outras tecnologias podem ser usadas, como por exemplo ozonização, cabendo à empresa demonstrar que seu sistema para água para injetáveis, produz e circula água sem contaminação.

Baixos níveis de recuperação constantes de carga microbiana devem ser interpretados como presença de biofilme e não como um sistema que produz água com contaminação abaixo da especificação para água para injetáveis.

17. Art. 93 Parágrafo Único

Compartilhamento de áreas de produtos de biológicos, por exemplo, vacinas de vírus vivo ou atenuado e outras vacinas podem ser compartilhadas?

A norma veda claramente o compartilhamento de instalações destinadas a medicamentos estéreis obtidos de fontes não microbiológicas com medicamentos obtidos de fontes microbiológicas.

A exceção para esta vedação reside em produtos obtidos de fontes microbiológicas que passaram por um processo de inativação, podendo estes, por exemplo, serem envasados na mesma área compartilhada com produtos de origem não microbiológica.

A questão posta, entretanto, é: Em uma área dedicada a produtos de origem microbiológica, uma vacina de vírus vivo (ex.: sarampo) poderia ser produzida/ envasada na mesma área destinada a um outro produto microbiológico inativado (ex.: vacina influenza)?

A resposta é que a norma não veda esta estratégia, entretanto, a Anvisa considera que sempre que possível, tal estratégia deve ser um risco evitável devido ao enorme potencial de dano quando da falha.

Entretanto, se escolhida, o fabricante deve por meio do gerenciamento de risco garantir que:

- A área produtiva quando do manuseio de organismos vivos funciona em sistema de autocontenção, inclusive com o pessoal envolvido segregado a esta área, sem chance de circulação para outras áreas produtivas;
- O regime produtivo deve ser em campanha e ao final deste, os procedimentos de *changeover* devem ser validados no sentido de que demonstrem a descontaminação eficiente de toda a área e de todos os equipamentos utilizados;
- O uso de sistemas fechados e utensílios descartáveis deve ser preferido quando desta abordagem;
- O desenho dos equipamentos e da instalação, os fluxos de material e pessoal, os controles microbiológicos e a natureza do organismo vivo devem ser avaliados também como parte da análise de risco.

18. Art. 96

O que se entende por “esterilização terminal de produtos parametrizada por sobremorte” e “sistemas de liberação paramétrica”?

Uma esterilização terminal de produtos parametrizada por sobremorte é aquela em que os parâmetros críticos do ciclo de esterilização, por críticos definindo aqueles que influenciam a cinética da morte microbiana, são dimensionados para prover uma letalidade de 12 logs em população microbiana considerada como pior caso em termos de probabilidade de contaminação do produto.

É uma estratégia de esterilização utilizada quando não se pretende monitorar a carga microbiana na rotina.

Ciclos parametrizados por sobremorte asseguram uma probabilidade de uma única amostra não viável da ordem 1×10^{-6} considerando-se uma contaminação de 1.000.000 de UFC de microrganismos pior caso na amostra original.

Ciclos parametrizados por sobremorte são uma garantia da quase impossibilidade de se ter contaminação microbiana ao final do ciclo de esterilização.

O microrganismo pior caso geralmente utilizado para os processos de esterilização por calor único é o *Geobacillus stearothermophilus* que apresenta um D_{121} da ordem 1,5 – 2 min, o que resulta em ciclos calculados de sobremorte com tempo total de 18 a 24 min.

Sistemas de liberação paramétrica são aqueles em que a liberação do produto acabado estéril não se baseia tão somente no teste de esterilidade, mas sim na revisão de todos os parâmetros da produção que possam impactar na esterilidade do produto.

A liberação paramétrica de medicamentos é regulada pela Anvisa na [RDC 112/2016](#).

19. Art. 109

No artigo 96 é esperado que seja realizado 01 Media Fill por turno a cada 06 meses ou é suficiente considerar todos os turnos em um Media Fill (de forma representativa)?

Primeiro, é preciso esclarecer que a norma não mais se refere a *media fill* e sim à validação do processamento asséptico, deixando claro que não somente o envase, mas sim todas as operações assépticas executada na linha produtiva em questão devem ser objetos do estudo.

Posto isso, o requerimento é que a cada 6 meses, cada linha produtiva, por turno, seja desafiada no estudo de validação do processamento asséptico.

Não se espera como regra a formulação de um lote para cada turno. A empresa pode, se entender esta estratégia como a mais viável, formular um tamanho de lote com um volume tal, que possa ser envasado durante os diferentes turnos da empresa, possibilitando que os operadores de cada turno, de acordo com o número máximo de pessoal autorizado em cada área, possam ser qualificados em todas as intervenções inerentes ao processo (troca e reparo de agulhas e tubos, troca dos elementos filtrantes da linha, monitoramento ambiental e de pessoal, paradas da linha, troca e abastecimento de consumíveis como tampas e frascos), bem como nas não inerentes, denominadas como corretivas (remoção de frascos quebrados, desobstrução do fluxo de fracos, etc.).

A duração do processo de envase em cada turno deve ser o suficiente para que todas as intervenções a serem desafiadas por operador sejam testadas e todas as condições desfavoráveis ao processo também o sejam.

A contaminação em um processo asséptico é primariamente uma função dos eventos do que do tempo do processo.

O tempo total do processo deve ser objeto de desafio e, portanto, de estudo, apenas nos casos em que existirem fatores de risco baseados no tempo do processo. Assim, o tempo total e a quantidade de unidades envasadas deve ser o suficiente para que todas as atividades concluídas na análise de risco como impactantes ao processo sejam adequadamente desafiadas.

Agrupar todos os operadores em um turno, com certeza não será prático e realizável, pois o número máximo de operadores dentro da área limpa precisa ser respeitado ao passo que cada um também precisa ter a chance de execução das intervenções inerentes para que seja qualificado.

20. Art. 120

Será obrigatório o uso de indicadores biológicos?

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

21. Art. 123

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

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

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

22. Art. 124

Quando é aplicável uma segunda sonda?

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

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

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

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

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

23. Art. 128

No primeiro parágrafo do artigo 128 diz que "A instrumentação de controle deve, normalmente, ser independente da instrumentação de monitoramento e dos quadros de registros". Será exigido pela Agência a instrumentação separada de controle e monitoramento / quadros de registro? (Checar tradução do Parágrafo 4)

A tradução do §4º está correta.

Entretanto, este deve ser interpretado em conjunto com o §1º. O §1º diz que normalmente a instrumentação utilizada para controle deve ser diferente da utilizada para o monitoramento. Neste contexto, o §4º pede a verificação durante o ciclo, da instrumentação de controle contra os registros gráficos da instrumentação de monitoramento.

Não se vislumbra, portanto, uma obrigatoriedade, devido ao uso do termo “normalmente” de que as instrumentações sejam separadas.

Entende-se que esta é a situação esperada. Quando não corresponder à empresa, esta deve certificar por meio de análise de risco, que o uso de uma instrumentação comum é aceitável para o seu processo.

24. Art. 128

Necessariamente deve ter redundância?

Não.

É uma decisão fruto do QRM analisando-se a chance de falha da sonda original e o risco disto para o processo.

25. Art. 132

O que é Qualidade Adequada nesse artigo?

Refere-se a qualidade adequada para utilização em autoclave.

As empresas devem observar como referência técnica, por exemplo, a EN 285.

Os seguintes parâmetros devem ser testados no vapor utilizado para autoclave:

- Gases não condensáveis ($\leq 3,5\%$) – ar e CO_2 quando presentes no vapor podem atuar como isolantes térmicos e também podem impactar na temperatura do vapor saturado.
- Vapor superquente (não superior a 25°C) – A presença de vapor superaquecido, devido a sua alta energia potencial, pode danificar a carga, seja pelo derretimento dos frascos plásticos ou pela carbonização dos papéis utilizados como envoltórios, quando da condensação deste durante o ciclo de autoclavação sobre a carga.
- Secura do vapor ($>0.95 \text{ w/w}^*$) – A presença de vapor sem o nível apropriado de umidade pode comprometer o nível de garantia de esterilidade da carga, uma vez que o vapor *molhado* não entrega o mesmo nível de energia para a carga.

Em relação a aditivos, a água de entrada do gerador de vapor não deve conter substâncias capazes de danificar a autoclave ou a carga.

26. Art. 154

O teste da integridade do filtro deve ser feito antes e depois do envase?

Sim.

O artigo é claro, a avaliação da integridade do filtro deve ser feita antes e depois do envase de acordo com os parâmetros correlacionados com o desafio bacteriano durante sua validação.

27. Art. 154

Fala-se da verificação do filtro imediatamente após o uso. Qual a interpretação quanto ao tempo?

Não há um tempo mínimo ou máximo, entretanto, recomenda-se que a informação quanto à integridade do filtro após seu uso seja obtida o mais rápido possível, uma vez que o conhecimento tardio pode invalidar as chances de reprocessar o lote, por nova filtração, pois o lote não filtrado adequadamente será considerado como não estéril e o *holding time* referente ao produto formulado não filtrado pode ter sido extrapolado.

A capacidade da empresa realizar rapidamente o teste depende do fato desta realizar o teste no filtro molhado pelo produto ou no filtro molhado por outra solução.

É desejável que a empresa realize o teste de integridade no filtro molhado pelo produto logo após aquele tenha sido utilizado para a filtração deste.

O teste no filtro molhado pelo produto propicia que a empresa teste o filtro nas condições correspondentes ao final do processo, dispensando uma etapa de enxague para remover o produto da membrana.

O enxague do produto e o teste com água pode levar a uma falsa falha no teste de integridade, motivada pela remoção incompleta do produto quando este tiver uma tensão superficial menor do que a da água, o que por consequência levaria a um menor ponto de bolha. O inverso também é possível, sobretudo para produtos com maior tensão superficial ou viscosos, o que pode levar inclusive ao mascaramento de falhas.

Para que o teste possa ser realizado de maneira mais rápida ao final do processo com o produto, os parâmetros do teste de integridade com o produto devem ser obtidos durante a validação do filtro, devendo estes serem correlacionados com o desafio bacteriano.

28. Art. 162

Item deve ser sujeito à transitoriedade. Para bolsa flexível também se aplica o teste de integridade?

A Anvisa concorda com a necessidade de transitoriedade para o art. 162, tendo já proposto uma transitoriedade de um ano nas Disposições Finais, especificamente no art. 175.

No momento aguardamos contribuições adicionais dos sindicatos e associações quanto ao prazo ideal de transitoriedade para este item.

Em relação às bolsas flexíveis, a Anvisa consultará países membros do PICs quanto à aplicabilidade.

29. Art. 167

A rejeição dos frascos sem tampas ou com tampas deslocadas pode ser realizada manualmente por meio da detecção visual?

Sim.

O importante é que a verificação seja feita antes da crimpagem, pois frascos com tampas deslocadas podem se tornar indetectáveis após a crimpagem.

III. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE INSUMOS E MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1. Art. 4

Corrigir a tabela. A publicada está sem cor.

A tabela será corrigida no RAC.

Para todos os fins considerar a constante na página 28 do documento [PICs original](#).

IV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

V. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS

VI. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

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

1. Art. 6

Seria possível substituir a terminologia “procedimento validado” por “procedimento efetivo/oficializado/vigente”?

Não.

O original PICs utilizada a mesma terminologia:

*“It is permissible to sample only a proportion of the containers where a **validated** procedure has been established to ensure that no single container of starting material will be incorrectly identified on its label.*

This validation should take account of at least the following aspects:”

Como conceito básico de validação é a comprovação de que algo produz o resultado esperado, a empresa deve se ater a este conceito e comprovar que consegue demonstrar que a empresa fabricante do IFA tem o resultado esperado para os itens descritos nos incisos de I a IV do §1º.

2. Art. 6

Com relação à amostragem de uma barrica de estéril, pode ser evitado sem a abertura da barrica por uma amostragem separada enviada pelo fabricante?

Os riscos inerentes a essa questão devem identificados, analisados e avaliados no gerenciamento de risco.

A qualificação do fabricante deve ser capaz de garantir, pelos resultados de auditoria e de análises confirmatórias em um número suficiente de recebimentos, que uma amostra satélite é confiável.

Outra saída para a não abertura de recipientes estéreis para a identificação individual é a adoção de recipientes com janelas transparentes ao método de identificação utilizados.

3. Art. 6 §2º

Qual o entendimento da ANVISA para o termo "planta monoprodutora?"

Refere-se a um sítio que realiza a fabricação de um único insumo farmacêutico ativo.

4. Art. 6, §2º

Quanto ao Artigo 6, §2º, a isenção dos testes de identificação de todos os recipientes é permitida quando considerados os itens I (planta monoprodutora) e II (recipiente lacrado do fabricante) ou podemos considerar quando atender um dos itens? Na RDC 17 consta a palavra "ou", porém na instrução normativa a palavra foi excluída.

Ainda sobre o tema, sugiro a inclusão da definição de planta mono produtora. Uma planta que fabrica por exemplo lactose malha 100, lactose malha 200, malha 80 é considerada planta mono produtora?

Em relação à primeira pergunta, o entendimento é que quando da realização satisfatória da validação prevista no §1º, possa-se adotar o teste de identificação apenas em uma proporção dos containers nos casos citados no inciso, ou seja, tanto no primeiro caso como no segundo caso.

O original utiliza a terminologia “*could be accepted for*”, o que também caracteriza que os dois casos são aceitáveis.

Assim, mais uma vez, cumpridos os requisitos do §1º, a identificação poderá ser realizada em uma proporção dos recipientes tanto para o caso citado no inciso I como para o caso citado no inciso II do §2º.

Em relação à segunda pergunta, visualize a [resposta anterior](#), no que reafirmamos que no exemplo citado a planta não é monoprodutora. Inclusive, em uma situação que temos um mesmo insumo, com duas especificações diferentes devido a particularidades da rota de síntese, como únicos produtos de uma planta, esta não será considerada monoprodutora.

O critério para a definição como monoprodutora é o risco da troca. Uma planta pode ser considerada monoprodutora se todas as saídas daquela planta puderem ser utilizadas de modo intercambiável no produto sem dano à qualidade do mesmo ou violação ao seu registro sanitário.

5. Art. 6 §3º

Qual a interpretação/entendimento para improvável?

O entendimento é que para as situações citadas no §3º será improvável que a empresa consiga por meio do gerenciamento de risco demonstrar que os riscos foram controlados quando da supressão do teste de identidade por recipiente.

Portanto, trata-se de uma possibilidade não encorajada pela Agência.

Quando aplicada, uma análise de risco robusta deve ter sido aplicada, e os riscos oriundos dos condicionantes do §1º e §2º devidamente controlados a um nível aceitável.

6. Art. 8

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

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

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

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

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

1. Art. 2º

Os medicamentos classificados como soluções oftálmicas estão classificados nesse artigo?

É necessário o uso de WFI (Água para Injetáveis) para a produção de tais medicamentos?

Não. Colírios e soluções oftálmicas tem as diretrizes complementares de fabricação dadas no documento [IN - Diretrizes complementares à fabricação de medicamentos estéreis](#).

Em relação à segunda pergunta, temos que as soluções oftálmicas são soluções estéreis e, portanto, neste contexto devem ser fabricadas com uma qualidade de água que minimize o risco de contaminação microbiana do produto acabado. Dentro deste contexto, pode vir a ser necessária a utilização, de acordo com o gerenciamento de risco, de água de qualidade superior à água purificada.

Utilizando-se como referência bibliográfica o documento [Guideline on the quality of water for pharmaceutical use](#), as soluções oftálmicas tem como mínima qualidade de água recomendada a água purificada (Table 1 – Linha 140). Entretanto, como dito no parágrafo anterior o Gerenciamento de Risco da empresa deve considerar os riscos desta, e decidir sobre o processo.

2. Art. 3º

O que é esperado como medidas especiais de prevenção a serem adotadas para os medicamentos líquidos, cremes e pomadas?

O art. 3º faz parte da introdução da IN.

As medidas complementares esperadas para esta classe de produtos são descritas no corpo do Capítulo III do documento.

3. Art. 6º

As áreas de produção devem ser adequadamente insufladas com ar filtrado. Espera-se a classificação quanto ao grau de limpeza dos ambiente produtivos? Áreas de produção adequadamente insufladas com ar filtrado, trata-se de filtro terminal?

Sim. Por tratar-se de produtos com elevada propensão à contaminação microbiana, espera-se que tais áreas sejam classificadas quanto ao grau de limpeza. Tal classificação deve ser confirmada na qualificação inicial, nas recertificações e como parte do monitoramento ambiental e de pessoal.

O Grau específico das áreas limpas não é estipulado ou padronizado e, deve ser definido por cada empresa no Gerenciamento de Risco da Qualidade.

O emprego de filtro HEPA terminal pode vir a não ser necessário de acordo com o grau de limpeza escolhido e preocupações quanto a contaminação cruzada avaliadas no gerenciamento de risco. Dependendo do Grau de limpeza e da necessidade de contenção, o filtro HEPA terminal tanto no insuflamento quanto na exaustão das áreas, pode vir a ser necessário.

4. Art. 9º

É esperado algum controle adicional ao preconizado atualmente na RDC 17 e no Guia de Sistema de Água?

O esperado pelo artigo é que a água utilizada no processo desta classe de produtos tenha como qualidade mínima a água purificada, e que o sistema de geração e distribuição seja monitorado por um procedimento aprovado, ou seja, não existem alterações em relação ao anteriormente cobrado.

5. Art. 10

Não tem capítulo de água, pode seguir o guia da Anvisa? A RDC-17/2010 tinha a previsão.

As empresas devem seguir as especificações ditadas nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa e utilizar-se das demais referências bibliográficas existentes para a qualificação, validação, manutenção, operação, limpeza e monitoramento de seus sistemas de água.

O importante é que as ações estejam embasadas em gerenciamento de risco.

6. Art. 12

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

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

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

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

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

7. Art. 14

Que tipo de precauções são esperadas para manutenção da homogeneidade durante o envase?

As necessárias de acordo com o conhecimento adquirido durante o desenvolvimento do produto, validação e produção em rotina.

Estas podem se estender a utilização de sistemas de circulação contínua com agitação durante o envase.

IX. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS AEROSSÓIS DOSIMETRADOS PRESSURIZADOS

X. DIRETRIZES COMPLEMENTARES A SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

1. Geral

Serão aceitos pelo auditor de qualquer esfera, municipal inclusive documentações descritas no idioma inglês? Por exemplo as políticas globais e alguns documentos de fabricantes estão descritas somente em inglês.

Os documentos podem estar descritos em outro idioma desde que a tradução simultânea seja oferecida no ato da inspeção.

2. Art. 3º inciso IV

Solicitação de esclarecimento do item.

O termo “*negócio*” refere-se ao objeto de ação do sistema informatizado. O objeto que busca ser gerenciado, operado ou controlado pelo sistema informatizado.

3. Art. 30, Parágrafo único

Como é o monitoramento periódico? Qual é o período?

Deve ser empregado um conceito de ciclo de vida onde a frequência de revisão da integridade dos dados de *back up* deve ser estabelecida como parte de uma estratégia de verificação continuada (fase 3) deste sistema.

Assim, por meio de um protocolo específico, parâmetros críticos do sistema informatizado serão verificados em intervalos definidos na rotina durante a vida útil do sistema.

4. Art. 33

Seria possível inserir a frase no início do Art 33: "Baseado em análise de risco o sistema..."?

A tradução atual difere do texto original em inglês, sendo que a reivindicação posta na pergunta é justa.

O texto original apresenta-se como:

“Consideration should be given, based on a risk assessment, to building into the system the creation of a record of all GMP-relevant changes and deletions (a system generated “audit trail”). For change or deletion of GMP-relevant data the reason should be documented. Audit trails need to be available and convertible to a generally intelligible form and regularly reviewed.”

A tradução atual será alterada para:

Art. 33 Baseada em uma análise de risco deve ser considerada a construção de um sistema de trilha de auditoria de todas as deleções ou alterações relevantes às Boas Práticas.

§1º. Para alteração ou exclusão de dados relevantes para as Boas Práticas de Fabricação, a razão deve ser documentada.

§2º. As trilhas de auditoria devem estar disponíveis e devem ser passíveis de serem apresentadas em um formato inteligível quando disponibilizadas.

§3º. As trilhas de auditoria devem ser revisadas regularmente.

5. Art. 42

Poderia informar se *Quality Agreements* com vendors podem valer para assinatura eletrônica (Art 42. I.)?

Não foi possível entender a razão da pergunta.

O autor deve fornecer nova pergunta, explicando melhor a dúvida no P&R dinâmico.

6. Art. 42 inciso II

Qual a expectativa para o inciso II do art. 42? É possível manter a rastreabilidade da remoção dos dados/informações pelo *audit trail*?

A expectativa é que os documentos uma vez assinados eletronicamente não possam ter a assinatura removida ou que quando da possibilidade de remoção, esta seja precedida de justificativa para tal e dos dados temporais, com o armazenamento permanente destas informações na trilha de auditoria do sistema.

7. Art. 43

Podemos considerar que a Anvisa aceitará um processo de Produção sem Papel, baseado em receitas eletrônicas gerenciada por sistema validado e com isso permitir a documentação do lote armazenada em meio eletrônico sem a necessidade de impressão?

Desde que cumpram com as diretrizes de VSC não existe nenhum impedimento por parte da Anvisa para a aplicação de sistemas informatizados para as instruções de fabricação e embalagem.

Considerando os benefícios desta tecnologia, a Anvisa inclusive apoia a migração do papel para estes sistemas.

8. Art. 43

Verificar a questão do acesso aos sistemas de liberação de lotes estar restrito ao RT?

Conforme explicado na resposta ao [inciso XV do art. 8º](#), o termo “*Authorized Person*” neste ponto do texto aparece com sentido operacional e, por tal motivo, será alterado na CP 653 para “*pessoa delegada pelo sistema de qualidade*”.

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

XII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS

1. Art. 33

Poderia esclarecer a qual tipo de modificação se refere o art. 33?

Em algumas situações, sobretudo quando da realização de estudos mascarados do tipo duplo-cego, é necessário que o produto comparador seja modificado farmacotecnicamente para não permitir sua fácil identificação pelo paciente ou pelos pesquisadores envolvidos.

Essa descaracterização do produto comparador é realizada para que tanto o paciente quanto os pesquisadores não tenham suas percepções ou conclusões enviesadas por noções pré-concebidas em relação aos tratamentos integrantes do estudo.

O artigo prega que sempre que qualquer alteração farmacotécnica for realizada no produto comparador, esta deve dispor de comprovação prévia quanto à ausência de impacto na biodisponibilidade e estabilidade do comparador.

2. Art. 42, §3º

Avaliar alteração do termo “Descaracterização” presente no §3º para “cegamento”.

Estamos de acordo com a proposta.

O termo será alterado na CP 653 via RAC.

3. Art. 44

Esclarecer se “embalagem exterior” se refere a “embalagem secundária”. Esclarecer se “recipiente primário” se refere a “embalagem primária”.

Os termos podem ser entendidos como proposto, entretanto, não será necessário o rigor regulamentar aplicável a uma embalagem primária ou secundária nestes casos.

4. Art. 47

Esclarecer se o importador também poderá realizar a atividade descrita no art. 47.

A atividade é de responsabilidade do patrocinador do estudo, devendo ser realizada por local autorizado como fabricante conforme exigido no §3º.

A realização em local de pesquisa pelo ou sob a supervisão do farmacêutico do centro de ensaios clínicos, ou outro profissional de saúde, pode ser justificada e requerida como exceção à autoridade sanitária, no caso a Anvisa, conforme as diretrizes do §4º.

5. Art. 57 e 62

Há diferença do emprego do termo “liberação” entre o artigo 62 e o 57?

Não.

Referem-se à mesma etapa.

6. Art. 61

Poderia esclarecer qual outra regulamentação local deveríamos seguir? Caso não haja, solicitamos a remoção do trecho “permitido de acordo com as regulamentações locais”.

Seriam as diretrizes da agência para regulamentação de ensaios clínicos. [RDC 9/2015](#).

7. Art. 67

Esclarecer quem poderia exercer o papel de “Responsável Técnico”. Poderia ser alguém da equipe de qualidade (inclusive globalmente) que teria autorização para aprovar?

Deve ser o Responsável Técnico do estabelecimento patrocinador do estudo.

XIII. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS

XIV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES À QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

1. Art. 3º Inciso V

Qual o conceito de Ciclo de Vida no processo de validação e qualificação?

A GGFIS disponibilizará na primeira semana de agosto um Curso a Distância na sua plataforma de ensino *on line*.

O curso será aberto, sem limite de vagas, oferecendo a todos a oportunidade de se aperfeiçoarem nestes novos conceitos.

Por enquanto, recomendamos a leitura dos seguintes documentos para uma ambientação com o tema:

- [Process Validation: General Principles and Practices \(FDA – 2011\)](#);
- [Process Validation Lifecycle Approach: A Return to Science \(PDA & ISPE Joint New England Chapter Process Validation Event Sep 16, 2015\)](#)
- [FDA Lifecycle Approach to Process Validation— What, Why, and How? \(PQ Forum. Paul L. Pluta\)](#)
- Technical Report nº 60 – Process Validation – Lifecycle Approach (PDA)¹

2. Art. 3º Inciso VII

Espaço de desenho. Exemplificar de maneira prática de forma a esclarecer melhor a definição.

O conceito apresentado na IN deriva do ICH Q8 e não pode ser alterada.

Basicamente, pode definir-se o espaço de desenho como uma combinação das faixas de todos os atributos e parâmetros que são caracterizadas como capazes de gerar um produto dentro da especificação em um determinado processo.

A construção do espaço de desenho perpassa por análise de risco, seguida de experimentação por DoE.

3. Art. 7º

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

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

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

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

¹ Acesso restrito. Documento não público.

4. Art. 11 Item V

Gostaria de esclarecimento quanto ao que é esperado para o Artigo 11, item V: Orientação sobre o desenvolvimento de critérios de aceitação.

Informação geral para alguns dos tópicos do PMV em que a empresa deseja determinar qual é a estratégia para determinação de limites de aceitação, quando estes são utilizados no contexto da validação.

Exemplos:

Exemplo 1 – Parte do PMV referente a validação de limpeza.

Nos estudos de validação de limpeza as abordagens aceitáveis para determinação dos limites de aceitação para a contaminação carregada serão, em ordem do que for menor:

- *Permitted Daily Exposure;*
- *1/1000 da Dose Diária Mínima do Contaminante na Dose Diária Máxima do Subsequente;*
- *10ppm*

Exemplo 2 – Parte do PMV referente a validação dos processos de esterilização por calor úmido.

Em todos os processos de esterilização por calor úmido utilizados na empresa, não deve ser admitida uma letalidade menor que 12 reduções logarítmicas para o microrganismo pior caso em cada configuração de carga.

Trata-se, portanto, de informação de caráter geral em relação às abordagens consideradas aceitáveis pela organização.

5. Art. 29

Qualificação de desenho, TAF e TAL são aplicáveis também para equipamentos de laboratório?

Difícilmente equipamentos de laboratório são projetados para a aplicação de um cliente em particular. Neste sentido a extensão da Qualificação de Desenho diminui quando comparada a por exemplo, um sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado que fora projetado exclusivamente para um cliente em particular.

Na verdade, os equipamentos de CQ resultam da produção em série de um mesmo projeto.

Nestes casos a Qualificação de Desenho é ainda necessária, mas será resumida a verificar que as especificações técnicas e funcionais do equipamento atendem aos requisitos do usuário.

Equipamentos produzidos em série, sem personalizações que possam incorrer em falhas inesperadas, podem ter a necessidade de execução de TAF e TAL dispensada, visto que não existem riscos consideráveis que exijam a detecção prematura de falhas no fluxo da qualificação.

6. Art. 35

A qualificação de instalação combinada com a de operação em um único protocolo é exclusividade dos equipamentos menos complexos?

Não.

O propósito da qualificação ser estruturada sequencialmente em ERU→QD→TAF→TAL→QI→QO→QP é fornecer uma sequência lógica de desafios ordenados de acordo com a fase de compra, instalação ou operação do equipamento.

Equipamentos menos complexos ou equipamentos que tiveram os requisitos técnicos e funcionais extensivamente desafiados nas etapas de TAF e TAL, podem se beneficiar de protocolos mais simples nas etapas de QI e QO, possibilitando inclusive sua junção em um único protocolo.

7. Art. 37

Os procedimentos padrão de operação e limpeza, o treinamento dos operadores e os requisitos de manutenção preventiva devem ser finalizados junto ao final da QO?

Não obrigatoriamente.

O requisito é que a QO fornece a documentação e as atividades de suporte para a conclusão dos elementos citados na pergunta, permitindo sua finalização.

Como regra todos os elementos citados na pergunta devem estar finalizados antes da utilização do equipamento em algum processo, ou seja, antes do início da Qualificação de Performance.

8. Art. 43

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

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

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

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

Assim, entra em contexto a Fase 3, no qual os CQA e CPP continuam a ser monitoradas durante a produção comercial, da mesma forma que foram durante a Fase 2, até que se adquira confiança estatística de seu controle. Os CQA e CPP de menor variabilidade serão eliminados da Fase 3 primeiramente, os de maior Por avaliação toxicológica, é esperado que se use PDE, ADE ou LD50?confiabilidade.

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

9. Art. 43

Os lotes integrantes da Fase 3 de validação (verificação continuada) podem ser liberados comercialmente?

Sim, é esperado que os lotes integrantes da Fase 3 sejam comercializados após sua liberação pelo sistema de qualidade farmacêutico da empresa.

A Fase 2 é a responsável por confirmar o desempenho do processo na escala comercial e por certificar que o processo produz o produto comercialmente da forma adequada.

A decisão de iniciar a distribuição comercial do produto ocorre ao final da Fase 2.

10. Art. 51

O lote comercial é variável, o lote mãe pode gerar vários lotes filhos de tamanhos diferentes. O que será considerado o lote comercial?

A exigência de mesmo tamanho entre o lote de validação e os lotes comerciais refere-se ao bulk.

A partir deste bulk diferentes combinações de apresentação podem ser geradas, sem a necessidade que todo o bulk seja transformado em uma única apresentação.

11. Art. 58

O que exatamente o art. 58 exige que esteja disponível às inspeções de BPF?

Toda a documentação de desenvolvimento passa com a nova normativa a ser objeto das Boas Práticas, portanto, todos estes itens devem seguir as Boas Práticas de Documentação e estarem prontamente disponíveis durante as inspeções.

Portanto, todos os requisitos de Fase 1 devem ser geridos dentro das Boas Práticas de Documentação.

Para garantir uma transitoriedade entre o modelo anterior e o novo, a GGFIS inserirá um dispositivo na norma, que trará aplicabilidade deste novo requisito apenas aos produtos que tiverem o desenvolvimento iniciado após 180 dias de vigência da norma.

12. Art. 61

Em quais situações o produto pode ser liberado comercialmente sem conclusão da Fase 2 de validação?

Apenas nos casos em que existe forte benefício em relação à saúde do paciente.

Baixa demanda comercial, por exemplo, não é considerada neste caso.

13. Art. 84

Esse item cabe para IFA e excipiente?

Nenhum artigo da seção citada estabelece essa aplicabilidade.

A decisão da empresa quanto ao item deve observar as outras legislações aplicáveis e o seu gerenciamento de risco.

14. Art. 85

Há a necessidade de validação ou apenas de verificação?

Os requisitos do art. 85 devem ser analisados em conjunto com os requisitos da CP 343.

De maneira geral, respondemos, que em médio prazo, de acordo com a transitoriedade dada no texto final da CP 343, a Anvisa exigirá o monitoramento (verificação) de todas as cargas farmacêuticas transportadas, exigindo também o controle nas situações em que este seja necessário à manutenção das condições de transporte especificadas para a carga.

Mesmo quando da validação do transporte, o monitoramento continuará a ser exigido.

15. Art. 89

O que a Anvisa espera de uma validação de embalagem? Pois na instrução normativa fala apenas das qualificações dos equipamentos envolvidos no acondicionamento do produto.

Devido ao processo de embalagem não ser produto específico, na maioria das vezes, a qualificação de desempenho da máquina em vez de uma validação de processo é mais aplicável.

Nesta qualificação deve-se demonstrar que a embaladora é capaz de executar as diferentes configurações requeridas para as embalagens de seus diferentes produtos, não necessitando que isto seja realizado por produto, mas sim por configuração.

16. Art. 105

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

[Veja a resposta ao Inciso V, do art. 3º.](#)

17. Art. 105

Como fazer verificação continuada para produtos que não tem fase 1, ou seja, produtos de linha? É possível justificar a ausência pelas revisões periódicas?

O objetivo de um ciclo de vida, fundamentalmente da Fase 1, é a aquisição de conhecimento quanto ao processo, principalmente o entendimento de suas fontes de variação.

A não realização da Fase 1, obrigava as empresas a descobrirem as fontes de variação de seus produtos, na maioria das vezes, durante sua produção comercial, muitas vezes de maneira acidental como desvios do processo, ou na pior das hipóteses, como resultado de investigações relacionadas a reclamações.

Infelizmente, o conhecimento quanto ao processo, era adquirido quase que por tentativa e erro durante a produção comercial. Com isso, é muito comum a esses produtos, um número elevado de desvios de processo, alterações pós registro, reclamações e recolhimentos.

Ocorre que mesmo nessa situação, com o passar dos anos, o conhecimento quanto ao processo é às vezes adquirido.

Neste contexto, produtos legados que possuem anos de produção comercial, podem conseguir ter um processo enfim controlado quando se analisam as revisões periódicas de qualidade.

Portanto, o primeiro passo para produtos legados é rever os dados históricos e o conhecimento adquirido com o processo em busca da determinação do estado de controle atual do processo. Medidas estatísticas como a capacidade do processo devem ser consideradas nesta etapa.

A estratégia de controle utilizada nos produtos legados também deve ser revista, buscando-se determinar a necessidade de inclusão de novos testes no plano de monitoramento destes produtos.

Após esta revisão, pode-se chegar a três conclusões:

- A – O produto legado está bem controlado e seu desempenho comercial está dentro do controle.
- B – O produto legado não aparenta estar dentro de controle – a análise estatística infere que o processo não está controlado.
- C – O produto legado não está dentro de controle - os dados históricos apontam desvios, reclamações confirmadas, com origem (causa raiz) relacionada ao processo produtivo.

No caso A, nada além da Revisão Periódica da Qualidade que já é realizada precisará ser feito. O conhecimento do processo foi adquirido com a prática.

No caso B, a análise estatística dos dados históricos do processo aponta para a possibilidade de falha, mas na prática esta nunca ocorreu. Neste cenário a empresa deve alterar a estratégia de controle do processo, a intensificando, para que o maior volume de amostragem, altere a análise do produto para “A” ou “C”.

No caso C, será necessária a identificação da fonte de variação, seu controle, ou nos piores casos até mesmo o redesenho do processo por ser passível de controle nas condições atuais. Se alterações ao processo forem necessárias, estas devem perpassar pela Fase 1.

Por último, sendo objetivo, quanto à resposta, a verificação continuada não será necessárias ao produto legado A, mas poderá vir a ser necessária ao B, como uma alteração de sua estratégia de controle ou ao C como uma consequência do redesenho de seu processo.

18. Art. 105

O que seriam os “resíduos de produtos carregados”? E como seria o cálculo do pior caso?

Trata-se do limite de aceitação do contaminante no produto subsequente, conhecido pelo seu termo em inglês *carry over*.

O art. 105 exige que estes limites sejam estabelecidos com base em uma avaliação toxicológica, portanto, o primeiro critério de escolha para este limite deve ser o PDE, conforme anteriormente explicado em resposta ao [art. 170](#) das Diretrizes Gerais de Boas Práticas.

Considerando que o valor obtido pela abordagem toxicológica geralmente apresenta-se mais alto, com exceção para poucas classes farmacológicas, deve-se utilizar o menor valor entre as estratégias de cálculo aceitas pela Agência.

Paralelamente, a determinação de um pior caso para a validação de limpeza continua seguindo a mesma estratégia, o que muda é a determinação do limite de aceitação, que passa a ser realizada também pela abordagem toxicológica, devendo ser utilizada o menor valor de PDE obtido para os produtos compartilhados.

O produto pior caso como contaminante deve ser reduzido a este valor pelo procedimento de limpeza em processo de validação.

19. Art. 106

Deve ser definido limite inclusive para agente de limpeza volátil (por exemplo, álcool 70%)?

Devem se estabelecidos limites apenas para os agentes de limpeza que possam contaminar os produtos subsequentes.

20. Art. 108

TOC e Condutividade. A dúvida é: o que será considerado “não praticável”?

A única circunstância em que os testes para a detecção de resíduos serão considerados não praticáveis será a inexistência de resíduo a ser quantificado.

Um exemplo para esta situação, seriam macromoléculas biológica (peptídeos) limpos por processos destrutivos para esta classe de compostos (limpeza ácida/ básica).

Em situações onde o resíduo do produto anterior é comprovadamente destruído pelo processo de limpeza empregado será permitido a utilização de métodos inespecíficos ao resíduo.

21. Art. 111

O artigo cita campanha em tempo e/ou numero de lotes. Pode ser considerado apenas o número de lotes fabricados independente do tempo?

Não.

Ambos fatores são críticos e devem ser estabelecidos como critérios para determinação do fim da campanha, sendo esta finalizada pelo critério que for atingido primeiro.

22. Art. 112, Parágrafo Único.

Quais os critérios de desempate para definir a maior criticidade? Toxicidade ou solubilidade devem ser considerados como primeiro critério?

A definição do pior caso como contaminante deve ser realizada com base na solubilidade e na dificuldade de limpeza.

Outros parâmetros como a toxicidade devem ser utilizados para fins de desempate.

23. Art. 116

Se determinado material não é ponto crítico do equipamento, deve ser inserido como ponto de amostragem? Mesmo que seja um ponto de fácil limpeza, apenas pelo material em contato com o produto?

Não.

Não deve ser inserido se não se apresenta como um ponto de desafio para o processo de limpeza.

24. Art. 119

É necessário esclarecer a aplicação do artigo.

O artigo estabelece que processos de limpeza manuais devem ser avaliados quanto a sua efetividade por uma estratégia de verificação continuada.

Portanto, de acordo com a frequência estabelecida em protocolo de verificação continuada, os processos de limpeza manuais deveram ser monitorados quanto a sua eficácia, correspondendo este monitoramento a uma execução simplificada da validação inicial. A simplificação deve ser justificada por análise de risco.

25. Art. 127

Solicitação de esclarecimento.

A Seção V trata da validação de processos.

O art. 127 estabelece que os novos requisitos de validação de processos não se aplicam a produtos legados em estado de controle.

XV. DIRETRIZES COMPLEMENTARES ÀS AMOSTRAS DE REFERÊNCIA E RETENÇÃO

1. Art. 4

O inciso I cita que a amostra de matéria prima deve estar na embalagem primária. Ou seja, devemos reter como amostra de referência 1 volume da MP ou ME recebidos (embalagem original)?

De maneira alguma.

O inciso I é transcrito abaixo:

I. amostra de referência: amostras de um lote de matérias-primas, material de embalagem ou medicamento na sua embalagem primária que são armazenadas com o propósito de serem analisada, se necessário, durante o prazo de validade do produto.

O grifo é feito para sinalizar que o termo *na sua embalagem primária* refere-se exclusivamente ao medicamento, não sendo aplicável às matérias-primas ou materiais de embalagem.

2. Art. 8

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

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

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

3. Art. 8

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

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

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

4. Art. 9

Essas situações são exemplos?

Sim. Exemplos não exaustivos.

5. Art. 11

Em qual local deve ficar a amostra de referência do medicamento quando se tratar de registro de clone?

Abaixo fazemos a transcrição dos artigos que versam sobre a armazenagem das amostras de referência.

Art. 7º. É obrigação do fabricante, importador ou do local de liberação do lote manter amostras de referência e/ou retenção para cada lote de produto finalizado e, para o fabricante manter amostras de referência dos lotes de matérias-primas e/ ou intermediários.

(...)

Art. 23. As amostras de referência possuem finalidade analítica e, por consequência, devem estar convenientemente disponíveis para o laboratório que detém a metodologia validada para seu teste.

§1º. Em se tratando das amostras de referência de matérias-primas e materiais de embalagem utilizados na fabricação de medicamentos, o armazenamento deve corresponder ao local de fabricação do medicamento.

§2º. Em se tratando de amostras de referência de produtos finalizados, o armazenamento deve corresponder ao local original de fabricação

(...)

Art. 25. As amostras de retenção devem, preferencialmente, ser armazenadas no estabelecimento onde o Responsável Técnico executa a certificação dos lotes para a venda.

Parágrafo único. Este local deve dispor de livre acesso às autoridades sanitárias.

Art. 26. Quando mais de um estabelecimento estiver envolvido na cadeia de fabricação, embalagem, análise, importação e liberação final de lotes, a responsabilidade pela coleta e armazenamento de amostras de retenção deve ser definida em contrato entre as partes envolvidas.

A interpretação aplicável será:

- O art. 7º não define o local de armazenagem do local de referência, por utilização a conjunção “ou”, deixando esta definição para os art. 23, 25 e 26. No original em inglês as seções pertinentes a estes artigos são inclusive chamadas no art. 7º.
- O art. 23 dispõe claramente que as amostras de referência do medicamento devem ser armazenadas no local de fabricação deste.

- O art. 26 determina que o armazenamento das amostras de retenção deve corresponder ao local de liberação do produto.

Assim sendo, a interpretação aplicável é:

- Fabricantes localizados em território nacional: Devem manter a amostra de referência ou a de retenção. O termo “ou” é justificado pela intercambialidade destas prevista no art. 6º.
- Fabricantes localizados fora do território nacional: Devem manter a amostra de referência ou a de retenção. O termo “ou” é justificado pela intercambialidade destas prevista no art. 6º.
- Importadores: Devem manter a amostra de retenção, pois correspondem ao local de liberação em território nacional.

No caso específico do clone, em se tratando de fabricação em território nacional, a amostra de referência ou retenção deve ser armazenada no fabricante. Tratando-se de fabricação fora do território nacional, a amostra de retenção do clone deve ser mantida no importador.

6. Art. 14

Amostra de referência deve ser mantida na embalagem de venda?

Não.

A amostra de referência deve ser mantida na embalagem primária apenas.

Para que esta seja intercambiável com a amostra de retenção, os demais constituintes da embalagem de venda, devem ser armazenados também como amostras de referência (bula, cartucho, dispositivos, materiais impressos, etc.).

O armazenamento de amostras de referência é viável no lugar das amostras de retenção para produtos com grande número de unidades individuais, como as embalagens múltiplas e/ou hospitalares.

7. Art. 17

Se o mesmo lote de produto for embalado em duas linhas diferentes, será necessário manter amostras de retenção de cada linha?

Sim.

8. Art. 18

Deve ser assegurado o equipamento e a manutenção da capacidade analítica? E se um equipamento quebrou? Pode ser um novo equipamento que realize a mesma análise? Ou é necessário manter o equipamento original?

Sim.

Até o final do prazo estipulado a empresa deve manter a capacidade analítica em relação ao produto.

A capacidade analítica pode ser mantida no próprio laboratório da empresa ou em laboratórios terceirizados. Os equipamentos originais podem ser trocados por outros desde que mantida a confiabilidade analítica. Os métodos analíticos podem ser alterados desde que as alterações pertinentes ao registro sejam realizados, caso este ainda esteja ativo.

A alma do artigo é que a capacidade analítica seja mantida.

9. Art. 18

Este artigo se refere apenas a medicamentos descontinuados?

Ele é complementar para medicamentos descontinuados.

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

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

10. Art. 23 §2

Se a empresa tem duas unidades de negócio, cada uma tem que guardar as suas, não pode unificar as áreas de retém?

Não é possível unificar, pois trata-se de atividades de fabricação diferentes.

Ver resposta ao [art. 11](#).